



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.

**TROMBOCITOPENIA INMUNOLÓGICA SECUNDARIA EN LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO Y SÍNDROME DE ANTICUERPOS
ANTIFOSFOLÍPIDOS EN EL CENTRO MÉDICO ABC.**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A:

DR. ALONSO TURRENT CARRILES

ASESOR DE TESIS:

DRA. MARÍA DEL CARMEN AMIGO CASTAÑEDA

PROFESOR TITULAR:

DR. FRANCISCO MORENO SÁNCHEZ



MÉXICO, D.F.

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. José Halabe Cherem
Jefe del departamento de Enseñanza e Investigación
Centro Médico ABC

Dr. Francisco Moreno Sánchez
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna
Centro Médico ABC

Dra. María del Carmen Amigo Castañeda
Asesor de Tesis
Médico adscrito, Hospital A.B.C.

A mis padres, por su incondicional apoyo y cuidados.

A Silvana por su compañía y eterna paciencia durante éste período.

*A mis maestros por todas las enseñanzas y
la capacidad de lograr transmitir tantos conocimientos.*

Índice

Introducción	1
Justificación	3
Contribución del Proyecto al Avance del Conocimiento .	42
Objetivos	43
Objetivo General	43
Objetivos Particulares	43
Metodología	43
Criterios de Inclusión	45
Criterios de Exclusión	45
Análisis Estadístico	45
Resultados	46
Discusión	50
Conclusiones	54
Anexos	57

RESUMEN

La trombocitopenia se define como una cuenta plaquetaria menor a 100,000/ μ L. Las causas de trombocitopenia son múltiples y deben ser estudiadas, dentro de las causas de destrucción plaquetaria incrementada se encuentran las trombocitopenias de causa inmunológica.

El síndrome de trombocitopenia inmunológica puede ser primario o secundario a otras patologías. Dos de las causas más comunes de trombocitopenia inmunológica secundaria son el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y el lupus eritematoso sistémico.

Desde finales del siglo pasado se sabe que aproximadamente entre el 20 y 45% de los pacientes con SAF presentan trombocitopenia, sin embargo no se conoce con exactitud la fisiopatología de éste hallazgo frecuente y en los pacientes catalogados como trombocitopenias inmunológicas primarias se encuentra positividad para anticuerpos antifosfolípidos en alrededor del 46%. En la actualidad no se tiene claro cual debe ser el tratamiento ideal para los pacientes que se presentan con un SAF hematológico y el porcentaje de pacientes que tendrán complicaciones trombóticas y además, no se incluye la trombocitopenia inmunológica en los criterios de clasificación del SAF.

En el presente estudio se revisaron los expedientes de los pacientes ingresados al Centro Médico ABC con diagnóstico de trombocitopenia inmunológica catalogada como primaria, SAF y LEG en un periodo de cinco años. Se determinó la prevalencia de trombocitopenia inmunológica en pacientes ingresados con SAF y LEG en el periodo del tiempo del estudio y de los pacientes catalogados como PTI primaria se revisó la positividad de autoanticuerpos para de ésta forma determinar el porcentaje de éstos con una PTI probablemente secundaria.

En el estudio se revisaron 185 expedientes de los cuales 69 tenían diagnóstico de LES, 19 LES + SAF y 14 SAF primario, en éstos se encontró un 22% de trombocitopenia inmunológica.

El resto de los pacientes (83) estaban catalogados como PTI primaria, de los cuales se encontró una prevalencia de 12% de positividad para anticuerpos anti-DNAs, 8.4% para anticuerpos anti-cardiolipinas, 4.82% para anticuerpos anti-nucleares y 3.61% para anti-beta2glicoproteína-1.

Por lo mencionado previamente podríamos asumir que del total de pacientes catalogados inicialmente como PTI primaria el 12.05% tenía en realidad un "SAF hematológico" y 4.82% una trombocitopenia inmunológica secundaria a LEG.

La proporción de pacientes con SAF, LEG y LEG + SAF con trombocitopenia inmunológica fue de 22%, lo cual corresponde con las cifras encontradas en múltiples estudios tanto nacionales como internacionales.

SUMMARY

The term thrombocytopenia refers to a platelet count less than 100,000/ μ L. There are multiple causes of low platelet counts, and all patients must be studied before having a definitive diagnosis. Among increased platelet destruction causes we can find immune thrombocytopenias.

Immune thrombocytopenia syndrome can be primary or secondary to other pathologies. Two of the most common causes of immune thrombocytopenia are the antiphospholipid antibody syndrome and systemic lupus erythematosus.

Since the last decades of the past century its been known that between 20 and 45% of patients with AAS have thrombocytopenia, eventhough the pathofisiology is not exactly understood, and there are positive antiphospholipid antibodies in as much as 46% of patients initially diagnosed as primary ITP. Nowadays the best treatment, the thrombotic complications of patients with hematologic APS is not clear. The actual APS classification criteria doesn't include thrombocytopenia.

In the present study we revised all the files from patients admitted in five years to Centro Médico ABC diagnosed as primary ITP, APS and SLE. We determined the prevalence of immune thrombocytopenia in patients with APS and SLE in the period of study time and we revised auto antibody positivity in patients admitted with diagnosis of primary ITP. With this we determined the proportion of patients with a probable secondary ITP.

We checked 185 files, from which 69 had a SLE diagnosis, 19 of them SLE + APS, and 14 primary APS, we found immune thrombocytopenia in 22% of this patients.

The other 83 patients were diagnosed as primary ITP, from this 83 patients 12% had positive anti-DNAds antibodies, 8.4% positive anti-cardiolipin antibodies, 4.82% positive anti-nuclear antibodies and 3.61% positive anti-beta2glycoprotein1 antibodies.

With this results we can assume that of the total number of patients diagnosed as primary ITP 12% really has an hemaologic APS and 4.82% SLE secondary immune thrombocytopenia.

The patients diagnosed as APS, SLE, and SLE + APS, had a proportion of 22% of immune thrombocytopenia which correlates with the proportions found in other national and international studies.

***Trombocitopenia Inmunológica Secundaria en Lupus Eritematoso Sistémico y
Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos en el Centro Médico ABC***

INTRODUCCIÓN

Antecedentes Históricos.

Las plaquetas fueron las últimas células sanguíneas circulantes en ser descritas. Inicialmente Osler, Hayam y Bizzozero identificaron partículas pequeñas en la sangre, en un inicio se creyó que eran bacterias, fragmentos celulares u otros elementos sanguíneos. No fue hasta el desarrollo de la tinción de Wright por James Homer Wright que se describió la identidad plaquetaria y su relación con la hemostasia. Wright posteriormente describió el origen megacariocítico de éstas mismas células.¹

William Duke en 1910 describió por primera vez, en el Hospital General de Massachussets, tres pacientes con hemorragias y con cifras plaquetarias bajas y relacionó por primera ocasión las enfermedades hemorrágicas con reducciones de la cuenta plaquetaria, y describió también que el hecho de transferir sangre a través de un corto circuito venoso de un paciente sano a un paciente con trombocitopenia provocaba una disminución en el sangrado, logrando de ésta forma logró la primera transfusión plaquetaria.¹

Desde principios del siglo pasado con los descubrimientos de Duke se desarrolló un gran interés en el estudio de las alteraciones plaquetarias y la trombocitopenia se ha vuelto un motivo de consulta muy común en los diversos servicios de hematología.

Biología de la Producción Plaquetaria.

Las plaquetas se forman de las células formadoras de colonias megacariocíticas, la viabilidad de éstas células dependen de la presencia de citocinas hematopoyéticas, dentro de las cuales se encuentra la trombopoyetina. Las células formadora de colonias megacariocíticas son mitóticamente activas hasta el momento que un evento gatillo o disparador, aún no conocido, frena la división mitótica y las células entran a un proceso llamado endocitosis. En la endocitosis la replicación de ADN continua, pero el citoplasma y el núcleo no se dividen, ésta división del ADN da origen a las células precursoras de megacariocitos que contienen de 4 a 16 veces el complemento normal del ADN dentro de un mismo núcleo celular. Al terminar las divisiones endomitóticas, estas células crecen y modifican su morfología para formar megacariocitos. Los megacariocitos ocupan lugares específicos en la médula ósea según su estado de madurez, las células precursoras de megacariocitos se encuentran en nichos cerca del hueso y al irse diferenciando siguen un gradiente de factor 1 derivado de las células de l estroma y migran cerca de las células endoteliales en los sinusoides de la médula ósea. Las proyecciones citoplásmicas de los megacariocitos pasan a través de las células endoteliales y en éste sitio liberan las plaquetas a la circulación.¹

Una vez en la circulación las plaquetas sobreviven hasta 10 días y posteriormente entran en apoptosis y son removidas de la circulación general.

Los factores reguladores clave para la producción plaquetaria son la trombopoyetina y el factor 1 derivado de células estromales. Se ha encontrado en estudios animales que la ausencia de trombopoyetina (TPO) provoca una disminución del 10% del valor normal de plaquetas. La TPO se produce e forma constitutiva en el hígado, por lo que en pacientes con enfermedad hepática existe una disminución plaquetaria esperada.

La TPO al entrar a la circulación es eliminada por receptores en la superficie celular plaquetaria y de megacariocitos en la médula ósea. Tomando esto en cuenta, en las trombocitopenias secundarias a destrucción periférica, al existir un número normal de megacariocitos en la médula ósea los niveles de TPO son generalmente normales, sin embargo si la trombocitopenia es por alteración en el número de megacariocitos existirá aumento en cifras de TPO.¹

Generalidades.

Actualmente se define a la trombocitopenia a una cuenta plaquetaria menor del nivel normal, típicamente menor a 100,000 / μ L.²

Se considera que entre el 5 y el 10% de todos los pacientes hospitalizados tienen trombocitopenia y 30 a 50% de los pacientes en unidades de terapia intensiva.

La razón primordial para evaluar un paciente con trombocitopenia es el estudio del riesgo de hemorragia. Se considera que los pacientes con cuentas plaquetarias menores a 20 000/uL tienen un riesgo incrementado de sangrados espontáneos y con procedimientos. Los pacientes con trombocitopenia con cifras plaquetarias entre 20 000 y 50 000/ uL rara vez presentan hemorragias espontáneas pero pueden tenerlas al ser sometidos a procedimientos y los pacientes que tienen entre 50 000 y 100 000/uL no tienen riesgo de hemorragia espontánea y pueden ser sometidos a la mayoría de los procedimientos sin mayor riesgo de sangrado.¹

La segunda razón de estudio en el paciente con trombocitopenia es la búsqueda de una condición médica que cause la trombocitopenia, ya que en múltiples ocasiones las trombocitopenias se encuentran asociadas a otras patologías como la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), síndrome urémico hemolítico (SHU), Lupus eritematoso Sistémico (LES), Trombocitopenia inducida por heparina (HIT), Síndrome de anticuerpos antifosfolípido (SAF) y enfermedades primarias de la médula ósea.¹

La relación de la cifra plaquetaria y el riesgo de sangrado no se encuentra bien definida ya que los estudios clínicos son inadecuados y para el médico es muy difícil medir la función plaquetaria. En ciertas situaciones en las cuales existe aumento en la destrucción plaquetaria el volumen plaquetario medio se encuentra incrementado ya que es un mecanismo de defensa que intenta aumentar función aún cuando exista un número disminuido de plaquetas.

El tiempo de sangrado se considera un mal predictor de riesgo de sangrado, sin embargo puede ser el único estudio en el cual se puede demostrar visualmente que una cifra baja de plaquetas se relaciona con mayor sangrado.¹

Las causas de trombocitopenia son diversas (**Tabla 1**).

Tabla 1				
CAUSAS DE TROMBOCITOPENIA				
Pseudotrombocitopenia	Dilución	Secuestro esplénico	Disminución de Producción	Aumento en destrucción
			Enfermedad medular primaria	CID
			VIH	PTT/SHU
			Toxinas/fármacos	Hemangiomas cavernosos
			Deficiencia B12/hierro	Quemaduras
			Hipotiroidismo	Sepsis
			Insuficiencia suprarrenal	Hemofiltración venovenosa
			Enfermedad de Gaucher	Rechazo trasplante renal
			Deficiencia de TPO	Ciclosporina A
			Deficiencia del receptor de TPO	Von Willebrand tipo 2B
				HIT/Complejos inmunes
				TIP (inmune primaria)
				Lupus/SAF

La pseudotrombocitopenia se debe a una cuenta plaquetaria disminuida ya que las plaquetas se encuentran aglutinadas en cúmulos plaquetarios, la mayoría de los casos se debe a cambios conformacionales en la glicoproteína IIb/IIIa por la baja temperatura en la sangre anticoagulada o anticuerpos preexistentes en la sangre del paciente, en éste caso el recolectar las muestras sanguíneas en tubos heparinizados y manteniéndolas a 37 grados C evitan la aglutinación.

En pacientes en terapia intensiva que han recibido múltiples transfusiones de concentrados eritrocitarios pueden desarrollar trombocitopenia dilucional ya que los

concentrados eritrocitarios, unidades de plasma fresco congelado y líquidos intravenosos no contienen plaquetas se desarrolla una dilución plaquetaria.

Otra causa común es el secuestro esplénico encontrado frecuentemente en pacientes con enfermedad hepática severa u otras causas de esplenomegalia. El resto de las causas de forma general se clasifican en una producción disminuida o aumento en la destrucción y en algunos casos una combinación de ambas causas.²

La disminución en la producción medular puede ser por múltiples causas entre las que destacan el remplazo medular por neoplasias metastásicas, toxinas, etanol, deficiencia de vitamina B12, múltiples fármacos, componente inhibitorio y apoptótico de megacariocitos en la púrpura inmunológica.

El incremento en la destrucción plaquetaria es relativamente común y puede ser por causas inmunológicas y causas no inmunológicas. Las causas no inmunológicas abarcan la coagulación intravascular diseminada, la púrpura trombocitopénica trombótica, el síndrome urémico hemolítico, hipertensión pulmonar, enfermedad veno-oclusiva y quemaduras severas.

Las causas inmunológicas se dividen en las causadas por depósito de complejos antígeno/anticuerpo en receptores plaquetarios Fc como en la trombocitopenia inducida por heparina y en los cuales la fracción Fab de las inmunoglobulinas se une a las plaquetas provocando opsonización y destrucción de las mismas en el

bazo, como por ejemplo en la trombocitopenia inmunológica primaria en donde hay anticuerpos contra glicoproteína IIb/IIIa y Ib-IX.^{1,2}

Existen patologías en las cuales puede existir trombocitopenia con trombosis, entre éstas se encuentran las mencionadas en la (tabla 2).²

Tabla 2 Causas de Trombocitopenia con Trombosis
Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT)
Síndrome Urémico Hemolítico (SHU)
Trombocitopenia Inducida por Heparina (HIT)
Coagulación Intravascular Diseminada (CID)
Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN)
Vasculitis/Lupus Eritematoso Sistémico (LES)
Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos (SAF)

El Síndrome de Trombocitopenia Inmunológica.

Paul Gottlieb Werlhob fue el primero en describir lo que se cree actualmente son los primeros reportes de pacientes con trombocitopenia inmunológica o PTI en 1735 en dos mujeres jóvenes que presentaron epistaxis y púrpura, una de las pacientes presento remisión espontánea y la segunda presentó recaídas recurrentes. Pasaron mas de 150 años para que se determinara que se supiera que ésta patología es secundaria a una disminución en la cuenta plaquetaria.

En 1915 Frank propuso por primera vez que existía una supresión tóxica de los megacariocitos por alguna sustancia producida en el bazo, un año después Kaznelson reportó por primera vez una mejoría en los pacientes en los que se

realizaba esplenectomía y propuso el hecho de que existía un aumento en la destrucción plaquetaria en el bazo.

La controversia en la patogénesis de la trombocitopenia inmunológica idiopática, ya que se ha encontrado aumento en la destrucción plaquetaria, disminución en la producción plaquetaria o ambas situaciones. Dameshek y Millar encontraron un aumento en la cantidad de megacariocitos en la médula ósea, sin embargo la mayoría no producían plaquetas de forma adecuada. En 1951 múltiples reportes documentaron un papel del sistema inmunológico en la destrucción acelerada de las plaquetas circulantes.

Evans y colaboradores reportaron también una asociación frecuente entre anemia hemolítica con Coombs positivo y trombocitopenia inmunológica idiopática sugiriendo un mecanismo autoinmune. Harrington, en experimentos en sí mismo, demostró factores humorales presentes en sangre en pacientes con trombocitopenia idiopática y posteriormente el nombre de “púrpura trombocitopénica idiopática” fue sustituido por “púrpura trombocitopénica inmunológica”. En la década de 1980 estudios con plaquetas marcadas con indio-111 demostraron que existe tanto un aumento en la destrucción plaquetaria como una alteración en la producción medular de plaquetas.³

Posterior a éstos hallazgos se ha reconocido el hecho de que múltiples condiciones médicas pueden asociarse al desarrollo de trombocitopenia que es clínicamente

indistinguible de la PTI clásica por lo que se ha realizado una clasificación que separa a las trombocitopenias inmunológicas en dos grandes grupos la “primaria” o idiopática y las formas “secundarias”.

Ésta separación y la demostración cada vez mayor de las formas secundarias de PTI ha provocado que se sepa que la PTI primaria es mucho menos común de lo que previamente se pensaba.³

En múltiples trabajos de investigación y revisión del tema se propone que tanto la PTI primaria y secundaria se considere un síndrome autoinmune que converge en un mismo fenotipo caracterizado por trombocitopenia y hemorragias mucocutáneas.

Diversos autores y expertos en un intento para entender el contexto inmunológico del síndrome han propuesto diversos defectos en la tolerancia inmunológica que promueven el desarrollo y formación de anticuerpos antiplaquetarios. Estas alteraciones inmunes han sido divididas en tres grupos:³

- Alteraciones en el desarrollo inmune temprano o alteración en la tolerancia central
- Alteración en la diferenciación de grupos de linfocitos B y T periféricos
- Alteración en la tolerancia periférica por estímulos inmunológicos.

Se considera que la respuesta al tratamiento depende en gran parte a la naturaleza y etapa del defecto inmune causal de la trombocitopenia.

Por lo tanto en la actualidad debemos considerar a la PTI crónica como un síndrome secundario a aumento de la destrucción plaquetaria y producción ineficaz. En contraste a la anemia en la cual la respuesta fisiológica es un aumento de la producción de eritropoyetina, en PTI no existe una respuesta compensadora de trombopoyetina y los niveles de TPO son normales.

En resumen la PTI es un diagnóstico de exclusión en el cual deben de descartarse inicialmente las causas no inmunológicas. Posteriormente es necesario descartar diferentes causas de trombocitopenias inmunológicas secundarias ya que existen múltiples condiciones que provocan una producción incrementada de anticuerpos anti-plaquetarios. Entre las causas secundarias existen las enfermedades del tejido conectivo, enfermedades linfoproliferativas e infecciones agudas y crónicas.

Dentro de las enfermedades del tejido conectivo que producen trombocitopenia es importante destacar el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren, artritis reumatoide y el síndrome de anticuerpos antifosfolípido, el diagnóstico diferencial puede ser complejo, sobre todo si existe vasculitis asociada, tratamiento con inmunosupresores que provocan supresión medular y trombocitopenia asociada a fármacos. Posteriormente se revisará con más detalle las especificaciones de éstas patologías.⁴

Es relevante mencionar que los pacientes que tienen PTI crónica pueden desarrollar anticuerpos contra otros órganos, entre ellos los mas comunes son los

anticuerpos anti-tiroideos que se pueden encontrar hasta en un 40% de los pacientes y hasta en un 25% provocando hipotiroidismo e hipertiroidismo subclínicos o sintomáticos.

Dentro de los padecimientos linfoproliferativos que provocan PTI secundaria destaca en primer lugar la leucemia linfocítica crónica, sin embargo se han descrito múltiples casos asociados a linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin.³

En muchas ocasiones la PTI en niños es precedida por un síndrome febril sugiriendo una etiología infecciosa, en la población pediátrica 90% de los casos presentan resolución del cuadro en el primer año posterior al inicio de éste. Los primeros casos documentados y revisados en adultos con PTI secundaria a infección se reportaron en la década de 1980 en asociación con infección de VIH, en los últimos años se ha encontrado evidencia de que la infección por *Helicobacter Pylori* y la infección por virus de hepatitis C pueden iniciar igualmente PTI.

Se ha postulado el mimetismo molecular como desencadenante de la respuesta autoinmune en éstos pacientes.³ Con referencia a lo previamente mencionado cabe destacar que es de suma importancia descartar la presencia de cualquiera de las patologías previamente mencionadas para realizar un diagnóstico de PTI primaria en el paciente con trombocitopenia aislada en estudio.

Trombocitopenia Inmunológica en Pacientes con Enfermedades del Tejido Conectivo.

La fisiopatología de las enfermedades del tejido conectivo es sumamente compleja, la autoinmunidad incluyendo los efectos del sistema inmune adaptativo y las células T y B juegan un papel de suma importancia en el desarrollo de las enfermedades reumatológicas, así como de la PTI.

Múltiples enfermedades reumatológicas cursan con trombocitopenia, la gran mayoría por un incremento en la destrucción plaquetaria por auto anticuerpos, sin embargo también se ha documentado disminución en la producción plaquetaria y consumo intravascular.

El Lupus Eritematoso Sistémico y el Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos son las dos entidades reumatológicas que se asocian con más frecuencia al desarrollo de PTI.⁴

La fisiopatología de PTI en las enfermedades del tejido conectivo es muy similar a la de la PTI primaria y es mediada por anticuerpos antiplaquetarios. Los receptores Fc-gamma juegan un papel central en la fagocitosis plaquetaria, y la modulación de dichos receptores puede producir mejoría en las cuentas plaquetarias.⁴

Existe también una disminución en la producción plaquetaria, se ha documentado en múltiples pacientes la presencia de anticuerpos contra el receptor de trombopoyetina.

Además del LES y SAF (que se comentarán con detalla más adelante) otras enfermedades reumatológicas que presentan trombocitopenia inmunológica se mencionan en la tabla 3.⁴

Tabla 3 Enfermedades Reumatológicas con PTI secundaria
Lupus Eritematoso Sistémico
Síndrome de Sjögren
Artritis Reumatoide
Síndromes Vasculíticos
Enfermedad de Still
Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo
Polimiositis y Dermatomiositis
Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos

Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos.

Antecedentes Históricos.

La historia del Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos (SAF) se remonta hasta principios de 1900, cuando Wasserman y sus colaboradores desarrollaron reacciones serológicas para el diagnóstico de la sífilis, en los cuales se utilizaban tejidos ricos en fosfolípidos como antígenos, en 1941 Pangorn llamó a éstos antígenos cardiolipinas.

Con el uso de éstas pruebas se encontraron múltiples pacientes que no tenían factores de riesgo para padecer sífilis con pruebas positivas, en un inicio se pensó que eran falsos positivos. Al estudiar la razón del falso positivo de las pruebas se encontraron muchas pacientes jóvenes que con el tiempo desollaban LES. Dentro de las pacientes estudiadas llamó la atención que 3 de 21 pacientes presentaban tromboflebitis inexplicada.⁵ En la década de los cincuentas se encontró un inhibidor de la coagulación en ciertos pacientes, el cual fue llamado anticoagulante lúpico.⁵

Posteriormente en los sesentas se encontró una mayor frecuencia de trombosis que hemorragias en los pacientes que tenían LES con anticoagulante lúpico. Hasta 1980 que se encontró que ciertos anticoagulantes lúpicos son anticuerpos antifosfolípidos. También en la década de los ochentas se desarrollaron estudios con mucha mayor sensibilidad para la detección para los anti-fosfolípidos.

En esa época pacientes con trombosis y/o pérdida de embarazo en combinación con aCL positivos de manera persistente y/o anticoagulante lúpico se consideraron como portadores del entonces llamado “síndrome anticardiolipina” nombre que posteriormente se cambió al de “síndrome de anticuerpos antifosfolípidos” o SAF.

Si bien se describió en pacientes con LES, pronto se hizo evidente que podía ocurrir en pacientes sin ninguna enfermedad autoinmune subyacente y así se consideró SAF primario a aquel en donde no existe LES ni ninguna otra enfermedad autoinmune y SAF secundario o asociado a LES u otra enfermedad

autoinmune. El término síndrome antifosfolípidos no es correcto ya que hoy sabemos que los anticuerpos van dirigidos a proteínas plasmáticas particularmente la B2GP1 o la protrombina o a complejos de proteína-fosfolípidos, sin embargo se sigue utilizando.

En 1989, Alarcón-Segovia et al publicaron unos criterios diagnósticos preliminares para el diagnóstico o clasificación del SAF primario en los cuales se incluyen además de la trombosis y la pérdida fetal recurrente, a la anemia hemolítica y la trombocitopenia así como las úlceras crónicas en piernas y la livedo reticularis (J Rheumatol 1989;16:482-488).

A pesar del gran interés en el SAF no fue sino hasta 1999 cuando en una reunión de consenso internacional se formularon los primeros criterios de clasificación (Criterios de Sapporo). Posteriormente en el 2004, en el marco de una nueva reunión internacional de consenso se pusieron al día dichos criterios (Sydney, Australia).

Actualmente se considera que estos anticuerpos juegan el papel más importante en el SAF, predominantemente el componente trombótico. En 1994 se publicó por primera vez un estudio en el cual se relaciona a la Beta-2 Glicoproteína I con trombocitopenia ya que ésta glicoproteína se une a las plaquetas provocando activación y agregación de las mismas.

Antes de la descripción e investigación del SAF, las trombosis en los pacientes con LES se trataban con corticosteroides e inmunosupresoras, actualmente con un conocimiento mayor de la fisiopatología del síndrome el manejo ha cambiado completamente y aún con el gran avance que se ha tenido, aún queda un gran camino por recorrer para comprender y entender adecuadamente el SAF.⁵

Epidemiología.

En los pacientes con LES se encuentra generalmente positividad para anticuerpos antifosfolípidos en un 40%, sin embargo menos de 40% de éstos presentan eventos trombóticos. La presencia de SAF trombótico en los pacientes con LES es un factor de mal pronóstico.

En la población general se considera que existen anticuerpos antifosfolípidos en uno de cada cinco pacientes que presenta un evento vascular cerebral antes de los cincuenta años. La presentación clínica y la edad del paciente modifican la probabilidad preprueba de que un paciente tenga el síndrome, ya que los pacientes mayores de 70 años con factores de riesgo vascular tienen mucha menor posibilidad de tener SAF que un paciente joven sin factores de riesgo.⁶

En un estudio de 4494 pacientes con tromboembolismo venoso se encontró que un 24% tenían anticuerpos antifosfolípidos circulantes, muy cercano al porcentaje de pacientes con mutación del factor V e Leiden.⁶

La presencia de abortos recurrentes en la población general ocurre en un 1%, de las mujeres con abortos recurrentes 10 a 15% son diagnosticadas con SAF. Las pérdidas fetales en el segundo y tercer trimestre del embarazo ocurren hasta en 5% de los embarazos, actualmente no se sabe con exactitud la contribución del SAF a éste porcentaje. De todos los embarazos entre el 5 y el 10% se complican por preclampsia, eclampsia o insuficiencia plaquetaria, se sabe que las mujeres con SAF tienen un riesgo mayor de presentar éstas complicaciones. En estudios de casos y controles se ha encontrado que en las pacientes con preclampsia se encuentran anticuerpos antifosfolípidos en 11 a 29% de las pacientes comparándolo con 7% en los controles. Varios estudios prospectivos indican que de las mujeres con anticuerpos antifosfolípidos en altas concentraciones 10 a 50% desarrollaran preclampsia y más de 10% tendrán partos con productos con bajo peso y talla para la edad gestacional.⁶

Fisiopatología.

El SAF se define por dos componentes mayores principales:^{6,7,8}

- 1) La presencia de autoanticuerpos conocidos como anticuerpos antifosfolípidos circulantes en el plasma del paciente
- 2) La presencia de por lo menos una manifestación clínica de una lista de diversas manifestaciones potenciales. De éstas las más habituales son trombosis venosas y arteriales, pérdida fetal recurrente y trombocitopenia.

Los autoanticuerpos conocidos como anticuerpos antifosfolípidos son una clase de anticuerpos que están dirigidos contra proteínas plasmáticas que se encuentran unidas a antifosfolípidos aniónicos, éstos pueden ser detectados por diferentes pruebas⁹ en forma de:

- Anticoagulantes lúpicos
- Anticuerpos anticardiolípidinas
- Anticuerpos contra Beta 2 glicoproteína-I
- Otros anticuerpos, incluyendo contra protrombina, anexina V, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina y otros.

Estos anticuerpos son dirigidos específicamente contra epítopes en proteínas plasmáticas que son expuestos o generados en el momento en que se unen a los fosfolípidos, no directamente contra los fosfolípidos aniónicos.⁷

Aún hoy en día no se conoce con exactitud el mecanismo por el cual se causa trombosis en éstos pacientes.

Los eventos trombóticos parecen ser el resultado de diversas vías patogénicas que convergen, entre éstas se incluyen la inhibición de proteína C, anexina V, activación plaquetaria, activación de proteasas del suero, estimulación de receptores tipo toll, exposición de factor tisular, y disminución de fibrinólisis. Además de las manifestaciones clásicas el espectro clínico se ha vuelto cada día más complejo y algunas manifestaciones como la neuropatía y las manifestaciones neurológicas no se logran explicar completamente por eventos isquémicos y aparentemente existen

alteraciones directas sobre la microcirculación y células neuronales inducidas por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos.^{10, 11}

La mayoría de los mecanismos patogénicos responsables de la formación de trombos se ha demostrando en modelos in vitro, sin embargo también se han realizado múltiples estudios en ratones y hámsteres, en éstos se ha confirmado la patogénesis de los anticuerpos en la formación de trombos. Los mecanismos procoagulantes mediados por los anticuerpos antifosfolípidos se relacionan con su habilidad y avidez de reacción con las proteínas unidas a los fosfolípidos de las membranas celulares de diferentes tipos de células. Se cree que el anticuerpo forma un complejo con su antígeno provocando una perturbación en la membrana celular provocando la liberación de segundos mensajeros y señalización hacia el núcleo. Dependiendo de las distintas funciones celulares, cada tipo de célula tendrá una respuesta distinta y así provocando distintas manifestaciones clínicas.¹⁰

Los anticuerpos anticardiolipina son anticuerpos que reaccionan con cardiolipina, sin embargo pueden también reaccionar con fosfatidilserina, fosfatidilinositol, fosfatidilglicerol, Beta2 glicoproteína I, protrombina o anexina V. Su concordancia con la presencia de anticoagulante lúpico es de aproximadamente 85%. Los anticuerpos de tipo IgG confieren un riesgo mucho mayor de trombosis que los demás isotipos de inmunoglobulina ya que IgA e IgM solamente pueden estar asociados a SAF sin trombosis.

El VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) o estudio para sífilis no treponémico puede presentarse como un falso positivo, ya que en éste estudio el antígeno utilizado es una mezcla de cardiolipinas con cefalina y colesterol, tomando en cuenta esto al encontrar un resultado de VDRL positivo es necesario confirmar su verdadera positividad con estudios antitreponémicos específicos. El uso de VDRL y RPR (Rapad Plasma Reagin) no son apropiados para búsqueda de SAF ya que tienen baja sensibilidad y especificidad.

Los anticoagulantes lúpicos son anticuerpos dirigidos en contra de proteínas como B2-GPI, protrombina o anexina V, que se encuentran unidos a fosfolípidos aniónicos. El nombre “anticoagulante lúpico” es un término mal utilizado ya que provoca trombofilia y no anticoagulación, existe más de un anticuerpo con actividad de anticoagulante lúpico, solamente 50% de los pacientes que tienen anticoagulante lúpico positivo cumplen criterios de clasificación para LES.^{6,7,9}

La detección de anticoagulante lúpico debe realizarse por medio de estudios de coagulación funcionales, se ha documentado en estudios in vitro que éstos anticuerpos bloquean el ensamblaje o unión del complejo protrombinasa y de ésta forma prolongando in vitro el tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa), el tiempo de dilución con veneno de víbora de Russell (dRVVT), el tiempo de coagulación con caolína, y rara vez el tiempo de protrombina (TP).^{7,12}

En general cuando existen deficiencias de factores de la coagulación existe una prolongación de los tiempos de coagulación y ésta prolongación es reversible al diluir el plasma en una proporción 1:1 con un plasma obtenido de un paciente sano, sin embargo no hay una corrección o reversibilidad en la presencia de un anticoagulante lúpico, y puede revertirse al incubarse el plasma del paciente con fosfolípidos de fase hexagonal que neutralizan éste inhibidor.

La Beta 2 Glicoproteína I (B2 GPI) o apolipoproteína H es un inhibidor natural de la coagulación y de la agregación plaquetaria. La inhibición de su función por autoanticuerpos explican el porque la presencia de autoanticuerpos en contra de ésta proteína provocan trombosis. Normalmente la B2 GPI se une a fosfolípidos cargados negativamente como fosfatidilserina y fosfatidilinositol y de ésta forma inhibe la activación de la cascada de coagulación por contacto y la conversión de protrombina a trombina, estos anticuerpos se encuentran en un gran porcentaje de pacientes con SAF primario y secundario.

En múltiples modelos in vitro se han documentado distintas funciones de la B2 GPI como mantener niveles adecuados de proteína S libre, complejos de B2GPI y anticardiolipinas se pueden unir con fosfolípidos plaquetarios estimulando la agregación y activación plaquetaria, los anticuerpos contra B2 GPI pueden presentar reactividad cruzada con determinantes antigénicas en la superficie de las células endoteliales como el CD40 provocando activación celular y con esto mayor producción y expresión de moléculas de adhesión.^{10,11, 12}

Por todo lo mencionado previamente se considera que la B2 GPI es el antígeno principal para los autoanticuerpos del SAF y muchos grupos han investigado la especificidad de los autoanticuerpos contra los diferentes epítopes de la B2 GPI. Tomando en cuenta que la B2GPI consta de 326 aminoácidos acomodados en 5 consensos cortos los diferentes grupos han descrito anticuerpos contra todos los dominios, sin embargo la mayoría apunta a que el dominio I es el más importante en SAF.

Todos los dominios constan de 60 aminoácidos excepto el V que consta de 84, los 14 aminoácidos extras forman un asa hidrofílica con la cual la B2 GPI se une a los fosfolípidos aniónicos, la superficie del dominio I tiene un parche hidrofílico que es altamente inmunogénico y es el sitio de unión de la mayoría de los anticuerpos. Se están realizando actualmente múltiples estudios para detección del dominio I por medio de ELISA para mejorar el diagnóstico de SAF.⁸

Existen otros anticuerpos antifosfolípidos que pueden asociarse a SAF, sin embargo los estudios diagnósticos no se encuentran estandarizados para uso clínico. Los anticuerpos están dirigidos específicamente contra protrombina, anexina V, fosfatidilserina, fosfatidilinositol y fosfatidiletanolamina. De todos éstos el más estudiado y mencionado en la literatura son los anticuerpos anti protrombina, éstos se han descrito en pacientes con trombosis y hemorragias, se debe sospechar su presencia en pacientes en los cuales se conozca la presencia de anticuerpos antifosfolípidos circulantes con tendencia a sangrado.

Se han descrito en estudios en 50% de pacientes con anticuerpos antifosfolípidos, 34% de pacientes con LES y 57% de pacientes con síndrome de Sneddon. Se considera que aumentan el riesgo de tromboembolismo venoso recurrente independientemente de la presencia de anticardiolipinas o anticoagulante lúpico.^{10,11}

Para el desarrollo del síndrome antifosfolípidos la explicación más aceptada es que en un paciente susceptible, existe exposición a agentes infecciosos y posterior a éste evento inicia una producción de autoanticuerpos.

Actualmente existe controversia en relación a la teoría del “segundo golpe” ampliamente discutida por expertos. Ésta teoría plantea que para el desarrollo completo del síndrome es necesario que existan anticuerpos (primer golpe) que promueven un estado trombofílico, sin embargo, la trombosis, las pérdidas fetales o algún otro de los síntomas del síndrome solamente ocurren en caso de una segunda condición trombofílica asociada o también llamada “segundo golpe”.

De los candidatos propuestos como potencial segundo golpe son el tabaquismo, inmovilización prolongada, embarazo y puerperio, uso de anticonceptivos orales, terapia de remplazo hormonal, neoplasias, síndrome nefrótico, hipertensión, dislipidemia e infecciones.⁷

Otro mecanismo patogénico discutido frecuentemente es la función del sistema del complemento ya que su activación parece un paso necesario en los modelos in vivo para el desarrollo de trombosis y pérdidas fetales. En algunos modelos animales se ha observado que las deficiencias de componentes del complemento o sus

receptores, así como animales tratados con inhibidores de la activación del complemento tenían cierta protección para el desarrollo de trombosis.

Se ha encontrado en ratones embarazadas con deficiencias de C3 o C5, o siendo tratados con inhibidor de convertasa de C3 no tuvieron pérdidas fetales inducidas por anticuerpos antifosfolípidos.

Se ha demostrado que los pacientes con SAF primario tienen niveles mas bajos de CH50, C3 y C4 que los controles, además tienen aumento de fragmentos de complemento circulantes, lo cual indica activación del sistema de complemento.¹²

Predisposición Genética.

La mayoría de los estudios genéticos en SAF se ha llevado a cabo en población pediátrica, sin embargo se ha encontrado que factores de riesgo genéticos como la concurrencia con mutaciones en factores de coagulación aumentan el riesgo de trombosis.

La coexistencia de mutación del factor V de Leiden, mutación del gen de la protrombina y resistencia a la proteína C activada provocan un incremento importante del riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes con SAF.

Los parientes de paciente con anticuerpos antifosfolípidos tienen mayor posibilidad de tener anticuerpos antifosfolípidos, en una serie de 23 pacientes con anticardiolipinas, 23 de 87 familiares (33%) también tuvieron positividad para anticardiolipinas.¹²

Existe una fuerte asociación entre anticuerpos antifosfolípidos con HLA-DR7 en pacientes canadienses, alemanes, italianos y mexicanos, y con HLA-DQ7 en pacientes estadounidenses y españoles.¹²

Ciertos polimorfismos del gen de la B2-GPI y los genes de HLA-DMA y DMB se han encontrado con un mayor riesgo del desarrollo de SAF.

En estudios en pacientes con SAF se encontró que en 133 pacientes con SAF primario la asociación de los genes STAT4 y BLK se asocian frecuentemente al riesgo de LES.

Prevalencia de SAF con otras condiciones clínicas.

Además de la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en SAF, se pueden encontrar en diferentes condiciones clínicas, en las cuales su significado clínico puede variar ampliamente en cada una de éstas.¹²

- En personas sanas es muy poco recuente la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, en la mayoría pueden encontrarse positivos como un episodio único y no presentarse al repetir los estudios. En algunos estudios se su presencia se ha relacionado con aumento del riesgo de desarrollar SAF.

- En otras enfermedades reumatológicas autoinmunes se ha encontrado que en LES alrededor de 31% tienen anticoagulante lúpico, 23 a 47% tienen anticardiolipinas y 20% anticuerpos contra B2-GPI. Aproximadamente 50 de los pacientes con anticoagulante lúpico tienen LES. La presencia de anticoagulante lúpico y anticardiolipinas se ha encontrado en otras enfermedades como escleroderma y artritis psoriásica, sin asociarse con datos clínicos de SAF por lo que su significado no es claro aún.¹²
- Se ha notado la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con infecciones, éstos generalmente son anticardiolipinas isotipo IgM, y en ocasiones han presentado eventos trombóticos. Sin embargo no tienen actividad contra B2-GPI. Las infecciones que se han encontrado asociadas son bacterianas (septicemia, leptospirosis, sífilis, enfermedad de lyme, tuberculosis, lepra, endocarditis, fiebre reumática post-estreptocócica, klebsiella), virales (hepatitis A, B y C, sarampión, VIH, HTLV-I, CMV, varicela-zoster, epstein-barr, adenovirus, parvovirus, rubéola), parasitarias y hongos (malaria, pneumocystis jirovecii y leishmaniasis visceral).¹²
- Múltiples fármacos pueden asociarse con anticuerpos antifosfolípidos, se incluyen fenotiazinas, fenitoína, hidralazina, procainamida, quinidina, quinina, dilantina, etusuximida, interferón alfa, amoxicilina, clorotiazida, anticonceptivos orales, propranolol, etc. Generalmente los anticuerpos son isotipo IgM y rara vez se asocian con trombosis.¹²

- Algunas neoplasias se han reportado con asociación de autoanticuerpos como tumores sólidos pulmonares, colon, cérvix, próstata, riñón, ovario, mama y hueso, también con linfomas Hodgkin y no Hodgkin y con mielofibrosis, policitemia vera, leucemias mieloides y linfoides.¹²
- Otras asociaciones son PTI, anemia de células falciformes, anemia perniciosa, diabetes mellitas, enfermedad inflamatoria intestinal, diálisis y síndrome de Klinefelter.

Manifestaciones Clínicas.

El SAF se caracteriza por trombosis venosas y arteriales, morbilidad obstétrica y/o manifestaciones clínicas que no forman parte de los criterios de clasificación como el lívedo reticularis, trombocitopenia, enfermedad valvular cardiaca y neuropatía.¹³

En una serie de 1000 pacientes con SAF primario o secundario se estudió la frecuencia de las diferentes manifestaciones clínicas y los resultados se muestran en la Tabla 4.^{13, 6.}

Tabla 4 Manifestaciones Clínicas	
Trombosis Venosa Profunda	32%
Trombocitopenia	22%
Lívedo Reticularis	20%
EVC isquémico	13%
Tromboflebitis superficial	9%
Embolismo Pulmonar	9%
Pérdidas fetales	8%
Isquemia Cerebral Transitoria	7%
Anemia Hemolítica	7%
Otras manifestaciones	

Otras manifestaciones menos comunes incluyen migraña, fenómeno de Raynaud, hipertensión pulmonar, necrosis avascular, úlceras cutáneas, insuficiencia suprarrenal por infarto, déficit cognitivos.

El riesgo de trombosis venosa y arterial se encuentra incrementado en pacientes con aumento de actividad de anticoagulante lúpico o niveles elevados de anticuerpos anticardiolipinas. El riesgo de trombosis recurrente incrementa de forma importante en caso de haber positividad para los tres anticuerpos antifosfolípidos en estudios repetidos.

Las trombosis venosas son mas comunes que las arteriales, el sitio mas frecuente son las piernas, sin embargo puede encontrarse en las venas renales, hepáticas, axilares, subclavias, retinales, senos cerebrales y la vena cava. Las trombosis arteriales son comunes en vasos cerebrales, sin embargo puede encontrarse trombosis coronaria, renal, mesentéricas y oclusiones de injertos de bypass arterial.

El tipo de anticuerpo determina en cierta forma la localización de la trombosis ya que las trombosis venosas profundas y embolismo pulmonar se relaciona con actividad de anticoagulante lúpico y los eventos que involucran arterias periféricas, coronarias y cerebrales se relacionan con niveles elevados de IgG e IgM contra anticardiolipinas.¹³

El EVC isquémico es la manifestación neurológica mas común, generalmente sucede en pacientes jóvenes sin factores de riesgo para enfermedad cerebrovascular, el evento puede ser por trombosis in situ o de tipo cardioembólico. Otras manifestaciones que pueden existir son déficit cognitivos y/o lesiones en la sustancia blanca.

Se han reportado también de forma más aislada la presencia de epilepsia, depresión, psicosis, corea, mielitis transversa, hipoacusia neurosensorial, hipotensión ortostática y migraña.¹³

Las manifestaciones hematológicas son la trombocitopenia que se presenta frecuentemente y será tema abordado con más detalle posteriormente, microangiopatía trombótica¹⁴, anemia hemolítica y hemorragias.¹³

La tromboembolia pulmonar se presenta en aproximadamente un tercio de los pacientes con TVP. Otras manifestaciones que pueden presentarse son hipertensión pulmonar, hemorragia alveolar, alveolitis fibrosante.¹³

La enfermedad cardiovascular es común puede existir enfermedad valvular que se presenta con engrosamiento de las válvulas, nódulos valvulares generalmente mitrales y vegetaciones no bacterianas. Generalmente la enfermedad valvular produce insuficiencias valvulares y rara vez estenosis.¹⁵

La presencia de anticuerpos antifosfolípidos se ha relacionado en múltiples estudios con la formación de trombos intracardiacos, derrame pericárdico, miocardiopatía, restenosis temprana de bypass arteriales y venosos y enfermedad arterial periférica.

En cuanto a la cardiopatía isquémica existe controversia entre la relación de SAF con enfermedad isquémica cardíaca. En algunos estudios se ha encontrado positividad de anticardiolipinas y anti B2 GPI en pacientes con angina inestable, también se ha encontrado una asociación entre angina con arterias coronarias angiográficas normales en SAF, en éstos paciente existe alteración por resonancia magnética cardíaca de forma mas frecuente que en controles sanos.^{6,13}

Las manifestaciones cutáneas son frecuentes y puede presentarse, lívedo reticularis en 26% de los pacientes, necrosis digital, hemorragias en astilla, trombosis venosas superficiales, úlceras post flebíticas, necrosis cutánea circunscrita, púrpura, pseudovasculitis, necrosis cutánea extensa y anetoderma.¹⁶

La enfermedad renal se produce por enfermedad trombótica o por alteración en capilares glomerulares. La enfermedad puede cursar de forma asintomática o producir falla renal aguda o crónica con proteinuria.^{15, 17}

En el tubo gastrointestinal puede existir isquemia en cualquier zona del tracto o presentar sangrado de tubo digestivo, perforación o ulceraciones. Puede

presentarse como infartos esplénicos o pancreáticos, en el hígado puede existir un síndrome de Budd-Chiari, hipertensión portal, infartos hepáticos y cirrosis.¹³

Las manifestaciones oculares no son frecuentes y generalmente se presenta como amaurosis fugaz con oclusión venosa y arterial retiniana.

La enfermedad adrenal puede presentarse con dolor abdominal y debilidad por insuficiencia suprarrenal generalmente por hemorragia o infarto bilateral.

La osteonecrosis se presenta como cambios asintomáticos en la apariencia de las cabezas femorales en resonancia magnética, no existe aún una asociación clara con SAF.

El SAF catastrófico se refiere a un porcentaje muy bajo de pacientes con SAF que desarrollan enfermedad trombótica diseminada con falla orgánica múltiple, se considera el diagnóstico en los siguientes pacientes:^{13, 15}

- Historia de SAF y/o presencia de anticuerpos antifosfolípidos
- Tres o más trombosis nuevas en una misma semana
- Confirmación de microtrombosis por histopatología
- Exclusión de otras causas de trombosis multiorgánicas

Éstos pacientes pueden presentar datos laboratoriales similares a los pacientes con coagulación intravascular diseminada (niveles bajos de fibrinógeno, elevación de los productos de degradación de fibrina y elevación de dímero D). El SAF catastrófico tiene una mortalidad de hasta 50% a pesar de tratamiento anticoagulante e inmunosupresor.¹⁵

La patología obstétrica no se revisará en éste texto ya que no es el objetivo del mismo.¹⁸

Trombocitopenia en el paciente con SAF.

Desde la primeras tres publicaciones de pacientes con SAF primario, se reportó la trombocitopenia en un 30 a 46% de los pacientes.¹⁶ Ésta manifestación ha sido un hallazgo consistente en todas los reportes posteriores. La asociación de trombocitopenia con SAF es mas común en pacientes con SAF secundario a LES que en SAF primario, sin embargo se ha descrito en ambas condiciones.¹⁶ Alarcón-Segovia reportó trombocitopenia en 20% de los pacientes con SAF secundario a LES y con su grupo se propuso la trombocitopenia como parte preliminar de los criterios de clasificación del SAF.¹⁶ La incidencia de trombocitopenia en SAF se ha reportado en diferentes estudios entre 22 y 42%. La trombocitopenia tiende a ser menos severa que la observada en PTI primaria generalmente teniendo cifras plaquetarias de 70 a 120 000 plaquetas /uL y generalmente no requiere tratamiento. Se han descrito múltiples casos de pacientes con SAF con trombocitopenia como única manifestación, y aparentemente no existe un efecto en las complicaciones

trombóticas ya que las tasas de trombosis fueron similares en pacientes con y sin trombocitopenia.

Una asociación importante en pacientes con SAF con trombocitopenia es la presencia de alteraciones valvulares cardíacas, corea, artritis y lívedo reticularis.

La patogénesis de la trombocitopenia en SAF no se conoce exactamente y ha sido estudiada desde mediados de la década de 1980, sin embargo se ha encontrado la presencia de anticuerpos contra receptores de glicoproteína específicos como GP 1b/IX y GP IIb/IIIa en aproximadamente 40% de los pacientes con anticuerpos antifosfolípidos. En un estudio se encontró que 11 de 15 pacientes (73%) con SAF y trombocitopenia se encontraban anticuerpos contra glicoproteínas plaquetarias circulantes.¹⁹

Se ha propuesto también que la unión de anticuerpos en contra de B2 glicoproteína I induce dimerización de los receptores a su vez estimulando la fosforilación del receptor de la abetalipoproteína E. Éste proceso provoca activación de MAP kinasa, generando tromboxano A2 y fosfatidilinositol-3-kinasa y a través de la glicoproteína IIIa se induce activación plaquetaria y sensibilización de otros agonistas. Los anticuerpos antifosfolípidos también se unen a fosfolípidos aniónicos en la cara interna de la membrana plaquetaria, lo cual sugiere que la activación y agregación plaquetaria debe existir para que se expongan éstos fosfolípidos internos a los anticuerpos.¹⁰

En 66% de los pacientes que se presentan con PTI se puede encontrar anticuerpos antifosfolípidos, IgG en contra de fosfolípidos puros es frecuente. En estudios se ha encontrado que 46% e los pacientes con PTI tienen evidencia de actividad de anticoagulante lúpico o anticuerpos anticardiolipinas, pero no se encontró correlación entre la actividad del anticoagulante lúpico o los títulos de anticuerpos con la edad, género, grado de trombocitopenia o hemorragia.

En estudios no se ha logrado realizar una correlación de respuesta a tratamiento con esteroides o esplenectomía en pacientes con PTI y anticuerpos antifosfolípidos. Aparentemente la presencia de anticuerpos antifosfolípidos puede ser útil para clasificar a un grupo de pacientes con PTI y riesgo de complicaciones tromboembólicas particularmente posterior a la recuperación de cifras plaquetarias con el tratamiento.^{19, 20}

En algunos estudios prospectivos en pacientes con PTI como el de Stasi et al se demostró que 46% de los pacientes tenían anticuerpos antifosfolípidos, y al seguirlos por 2.5 años ninguno desarrolló eventos trombóticos aun con elevada frecuencia de actividad de anticoagulante lúpico (44%). Éstos resultados se contradicen con los de Diz-Kücükkaya et al, quienes siguieron por 5 años a pacientes con PTI y encontraron de 45% de los que tenían anticuerpos antifosfolípidos progresaron a SAF, y además reportaron que al terminar el seguimiento solo 33% de los pacientes con anticoagulante lúpico se mantuvieron sin eventos trombóticos a diferencia de 96% de los controles sin anticoagulante

lúpico con valor estadísticamente significativo ($p < 0.0001$).²¹ Perrot-Deseilligny et al, de forma similar reportó un 25% de trombosis en pacientes con PTI y anticuerpos antifosfolípidos a 2.5 años de seguimiento. Funauchi et al, reportaron que 5 de cada 7 pacientes con PTI y anticuerpos presentaban tendencia por pérdida fetal recurrente y trombosis.

Recientemente un estudio realizado por Comellas-Kirkerup et al reportó que la mitad de los pacientes con trombocitopenia y que cumplían criterios para SAF por laboratorio, a los 6 años presentaban por lo menos 1 criterio clínico para SAF, el otro 50% de los pacientes permaneció libre de trombosis.²²

Como conocemos los criterios de clasificación de Sapporo y la revisión de los mismos en Sydney sólo incluyen la trombosis y la morbilidad obstétrica dentro de los criterios clínicos de clasificación, y por lo tanto un paciente con citopenias hematológicas en la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, sin historia de trombosis o morbilidad gestacional no puede ser clasificado con SAF.¹⁶

Esto ha provocado que algunos autores propongan a éste subgrupo de pacientes como un estado pretrombótico de la enfermedad. Otros autores sugieren el término de SAF hematológico para este subgrupo de pacientes.^{19, 20, 21} No existen ahora estudios sobre si los pacientes con trombocitopenia y positividad para anticuerpos antifosfolípidos deben recibir tratamiento anticoagulante a largo plazo para prevenir el riesgo de trombosis.^{19, 20, 21}

Criterios de Clasificación de SAF.

Los criterios de clasificación actualizados para SAF primario incluyen los mencionados en la tabla 5.^{6, 7, 15, 16, 23, 24}

Tabla 5 Criterios de Clasificación Revisados para el Síndrome Antifosfolípidos
Criterios Clínicos
1. Trombosis Vascular. Uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos en cualquier tejido u órgano. Debe ser confirmada por criterios validados (imagen o histopatología)
2. Morbilidad Obstétrica. A) Una o más muertes de fetos morfológicamente normales, no explicables, después o en la semana 10 de gestación. B) Uno o más partos prematuros de un neonato morfológicamente normal, antes de la semana 34 de gestación debido a eclampsia, preeclampsia severa o insuficiencia placentaria, C) Tres o más abortos espontáneos consecutivos antes de la semana 10 de gestación, con exclusión de alteraciones anatómicas u hormonales maternas y sin alteraciones cromosómicas
Criterios de Laboratorio
1. Presencia de Anticoagulante Lúpico en plasma. En dos o más ocasiones separadas por 12 semanas y detectado de acuerdo a las guías de la sociedad internacional de trombosis y hemostasia.
2. Presencia de anticuerpos anticardiolipina isotipo IgG y/o IgM en suero en títulos intermedios o altos (más de 40 GPL o MPL o más de la percentila 99). En 2 mediciones separadas por 12 semanas y determinado por ELISA estandarizado.
3. Presencia de anticuerpos anti-B2 glicoproteína I isotipo IgG y/o IgM en suero en títulos mayor a la percentila 99. En 2 mediciones separadas por 12 semanas y medido por ELISA estandarizado
Se considera SAF en caso de existir un criterio clínico y un criterio de laboratorio positivos
Se sugiere clasificar a los pacientes en 3 categorías I- Si tiene mas de un criterio de laboratorio, IIa- sólo tiene anticoagulante lúpico positivo, IIb- sólo anticardiolipinas positivo, IIc- Sólo anti B2 GP I positivo

Desde hace años se ha propuesto la inclusión de algunas otras manifestaciones clínicas en los pacientes con SAF en los criterios de clasificación ya que se presentan relativamente frecuentes en estos pacientes. Dentro de los criterios que se propone deben incluirse se encuentra la trombocitopenia asociada al SAF, de las diversas manifestaciones dermatológicas se propone la inclusión del lívedo reticularis.^{15, 16} Existen manifestaciones que se deben de considerar como posibles hallazgos compatibles con SAF, sin embargo aún no se tienen suficientes evidencias científicas para sugerirlos como parte de los criterios y por ésta razón se necesitan mas estudios, dentro de éstas se encuentran el SAF catastrófico, las neuropatía por SAF y la valvulopatía cardíaca.

Tratamiento

El tratamiento del SAF es complejo y varía dependiendo de las manifestaciones clínicas, en general se considera que los pacientes con trombosis deben de mantenerse con anti coagulación con inhibidores de vitamina K de forma indefinida. Existen diversos fármacos que se utilizan como inmunosupresores e inmunoreguladores.^{6, 25, 26} Éste tema va mas allá del objetivo de éste texto por lo que no se abundará en él.

Lupus Eritematoso Sistémico y Trombocitopenia.

EL LES es una enfermedad inflamatoria sistémica que puede afectar cualquier órgano o sistema incluyendo el sistema hematológico. La afección hematológica es uno de los 11 criterios de clasificación de la enfermedad. Las manifestaciones hematológicas incluyen la leucopenia, anemia hemolítica y trombocitopenia.^{1, 3, 4}

En general la trombocitopenia se presenta entre 25 y 50% de los pacientes con diagnóstico de LES. La gran mayoría tienen trombocitopenia leve con cuentas entre 100 000 y 150 000 por microlitro, y en menos de 10% se presenta trombocitopenia de menos de 50 000 / μ L.

Originalmente se pensaba que en algunos de los pacientes con PTI a los que se les realizaba esplenectomía desarrollaban LES, posteriormente se concluyó que la trombocitopenia diagnosticada como PTI primaria originalmente era solamente la presentación inicial de un LES. Se considera actualmente que de los pacientes con

trombocitopenia aislada 3 a 15% desarrollaran un LES tiempo después, y además los pacientes con LES y trombocitopenia tienen mayor daño a otros órganos como corazón, riñón y sistema nervioso central.^{1, 3, 4}

La etiología de la trombocitopenia es variada y generalmente es multifactorial.

El mecanismo más importante es inmunológico con producción de autoanticuerpos en contra de las glicoproteínas plaquetarias GP IIb/IIIa y GP Ib/IX, la unión de estos anticuerpos en las superficies plaquetarias provoca fagocitosis y destrucción de las mismas en el bazo.

Se ha encontrado también que los anticuerpos antifosfolípidos son responsables de la destrucción plaquetaria en algún porcentaje menor de éstos pacientes, y se ha encontrado que la trombocitopenia puede ser más profunda en pacientes con títulos altos de anticuerpos anticardiolipinas. Los anticuerpos contra las glicoproteínas plaquetarias y contra el receptor c-Mpl pueden inducir también apoptosis de los megacariocitos en la médula ósea con una producción plaquetaria disminuida.

En pacientes con LES, SAF y PTI primaria se ha encontrado la presencia de anticuerpos contra CD40 ligando y es un mecanismo propuesto del desarrollo de trombocitopenia.^{1, 3, 4}

Existen otros mecanismos importantes para el desarrollo de trombocitopenia en LES entre éstos mielosupresión por inmunosupresores, frecuentemente antimaláricos y otros inmunosupresores. Infecciones asociadas pueden contribuir a

la disminución de la cuenta plaquetaria entre los más frecuentemente reportadas se encuentran la infección por *Helicobacter pylori*, virus de hepatitis C, VIH y otras enfermedades virales.

Un mecanismo que se puede presentar es el incremento en el consumo plaquetario como las microangiopatías trombóticas. El tratamiento de la trombocitopenia del SAF es similar al de la PTI primaria. Se debe iniciar tratamiento en pacientes sintomáticos con cuentas plaquetarias menores de 50 000/ μL y en pacientes asintomáticos con cuentas menores de 20 000/ μL .^{1, 3, 4}

El tratamiento se basa en el uso de glucocorticoides, se recomienda el uso de cuatro a ocho ciclos de dexametasona oral a dosis altas (40 miligramos por día por cuatro días) en intervalos de dos semanas. La gran mayoría de los pacientes presentan buena respuesta al tratamiento, en caso de no presentar respuesta existen diferentes opciones, entre ellas azatioprina, ciclofosfamida, inmunoglobulina intravenosa, micofenolato de mofetilo y rituximab.

En caso de no presentar adecuada respuesta se debe considerar la esplenectomía y en caso de no presentar respuesta adecuada se deben reiniciar los fármacos inmunosupresores previamente mencionados e incluir danazol, se ha mencionado como opción el tratamiento con vincristina. No existen actualmente estudios completos que hagan sugerir un beneficio con el tratamiento a base de estimuladores de receptor de trombopoyetina en PTI secundaria a LES, sin embargo en PTI primaria se han encontrado Buenos resultados.^{1, 3, 4}

JUSTIFICACIÓN.

El estudio de las trombocitopenias inmunológicas secundarias es un tema de gran interés para la investigación médica actual, ya que en múltiples ocasiones los pacientes clasificados con Púrpura Trombocitopénica Inmunológica primaria son portadores de diversas condiciones médicas que al ser diagnosticadas podrían ser tratadas inicialmente de manera distinta. Existe conocimiento hoy en día que un alto porcentaje de los pacientes con PTI son secundarios a enfermedades de la colágena o autoinmunes, entre éstas las más frecuentemente encontradas son el SAF y el LES por lo que es necesario estudiar la prevalencia de éstas enfermedades en la población con PTI tratada en el Centro Médico ABC ya que no se conocen éstos datos.^{1, 3, 4}

Con objetivo de poder realizar estudios prospectivos y establecer un diagrama de flujo para diagnóstico y tratamiento en la población con trombocitopenia inmunológica en el Centro Médico ABC es necesario conocer las características inmunológicas de la misma.

CONTRIBUCIÓN DEL PROYECTO AL AVANCE DEL CONOCIMIENTO.

Con el estudio de la población con trombocitopenia inmunológica del Centro Médico ABC se podrán plantear nuevos estudios a seguir para realizar algoritmos diagnósticos y de tratamiento en los pacientes con trombocitopenia inmunológica secundaria a LES y SAF. Con el proyecto se conocerán con más exactitud las características clínicas y séricas de los pacientes tratados por trombocitopenias inmunológicas en el Centro Médico ABC.

OBJETIVOS.

Objetivo General.

Determinar la prevalencia de trombocitopenia inmunológica en la población del Centro Médico ABC con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico y Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos.

Objetivos Particulares.

- Determinar la prevalencia de anticuerpos anti-fosfolípidos (anti-cardiolipinas, anticoagulante lúpico y anti-Beta2glicoproteína1), Anticuerpos anti-nucleares y anticuerpos anti-DNA doble cadena en pacientes categorizados como Trombocitopenia Inmunológica Primaria.
- Determinar la proporción de pacientes con trombocitopenia inmunológica secundaria a Lupus Eritematoso Sistémico o Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en la población estudiada.

METODOLOGÍA.

Se revisaron los expedientes físicos y digitalizados de los pacientes hospitalizados en el Centro Médico ABC del 1 enero de 2007 al 31 de diciembre de 2011 (5 años) con diagnósticos registrados de Púrpura Trombocitopénica Inmunológica, Lupus Eritematoso Generalizado o Sistémico y Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos.

De los expedientes revisados se registró la cifra plaquetaria al ingreso y de ésta forma poder evaluar que cantidad de pacientes presentaba trombocitopenia. Se registraron en tablas los siguientes datos de los pacientes, edad, género, diagnóstico de ingreso, cuenta plaquetaria, diagnóstico previo, síntomas al diagnóstico, síntomas al ingreso, positividad o negatividad de anticuerpos antinucleares, anticoagulante lúpico, anticuerpos anti cardiolipinas, anticuerpos anti beta 2 glicoproteína 1, otros anticuerpos, niveles bajo o normal de C3 y C4 del complemento.

Se revisaron los expedientes del mismo periodo de tiempo de pacientes con diagnóstico de Trombocitopenia Inmunológica o PTI y se determinó el número de pacientes a los que se les realizó estudio para determinación de anticuerpos anti-fosfolípidos (anti-cardiolipinas, anticoagulante lúpico y anti-Beta2glicoproteína1), Anticuerpos anti-nucleares, anti-DNA doble cadena, otros (anticuerpos anti-plaquetarios) y niveles normales o bajos de C3 y C4 del complemento.

Los resultados de los autoanticuerpos fueron registrados como positivos o negativos sin tomar en cuenta el nivel de titulación o el patrón de los mismos.

Solamente se tomó en cuenta el primer ingreso en tiempo del paciente para el estudio, no se tomaron en cuenta los reingresos del paciente para el estudio.

Criterios de inclusión.

1. Todo paciente que haya ingresado al centro médico ABC en el intervalo temporal mencionado con diagnóstico de PTI, SAF o LES sin importar el motivo de internamiento que cuente con una biometría hemática durante el internamiento.
2. Diagnóstico definitivo de las patologías mencionadas o en estudio por probable diagnóstico de las mismas, el cual haya sido de ingreso o egreso.

Criterios de exclusión.

1. Paciente con los diagnósticos requeridos al cual no se le haya realizado una biometría hemática durante el internamiento.
2. Diagnóstico dudoso de SAF, PTI o LES al egreso.
3. Expedientes con notas de ingreso o historia clínica incompleta que no tenga los datos suficientes para el estudio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para realizar en análisis de los resultados obtenidos se utilizaron medidas de estadística descriptiva.

Se emplearon medidas de tendencia central para determinar la media de edad de los pacientes.

Se obtuvieron prevalencias anuales de LES, SAF y PTI y las prevalencias totales por padecimiento.

RESULTADOS.

Se revisaron un total de 550 expedientes de pacientes ingresados en el Centro Médico ABC en el periodo temporal de enero de 2007 a diciembre de 2011 con diagnósticos registrados de Púrpura Trombocitopénica Inmunológica, Lupus Eritematoso Generalizado o Sistémico y Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos.

Del total de 550 expedientes revisados se incluyeron en el estudio 185 expedientes y fueron excluidos 365 expedientes debido a que no cumplieron los criterios de inclusión para el estudio.

La media de edad de la población de estudio fue 41 años, la mediana de edad de la población es de 39 años y la percentila 75 de los pacientes fue de 54 años con un rango de edad que va de los 2 hasta los 86 años.

La población estudiada de 185 pacientes mostró ser predominantemente femenina con 156 mujeres y 29 hombres, esto corresponde a 84% y 16% respectivamente. Con una relación mujer:hombre de 5.4:1.

Dentro de los 185 expedientes revisados se registraron 69 con diagnóstico LES (37.3%), 19 de los expedientes correspondieron al diagnóstico de LES + SAF secundario (10.27%), 14 de los expedientes correspondieron a pacientes con SAF primario (7.56%), y 83 (44.86%) expedientes se clasificaron como púrpura trombocitopénica inmunológica primaria.

Tomando en cuenta las tres categorías diagnósticas previamente mencionadas, se registraron las cuentas plaquetarias de estos pacientes para determinar, por medio de estudio de laboratorio, la prevalencia de trombocitopenia inmunológica en el grupo de estudio. Se encontró una prevalencia de trombocitopenia en 23 de los 102 pacientes mencionados previamente con diagnóstico de LES, LES + SAF y SAF primario, lo que corresponde a un 22% de los pacientes con LES, SAF o LES + SAF secundario.

Se obtuvieron las prevalencias anuales de trombocitopenia inmunológica secundaria a los padecimientos mencionados por año dentro del periodo de estudio y se encontró que en el año 2007 hubo una prevalencia de 5.06 casos por cada 10,000 ingresos,¹ en el año 2008 hubo 2.29 casos*, en el 2009 de 0.60 casos*, en 2010 3.51 casos* y en el 2011 de 2.18 casos*. La prevalencia total en el periodo de estudio fue de 2.69 casos por cada 10,000 ingresos hospitalarios.

Así mismo se obtuvieron las prevalencias anuales de LES, SAF, LES + SAF secundario determinando una prevalencia total de LES de 8.07*, una prevalencia de SAF de 1.64* y una prevalencia de 2.22* de LES + SAF secundario. Las tablas y gráficas donde se muestran éstos resultados se encuentran en la sección de anexos.

Del total de 185 expedientes revisados en el periodo de estudio se encontraron 83 pacientes que fueron categorizados con el diagnóstico de púrpura trombocitopénica inmunológica primaria (44.86%).

¹ Prevalencia expresada por cada 10,000 ingresos en el periodo de estudio

Las determinaciones de anticuerpos solicitados a éstos pacientes durante el internamiento fueron: anticoagulante lúpico, anti-cardiolipinas, anti-beta2glicoproteína 1, anticuerpos anti-nucleares, y otros anticuerpos (anti-DNAds, anti-plaquetarios). Además se registraron los niveles de C3 y C4 del complemento como marcadores de inflamación y activación del sistema del complemento.

Se determinó que de los 83 pacientes, 7 (8.4%), tenían positividad para anticoagulante lúpico, 4 (4.8%) para anticuerpos anti-cardiolipinas, 3 (3.6%) para anticuerpos anti-beta2glicoproteína1, 4 (4.8%) anticuerpos anti-nucleares positivos y 10 (12.04%) otros anticuerpos positivos (anti-DNAds o anti-plaquetarios).

En las mediciones de niveles de C3 y C4 del complemento, de los 83 pacientes, solamente 1 (1.2%) tenía niveles bajos de C3 y 8 (9.6%) de éstos niveles bajos de C4.

Al medir la prevalencia anual por anticuerpo determinamos que los pacientes categorizados como PTI primaria presentan de forma mas frecuente otros anticuerpos (anti-plaquetarios y anti-DNAds) positivos con una prevalencia total de 12.05%, en segundo lugar encontramos la positividad de anticoagulante lúpico con una prevalencia de 8.43%, en tercer lugar con la misma prevalencia total los anticuerpos anti-cardiolipinas y anticuerpos anti-nucleares 4.82% y por último los anticuerpos anti-beta2glicoproteína-1 con una prevalencia de 3.61%.

En cuanto a los niveles bajos de complemento se encontró una prevalencia de C3 disminuido de 1.20% y de C4 disminuido una prevalencia de 9.64%. La gráfica de las prevalencias por anticuerpo puede visualizarse en la sección de anexos.

Tomando en cuenta la positividad de los anticuerpos en la población con PTI catalogada o diagnosticada como primaria encontramos que 10 de todos los pacientes tuvieron positividad para anticuerpos que se utilizan para realizar el diagnóstico de SAF, esto corresponde a una proporción del 12.05% de los pacientes egresados con diagnóstico de PTI primaria, por lo que podríamos asumir que en realidad éstos pacientes tienen una PTI secundaria a síndrome de anticuerpos antifosfolípidos o síndrome de anticuerpos antifosfolípidos hematológico.

Otros 4 pacientes catalogados como PTI primaria tienen positividad para anticuerpos encontrados en LES como anticuerpos anti-nucleares y anti-DNAs, corresponde a una proporción de 4.82% de la población de PTI primaria, esto nos sugiere y hace pensar que éstos pacientes no deberían ser diagnosticados con enfermedad primaria, si no como una trombocitopenia inmunológica secundaria a LES y requieren modificación en su vigilancia y tratamiento.

DISCUSIÓN.

Al revisar los resultados que encontramos en este estudio, podemos observar que en comparación con otros estudios similares realizados en diferentes lugares del mundo, nuestra población diagnosticada con PTI tiene menor prevalencia y menor frecuencia de positividad de anticuerpos anti-nucleares y anti-fosfolípidos, probablemente éste hallazgo sea debido a que existen pacientes con diagnóstico de PTI que son estudiados de forma externa o bien existe una población de PTI que no fue estudiada con búsqueda de éstos ya que el estudio en nuestro hospital no se encuentra protocolizado.

En estudios similares desde la descripción del síndrome antifosfolípidos se ha reportado trombocitopenia en la población con éste síndrome con una frecuencia de entre 20 y 40%, en pacientes con LES se ha descrito hasta en 50% de los pacientes, se considera que los pacientes que presentan LES con SAF secundario es mas frecuente la presencia de trombocitopenia inmunológica. En éste estudio encontramos en pacientes con SAF primario o secundario a LES y LES la presencia de trombocitopenia inmunológica secundaria en un 22%, que aunque se encuentra dentro de los límites descritos en la literatura es una frecuencia baja.^{6, 13}

En el grupo de los pacientes con diagnóstico de PTI primaria se encontró que de los 83 pacientes, 10 de ellos (12.05%) tuvieron positividad para anticuerpos antifosfolípidos, esto se ha descrito previamente en la literatura mundial entre un 20

y 35% aproximadamente¹⁶, sin embargo hoy en día no se ha logrado poner en consenso como se debe categorizar a éstos pacientes y los expertos en el tema han propuesto dos diferentes términos para éste fenómeno, “síndrome de anticuerpos antifosfolípidos hematológico” o “PTI con anticuerpos antifosfolípidos positivos”.^{19, 20, 21}

El hecho que exista un 12% aproximadamente y un 5% aproximadamente de los pacientes del Centro Médico ABC con PTI con positividad para anticuerpos característicos de SAF y LES respectivamente nos debe hacer pensar que existen pacientes que no han sido completamente estudiados o que han sido mal categorizados inicialmente como PTI primaria y requerirán un distinto abordaje y tratamiento ya que podrían presentar diversas manifestaciones y complicaciones además de la trombocitopenia inmunológica. Se han estudiado diversos grupos de pacientes y hoy en día no existe un consenso para el tratamiento de éstos ya que en algunos estudios se ha visto que al incrementar la cifra plaquetaria con tratamiento a base corticosteroides o inmunosupresores los pacientes presentan trombosis.

Cabe destacar que existe evidencia generada en nuestro país como el estudio realizado por Comellas-Kirkerup y cols en 2010 en el Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán, en el que no se demostró que éste grupo de pacientes presente mayor frecuencia de enfermedad trombótica²². Debido a que en los grandes hospitales de referencia a nivel mundial se ha encontrado en

porcentajes elevados la trombocitopenia en pacientes que cumplen los criterios de clasificación para el SAF, al igual que en la revisión de los criterios de Sapporo sugerimos que la trombocitopenia sea reincorporada a los criterios de clasificación para SAF.

Es importante mencionar que en éste estudio debido a que es un hospital privado, con una población muy heterogénea en grupos étnicos, y diferentes médicos adscritos con diferente orden de estudio de los pacientes, es difícil estudiarlos, ya que a un número importante de pacientes no les fue solicitada la determinación de anticuerpos en la hospitalización del período de estudio, o bien fueron estudiados como externos, ni fueron descartadas otras causas de PTI secundaria, en esa hospitalización antes de recibir el tratamiento. Algunos otros pacientes fueron estudiados en consulta privada externa por lo que no contamos con la información sobre su estatus de anticuerpos, sin embargo se puede asumir que éstos pacientes no habían sido estudiados de forma completa y fueron considerados sin anticuerpos para la estadística con la que se obtuvieron los resultados.

Con la evidencia generada sobre la población de nuestro hospital se podrán realizar nuevos estudios en donde se determinará de forma longitudinal la evolución de ésta población tan específica, en ese caso se podrá determinar a 5 años que número de pacientes de nuestra población presenta enfermedad trombótica, nefropatía, cardiopatía o enfermedad obstétrica.

Con la información obtenida en múltiples centros se podrá llegar a un consenso en el tratamiento del paciente con PTI secundaria a SAF.

Los 4 pacientes con PTI con anticuerpos positivos que corresponden a LES deberán llevar un seguimiento más estrecho ya que podrían presentar sintomatología de otro tipo mas adelante.

En el estudio se encontró como en las demás series conocidas que la PTI primaria y secundaria a otras enfermedades inmunológicas es entre 5 y 6 veces mas frecuente en mujeres que en hombres y predominantemente en pacientes en edad reproductiva ya que la percentila 75 de la población es de 54 años, y la media de edad de 41 años, aunque se presentó desde pacientes pediátricos hasta la novena década de la vida.

CONCLUSIONES.

Con los resultados obtenidos en éste estudio se determinó que un porcentaje significativo de los pacientes estudiados con diagnóstico de PTI (12.05%) deben de ser considerados como PTI secundaria a SAF y otra parte de la población presentó anticuerpos positivos sugestivos de LES (4.8%). De acuerdo a los resultados obtenidos a partir de este estudio proponemos que todos los pacientes con trombocitopenia aislada deben de ser estudiados en forma ordenada primero descartando pseudotrombocitopenia, causas farmacológicas, infecciosas y posteriormente enfermedades autoinmunes.

En el estudio de éstas últimas debemos incluir la determinación de anticuerpos anti-fosfolípidos, anticuerpos anti-nucleares y anticuerpos anti-DNA doble cadena. De ésta forma los pacientes tendrán un seguimiento distinto del de una PTI primaria y deberán tener vigilancia de forma mas frecuente por la posibilidad de presentar otras manifestaciones sistémicas, no hematológicas.

Por lo tanto, de acuerdo a los resultados, se puede proponer la creación y estandarización de procesos de atención médica y guías de práctica clínica dirigidos a este tipo de pacientes y de ésta forma que todos los médicos tratantes (internistas, hematólogos y reumatólogos) que participan en la atención de éstos pacientes se familiaricen y se realice un protocolo de estudio establecido por un consenso. Por lo tanto, todos los pacientes con una PTI en estudio, deben de seguir

el protocolo y sólo se realizará el diagnóstico de PTI primaria hasta descartar todas las demás causas secundarias mencionadas en la introducción de éste trabajo.

Éste trabajo sirve de base para realizar nuevos estudios prospectivos en el área controvertida de asociación de PTI con anticuerpos anti-fosfolípidos. Posteriormente, debemos determinar en la población del Centro Médico ABC con trombocitopenia y anticuerpos positivos el número porcentual de pacientes que presentan trombosis a corto, mediano y largo plazo, y de ésta forma determinar si es conveniente mejorar las cifras plaquetarias con tratamiento médico, tomando en cuenta el mayor riesgo de trombosis que puede ser inducida. Surge además la pregunta sobre si los anticuerpos antifosfolípidos son un simple epifenómeno en los pacientes con PTI o en realidad son los causantes de ésta enfermedad y en segundo lugar si éstos pacientes requerirían tratamiento con hidroxicloroquina, heparina de bajo peso molecular o antiagregantes plaquetarios como profilaxis primaria de enfermedad tromboembólica, lo cual tendría que estudiarse en ensayos clínicos para tal fin.

El estudio de forma homogénea y ordenada de éstos pacientes reducirá costos hospitalarios, así como morbi-mortalidad a futuro, ya que se podrá iniciar un tratamiento específico de la causa secundaria de la trombocitopenia inmunológica en cada caso. Proponemos realizar un estudio sobre la población de PTI y SAF en el CMABC, debido a que la población estudiada en éste hospital es heterogénea y de diferentes etnias raciales, y de ésta forma conocer si ésta patología se presenta de forma mas frecuente en una u otra etnia.

El estudio apoya a la inclusión de la trombocitopenia dentro de los criterios de clasificación de SAF, se deberán realizar estudios en el CMABC que incluyan la cardiopatía, nefropatía y lívedo reticularis en la población hospitalaria y de ésta forma proponer el realizar a nivel nacional estudios similares en centros hospitalarios con características equivalentes al Centro Médico ABC con el objetivo de modificar los criterios de clasificación para ésta enfermedad que ha causado tanta polémica por su variabilidad clínica y laboratorial.

ANEXOS.

TABLA 6. Frecuencia de casos por patología por año

PATOLOGÍA	2007	2008	2009	2010	2011	TOTAL X PATOLOGÍA
Lupus Eritematoso Sistémico	26	11	14	8	10	69
LES+SAF secundario	6	3	2	4	4	19
Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos	3	1	3	5	2	14
Suma de casos LES, SAF y LES+SAF	35	15	19	17	16	102
TROMBOCITOPENIA INMUNOLÓGICA SECUNDARIA	8	4	1	6	4	23

Tabla 6: Se muestra el número de casos de Lupus Eritematoso sistémico, Lupus Eritematoso sistémico + Síndrome antifosfolípidos secundario y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario por año en el período de tiempo del estudio.

Se puede observar en la última fila el número de pacientes del total de los tres rubros previamente mencionados que presentaban trombocitopenia.

TABLA 7. Prevalencia por patología por año

PREVALENCIAS POR PATOLOGÍA	2007	2008	2009	2010	2011	Total del Periodo
Prevalencia de PTI 2°	5,06	2,29	0,60	3,51	2,18	2,69
Prevalencia de LES	16,44	6,31	8,38	4,68	5,44	8,07
Prevalencia de SAF	1,90	0,57	1,80	2,92	1,09	1,64
Prevalencia de LES+SAF	3,79	1,72	1,20	2,34	2,18	2,22
Prevalencia total de LES y SAF	22,13	8,60	11,37	9,94	8,70	11,94

En la tabla 7 se expresa la prevalencia de trombocitopenia inmunológica secundaria (PTI 2°), lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF), lupus eritematoso sistémico con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos secundario (LES+SAF). Se expresa de forma anual y en el total del período de estudio.

Prevalencias expresadas por cada 10,000 ingresos en el periodo de estudio.

Tabla 8. Número de pacientes con diagnóstico de PTI y anticuerpos medidos en ésta población.

Patología	2007	2008	2009	2010	2011	Total del periodo
Pacientes con Diagnóstico de PTI	16	14	14	15	24	83
Tipo de anticuerpo						
Tipo de anticuerpo	2007	2008	2009	2010	2011	Total del periodo
Anticoagulante Lúpico	0	2	1	2	2	7
Anti-cardiolipinas	0	1	1	0	2	4
Anti B2 GPI	0	0	1	1	1	3
ANA	1	0	3	0	0	4
Otros Anticuerpos	2	4	1	2	1	10
C3 disminuido	0	0	0	1	0	1
C4 disminuido	3	0	2	3	0	8

La Tabla 8 muestra en la parte superior el número de pacientes diagnosticados anualmente con PTI (Trombocitopenia autoinmune) clasificada como primaria inicialmente.

La parte inferior muestra el número de pacientes con anticuerpos positivos y el tipo de anticuerpo anual y en el total del periodo del estudio.

Tabla 9. Prevalencia de anticuerpos en pacientes con PTI

PREVALENCIAS DE AUTOANTICUERPOS	2007	2008	2009	2010	2011	Total del Periodo
Anticoagulante Lúpico	0,00	14,29	7,14	13,33	8,33	8,43
Anti-cardiolipinas	0,00	7,14	7,14	0,00	8,33	4,82
Anti B2 GPI	0,00	0,00	7,14	6,67	4,17	3,61
ANA	6,25	0,00	21,43	0,00	0,00	4,82
Otros Anticuerpos*	12,50	28,57	7,14	13,33	4,17	12,05
C3 disminuido	0,00	0,00	0,00	6,67	0,00	1,20
C4 disminuido	18,75	0,00	14,29	20,00	0,00	9,64

La Tabla 9 muestra la prevalencia anual de positividad de anticuerpos presentados en el estudio en pacientes con PTI clasificada como primaria inicialmente.

Las prevalencias están expresadas por cada 100 pacientes con PTI.

* Otros anticuerpos incluye anti-DNA doble cadena y anti-plaquetarios.

Tabla 10. PTI inicialmente clasificada como primaria, encontrada como secundaria en el estudio.

	2007	2008	2009	2010	2011	Total del Periodo
PTI secundarias a SAF	0	3	2	2	3	10
Proporción	0,00%	21,43%	14,29%	13,33%	12,50%	12,05%
PTI secundarias a LES	1	0	3	0	0	4
Proporción	6,25%	0,00%	21,43%	0,00%	0,00%	4,82%

La tabla 10 muestra el número de pacientes con diagnóstico de PTI secundaria a SAF y LES en el grupo de PTI inicialmente categorizadas como primarias.

Se muestra la proporción de pacientes con PTI secundarias expresadas de forma porcentual.

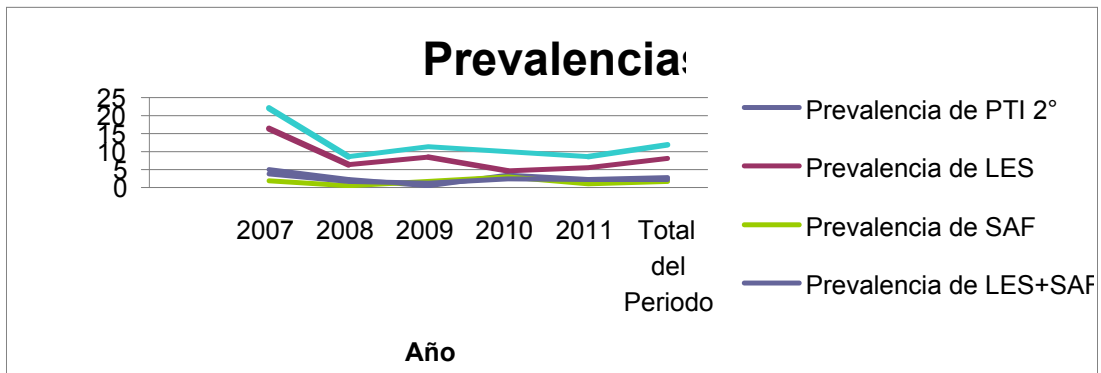
Tabla 11. Distribución de género en la población estudiada y relación mujer:hombre.

POBLACION	2007	2008	2009	2010	2011	Total del Periodo
MUJERES	45	28	27	25	31	156
HOMBRES	5	3	5	7	9	29
TOTAL	50	31	32	32	40	185
Mujeres por cada hombre	9	9,33	5,4	3,57	3,44	5,38

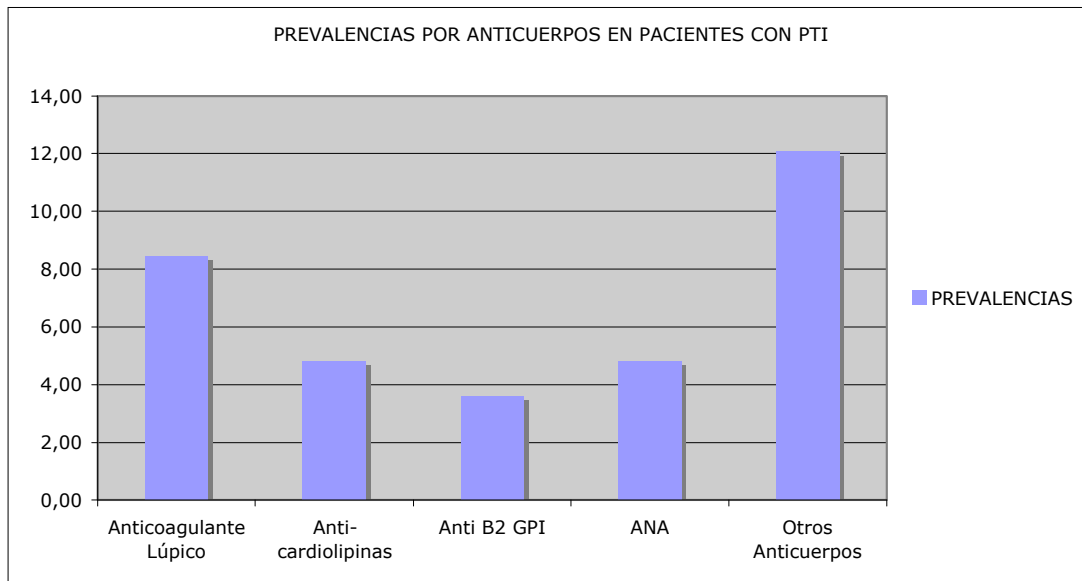
En la tabla 11 se muestran el número de hombres y mujeres estudiados anualmente y al final del periodo.

En la parte inferior se muestra el número de mujeres por cada hombre estudiados en el periodo.

Gráfica 1. Prevalencia por patología por cada 10, 000 egresos

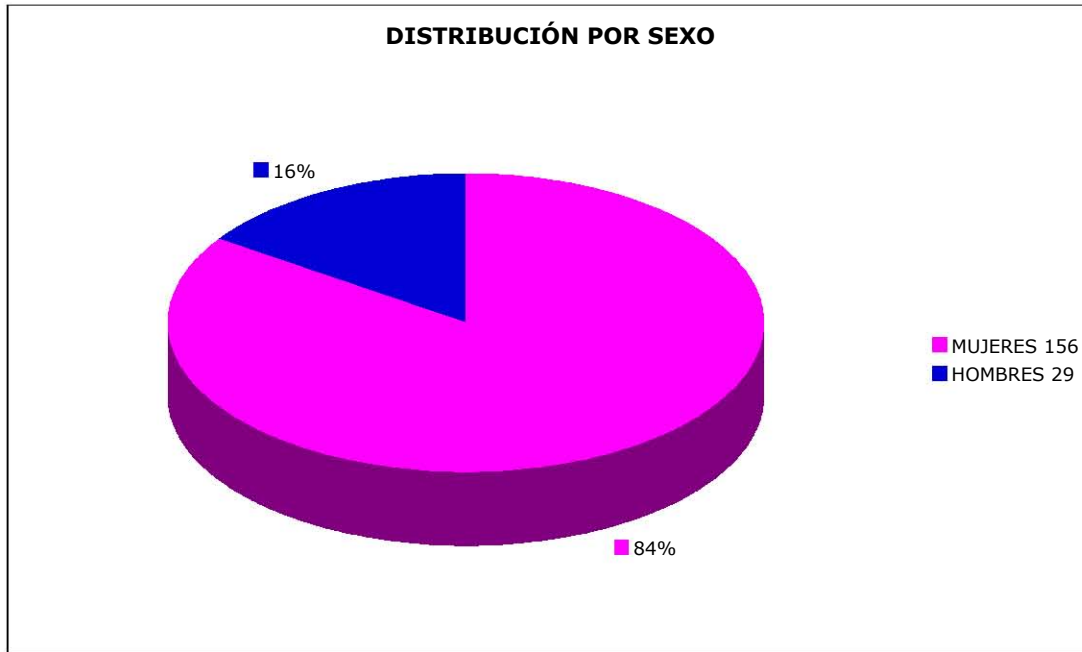


Gráfica 2. Prevalencia* por anticuerpos en pacientes con PTI clasificada como primaria



* Prevalencia expresada por cada 100 pacientes con PTI por año, en el periodo del estudio

Gráfica 3. Distribución por sexo de la población estudiada.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Kuter D J. Chapter 8 General Aspects of Thrombocytopenia, Platelet Transfusions, and Thrombopoietic Growth Factors. En: Kitchens C, Alving B, Kessler C. Kitchens: Consultative Hemostasis and Trombosis. 2ª edición. Philadelphia, EUA: Elsevier; 2007. p.111-119
- ² Abrams Ch, Capítulo 175, Thrombocytopenia. En: Goldman L, Schafer A. Goldman: Goldman's Cecil Medicine. Edición 24. Philadelphia, EUA: Elsevier Saunders; 2012.p.1124-1131
- ³ Cines D, Liebman H. The Immune Thrombocytopenia Síndrome: A Disorder of Diverse Patogénesis and Clinical Presentation. Hematol Oncol Clin N Am 2009; 23: 1155-1161
- ⁴ Arkfeld D, Weitz I. Immune Thrombocytopenia in Patients with Connective Tissue Disorders and the Antiphospholipid Antibody Síndrome. Hematol Oncol Clin N Am. 2009; 23: 1239-1249
- ⁵ Alarcón-Segovia D. The Antiphospholipid Store. Editorial. The Journal of Rheumatology. 2003; 30:1893-1896
- ⁶ Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branco W, Khamashta M. Antiphospholipid Síndrome. Lancet 2010; 376:1948-1509
- ⁷ Meroni P L, Borghi M O, Raschi E, Tudesco F. Patogénesis of antiphospholipid síndrome: understanding the antibodies. Nat Rev Rheumatol 2011;7:330-9
- ⁸ De Laat B, Mertens K, De Groot P G. Mechanisms of Disease: antiphospholipid antibodies—from clinical association to pathologic mechanism. Nature Clinical Practice Rheumatology 2008; 4 (4): 192-199
- ⁹ Conte a, Cadoudal N, Siguret V. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Acta Bioquím Clín Latinoam 2008; 42 (2): 271-278
- ¹⁰ Aguilar-Valenzuela R, Martínez-Martínez L A, Pierangeli S. A Comprehensive Review of Thrombogenic Mechanisms in APS. The Open Autoimmunity Journal. 2010; 2: 1-6
- ¹¹ Ortel T, Trombosis and the Antiphospholipid Síndrome. Hematology. The American Society of Hematology Education Program Book. 2005; 2005 (1): 462-468

-
- ¹² Bermas B, Schur P. Pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. www.uptodate.com. Última actualización febrero 2010
- ¹³ Bermas B, Erkan D, Schur P. Clinical manifestations of the antiphospholipid síndrome. www.uptodate.com. Última actualización mayo 2011
- ¹⁴ Johnsen SJA, Valborgland T, Gudlaugsson E, Bostad L, Modal R. Thrombotic microangiopathy and the antiphospholipid síndrome. Case Report. *Lupus* 2010; 19: 1569-1572
- ¹⁵ Cervera R, Tektonidou, Espinosa G, Cabral AR, González EB, Erkan D, et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Síndrome and Non-criteria Manifestations (I): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus* 2011; 20: 165-173
- ¹⁶ Cervera R, Tektonidou, Espinosa G, Cabral AR, González EB, Erkan D, et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Síndrome and Non-criteria Manifestations (II): Thrombocytopenia and skin manifestations. *Lupus* 2011; 20: 174-181
- ¹⁷ Appel G. Antiphospholipid Syndrome and the Kidney. www.uptodate.com. Última actualización octubre 2010.
- ¹⁸ Lockwood C, Schur P. Obstetrical manifestations of the antiphospholipid síndrome. www.uptodate.com. Última actualización diciembre 2010.
- ¹⁹ Stasi R, Stipa E, Masi M, Oliva F, Sciarra A, Perrotti A, et al. Prevalence and clinical significance of elevated antiphospholipid antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1994; 84: 4203-4208
- ²⁰ Atsmi T, Furukawa S, Amengual O, Koike T. Antiphospholipid antibody associated thrombocytopenia and the paradoxical risk of thrombosis. *Lupus* 2005; 14: 499-504
- ²¹ Diz-Küçükaya R, Hacıhanefioglu A, Yenerel M, Turgut M, Keskin H, Nalcaci M, et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid síndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura: a prospective cohort study. *Blood* 2001; 98: 1760-1764
- ²² Comellas-Kirkerup L, Hernández-Molina G, Cabral A. Antiphospholipid-associated thrombocytopenia or autoimmune hemolytic anemia in patients with or without definite primary antiphospholipid síndrome according to the Sapporo revised classification criteria: 1 6-year follow-up study. *Blood* 2010; 116: 3058-3063
- ²³ Bermas B, Erkan D, Schur P. Diagnosis of the antiphospholipid syndrome. www.Uptodate.com. Última actualización abril 2011.

²⁴ Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T, Branco D, Brey R L, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295-306

²⁵ Bermas B, Schur P, Kaplan A. Treatment of the antiphospholipid syndrome. www.uptodate.com. Última actualización febrero 2010.

²⁶ Alliot C, Messouak D, Albert F. Correction of thrombocytopenia with aspirin in the primary antiphospholipid syndrome. *American Journal of Hematology*. 2001; 68: 215-217