

# Trombosis coronaria y tromboembolia pulmonar como presentación de síndrome antifosfolípidos en un varón

Lucía E Flores García,\* Omar Gómez Monterrosas,\* Erika Marroquín Fabián,\*\* Alberto Herrera Lozano,\*\* Héctor Herrera Bello\*\*\*

## Resumen

El síndrome antifosfolípidos es una enfermedad sistémica autoinmune caracterizada por trombosis arterial o venosa, pérdidas fetales recurrentes, y títulos elevados de anticuerpos antifosfolípidos, como el anticoagulante lúpico y los anticuerpos anticardiolipina entre otros. Se considera una de las principales diátesis protrombóticas, por lo que tras su diagnóstico se indica de forma indefinida profilaxis con anticoagulación. Se han propuesto criterios diagnósticos en base a hallazgos clínicos y de laboratorio, sin embargo es conveniente individualizar a los pacientes. Dentro de las manifestaciones clínicas, la trombosis venosa profunda es la más común (aproximadamente 32% de los casos). Se presenta el caso de un paciente masculino joven que debutó con síndrome antifosfolípidos con una presentación clínica atípica: trombosis arterial coronaria; además de una revisión del tema.

**Palabras clave:** Síndrome antifosfolípidos, trombosis, anticuerpos antifosfolípidos.

## Caso clínico

Masculino de 33 años que acudió al Servicio de Urgencias por presentar dolor opresivo en región lumbar incapacitante al movimiento de un mes de evolución, recibió tratamiento con antiinflamatorios sin mejoría total. Dos semanas después se agregó fiebre y tos con expectoración hemoptoica, exacerbándose el dolor lumbar, además de referir dolor punzante en región dorsal paravertebral y en cara anterior de tórax. Dentro del tiempo de evolución del padecimiento tuvo historia de presentar algo que

## Abstract

*Antiphospholipid syndrome is a systemic illness characterized by arterial or venous thrombosis, recurrent fetal loss, and high titer of antiphospholipid antibodies such as lupic anticoagulant and anticardiolipin antibodies. It represents a stage prothrombotic in which early and indefinite anticoagulant treatment is indicated. There are numerous clinical and biochemical criteria for the diagnosis, however always is suitable to individualize. Deep venous thrombosis is the most frequent feature in the diagnosis (32% of cases). This is a young patient with diagnosis of Antiphospholipid Syndrome with an unusual beginning: coronary arterial thrombosis.*

**Key words:** Antiphospholipid syndrome, thrombosis, anticardiolipin antibodies.

puede compararse con disnea y palpitaciones así como en momentos opresión precordial.

Antecedentes de importancia: Historia de síndrome antifosfolípidos en un primo.

Infarto al miocardio en cara inferior en octubre de 2005 y angina posinfarto en noviembre del mismo año, documentándose en ese episodio un trombo en la arteria coronaria derecha y placa del 25%; se colocaron dos stent con fármaco TAXUS liberté 3.0 X 16 y 3.0 X 20' mm iniciándose doble esquema antiagregante, suspendiendo el clopidogrel varios meses previos a su ingreso. Antecedente de hematuria y flogosis en una ocasión 6 meses previos a su ingreso.

A la exploración física: leve deshidratación de mucosa oral, datos de dificultad respiratoria con desaturación de 87% al aire ambiente en la oximetría capilar, discreta palidez de tegumentos, ruidos cardiacos de adecuada intensidad rítmicos, taquicardia de 115 lpm, sin ritmo de galope. Campos pulmonares con dificultad para

\* Residente Medicina Interna.

\*\* Médico Interno.

\*\*\* Cardiología. Responsable Unidad de Terapia Intermedia.

Fundación Clínica Médica Sur, México, D.F.

la inspiración profunda, disminución de ruido respiratorio en base derecha, con disminución de vibraciones vocales y transmisión de la voz. Pulsos adecuada amplitud, rítmicos, sin edema de miembros inferiores.

Electrocardiograma con taquicardia sinusal, onda S presente en DI, Q en DIII y T invertida en DIII. Eje discretamente desviado a la derecha sin desniveles del ST.

Placa de tórax con infiltrado parahiliar izquierdo y discreta disminución de flujo pulmonar en lado derecho. Laboratorios: al final.

El síndrome antifosfolípidos (SAF) es una enfermedad sistémica autoinmune caracterizada por trombosis arterial o venosa, así como pérdidas fetales recurrentes, asociado con títulos elevados de anticuerpos antifosfolípidos (aPL) conocidos como anticoagulante lúpico (LA) y anticuerpos anticardiolipina (aCL) entre otros, que poseen diferentes propiedades patogénicas.<sup>1</sup>

El síndrome puede presentarse como una entidad aislada (SAF primario) o en asociación con otra enfermedad

sistémica de base, particularmente con lupus eritematoso sistémico (LES) el cual aparece hasta en un 20-30% de estos pacientes. Se considera actualmente como una de las principales y más frecuentes diátesis protrombóticas, por lo que tras su diagnóstico deberá efectuarse de forma indefinida una profilaxis secundaria de nuevas trombosis mediante anticoagulación, pues el riesgo de retrombosis es extraordinariamente elevado tras un periodo trombótico o después de suspender anticoagulación.<sup>2</sup>

No se conoce exactamente la prevalencia del SAF. Aunque los anticuerpos antifosfolípidos se asocian con predisposición a trombosis y con otros trastornos autoinmunes, se han encontrado en individuos normales asintomáticos. En el desarrollo de SAF, los factores genéticos sugieren asociaciones con HLA-DR7 en Canadá, Alemania, Italia y México, y con HLA-DQw7 en el resto de América y España.<sup>3,4</sup>

En 1998 fueron propuestos los Criterios de Sapporo para la clasificación del SAF, siendo actualmente una práctica guía para diagnóstico. Cabe recordar la importancia de individualizar los casos, ya que existen pacientes con alta probabilidad diagnóstica cuyos hallazgos clínicos y de laboratorio no han sido aceptados como criterio. Tales incluyen: livedo reticularis, valvulopatías, corea, mielitis transversa, isquemia cerebral transitoria, anemia hemolítica y trombocitopenia.

En series consultadas, la prevalencia de las manifestaciones más comunes de SAF ha sido la siguiente: trombosis venosa profunda (32%), trombocitopenia (22%), livedo reticularis (20%), infarto cerebral (13%), tromboembolia pulmonar (9%), abortos (8%), ataque isquémico transitorio y anemia hemolítica con 7% en cada caso. En un estudio para evaluar la asociación existente entre SAF e incremento de la incidencia de infarto miocárdico (IM), 20% de los pacientes con isquemia cardíaca sin otro padecimiento autoinmune, tuvieron anticuerpos anticardiolipina de significado patogénico incierto. Además se demostró un riesgo incrementado para EVC e IM con la presencia de anticuerpos  $\beta$ 2-GP I.<sup>6,7</sup>

Los anticuerpos anticardiolipina se han implicado en aterosclerosis acelerada probablemente como resultado de su activación de células endoteliales.<sup>8</sup>

La presencia de aPL obliga a hacer el diagnóstico por laboratorio de SAF. El estándar de oro es la detección de anticuerpos anticardiolipina por el método de ELISA, o de anticoagulante lúpico.

Los anticuerpos mayormente asociados con manifestaciones clínicas, están dirigidos contra proteínas de unión a fosfolípidos (llamadas "cofactores") más que

Tabla I. Resultado y rango de referencia de estudios de laboratorio al inicio del diagnóstico.

Biometría hemática	18/03/07	Referencia
Hemoglobina	14.2 g/dL	14-18
Hematócrito	42.7%	42-54%
Plaquetas	27	150-450
Leucocitos	15.5	4.5-11
Neutrófilos segmentados	83.9%	40-75
Neutrófilos absolutos	13	1.8-7
Tiempos de coagulación	18/03/07	
Tiempo protrombina	12.6 segundos	9-12
Tiempo de tromboplastina activada	38.8 segundos	25.8-33.8
Anticuerpos	18/03/07	
Cardiolipina IgA	< 7 APL U/mL	0-12
Cardiolipina IgG	95 GLP U/mL	Negativo < 11 Indeterminado 11-19 Positivo bajo 20-80 Positivo fuerte > 80
Cardiolipina IgM	15 MPL U/mL	Negativo < 10 Indeterminado 10-19 Positivo bajo 20-80 Positivo fuerte > 80
21/03/07		
SS-A anticuerpos	4.40	0-19
SS-B anticuerpos	16.50	0-19
C3 complemento	210.0 mg/dL	70-152
C4 complemento	28.7 mg/dL	16-38
DNA doble cadena	142	0-200
SM anticuerpos	7.10	0-19
RNP anticuerpos	3.60 U	0-19

a los antifosfolípidos propiamente. De estas proteínas se destaca la  $\beta$ 2-glucoproteína I ( $\beta$ 2-GP I) y la protrombina, además de proteína C y S, y anexina V.<sup>11</sup>

Los anticuerpos anti DNA y anti-ENA (Sm, RNP, Ro, La) se rastrean sólo si hay sospecha de LES.

Determinación de los anticuerpos antifosfolípidos (aPL):

1. Anticuerpos anticardiolipina (aCL) isotipos IgG e IgM por técnica de ELISA:

- Débil (+) > 16 GPL (IgG) o > 18 MPL (IgM)
- Moderado (++) > 30 GPL (IgG) o MPL (IgM)
- Muy intenso (+++) > 45 GPL (IgG) o MPL (IgM)

Los aCL resultan positivos en 80% de los pacientes con SAF, y en 60% se encuentra positividad de aCL y LA. Representan mayor riesgo de trombosis venosa profunda y trombosis venosa de repetición. Su sensibilidad es importante, sin embargo se encuentran falsos positivos sobre todo del isotipo IgM en sífilis, SIDA y fiebre Q.<sup>11</sup>

2. Anticoagulante lúpico (LA) por técnicas coagulométricas. A partir de plasma muy pobre en plaquetas, se realizan pruebas de prolongación del tiempo parcial

Tabla II. Criterios para la identificación de SAF.<sup>5</sup>

Criterios clínicos	
1.	Trombosis vascular: uno o más episodios de trombosis arterial, venosa, o de pequeños vasos; independientemente el tejido y el origen. Debe confirmarse por imagen, Doppler o histopatología, en este último caso debe estar ausente evidencia significativa de inflamación.
2.	Anormalidades en el embarazo: <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Una o más muertes fetales inexplicables de un producto morfológicamente normal de 10 o más semanas de gestación.</li> <li>B. Uno o más nacimientos prematuros de un producto morfológicamente normal de 34 o menos semanas de gestación debido a preeclampsia o eclampsia, o insuficiencia placentaria severa.</li> <li>C. Tres o más abortos espontáneos consecutivos e inexplicables antes de 10 semanas de gestación, sin anomalías anatómicas, hormonales y cromosómicas en ambos progenitores.</li> </ul>
Criterios de laboratorio	
1.	Títulos séricos alto o moderado de aCL isotipos IgG/IgM en dos o más mediciones con al menos 6 meses de intervalo, obtenidas con ELISA para aCL $\beta$ 2-GPI dependiente.
2.	Anticoagulante lúpico (LA) plasmático en dos o más mediciones con intervalo de al menos 6 meses, en el siguiente contexto: <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Coagulación (relacionada con fosfolípidos) prolongada, demostrada con tiempo de tromboplastina parcial activada, por ejemplo.</li> <li>B. Falla para corregir tiempo de coagulación prolongado con plasma bajo en plaquetas</li> <li>C. Acortamiento o corrección del tiempo de prolongación agregando exceso de fosfolípidos.</li> <li>D. Otras coagulopatías excluidas.</li> </ul>

Tabla III. Otros hallazgos clínicos en SAF.<sup>1,9,10</sup>

Órgano o sistema	Tromboembolismo de grandes vasos	Microangiopatía trombótica
Arterial	Trombosis de la aorta o arterias axilar, carótida, hepática, ileofemoral, mesentérica, pancreática, poplítea, esplénica o subclavia.	
Cardíaca	Angina, IM, vegetaciones y otras anomalías valvulares, trombos intracardiacos, endocarditis trombótica no bacteriana, embolización periférica o aterosclerosis. Reestenosis prematura de puentes venosos en revascularizados.	IM, microtrombo en miocardio, miocarditis, anomalías valvulares.
Cutánea	Tromboflebitis superficial, telangiectasias, isquemia cutánea distal, síndrome del dedo azul o acrocianosis.	Livedo reticularis, gangrena superficial, púrpura, equimosis o nódulos subcutáneos.
Endocrino. Función reproductiva	Infarto adrenal, insuficiencia adrenal, infarto testicular, infarto prostático, necrosis hipofisaria, hipopituitarismo. Abortos, retardo del crecimiento intrauterino, síndrome HELLP, oligohidramnios, insuficiencia uteroplacentaria, preeclampsia.	
Digestivo	Síndrome Budd-Chiari, infarto hepático, infarto intestinal y/o esplénico, perforación esofágica, colitis isquémica, infarto vesical no relacionado a litos, pancreatitis, ascitis.	Infartos o gangrena intestinal, hepática, pancreática y esplénica.
Hematológico	Trombocitopenia, anemia hemolítica, síndrome urémico hemolítico y púrpura trombótica trombocitopénica.	
Neurológico	Ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, corea, convulsiones, demencia multiinfarto, mielitis transversa, encefalopatía, migraña, pseudotumor cerebri, trombosis venosa central, mononeuritis o amaurosis fugaz.	Microtrombos o microinfartos
Renal	Trombosis de la vena y/o arteria renales, hipertensión renovascular, falla renal aguda y crónica, proteinuria, hematuria, síndrome nefrótico.	Microangiopatía trombótica
Pulmonar	Tromboembolia pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia alveolar.	Síndrome distrés respiratorio agudo, hemorragia alveolar.

de tromboplastina (TTPa), el test de inhibición de la tromboplastina tisular diluida (TTI) o el test de veneno de víbora de Russell diluido (dRVVT). Si alguno es anormal, se procede a identificar el inhibidor; repitiéndose la misma prueba que estaba alargada, se mezcla el plasma del paciente con el plasma de un sujeto normal. Si el paciente tuviese un déficit de coagulación, la prueba debería normalizarse. Por el contrario, si contiene LA, la prueba seguirá prolongada.<sup>12</sup>

La determinación del LA debe efectuarse preferentemente antes de iniciar tratamiento anticoagulante, ya que éste interfiere con las pruebas coagulométricas. Los aCL pueden solicitarse en cualquier momento, al tratarse de una determinación serológica. Es más específico que aCL, pero menos sensible.<sup>11,12</sup>

3. Anticuerpos antibeta-2-glicoproteína 1 (cofactor de los aCL) por técnica de ELISA: su determinación se solicita en pacientes con aPL positivos sin historia de trombosis o con trombosis antigua (> 6 meses) sin tratamiento anticoagulante en ese momento, ya que su asociación indica que el riesgo trombótico está incrementado; y en los casos de alta sospecha clínica y negatividad para los aCL y LA.<sup>11</sup>

Para seguimiento, el estudio inmunológico básico se repetirá anualmente si el paciente se encuentra en situación de normalidad, de lo contrario se realizará en el momento que ocurra el evento clínico atribuible a la enfermedad, y así mismo deberá repetirse a los 3 y 6 meses de la aparición de los síntomas.<sup>13</sup>

## Referencias

1. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The Antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 752-763.
2. Hess DC, Krauss J, Adams RJ, Nichols FT, Zhang D, Rountree HA. Anticardiolipin antibodies: a study of frequency in TIA and stroke. *Neurology* 1991; 41: 525-528.
3. Villa P, Hernández MC, López-Fernández MF, Battle J. Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipina antibodies in normal subjects. *Thromb Haemost* 1994; 72: 20.
4. Clair W, Jones B, Rogers JS. Deep venous thrombosis and circulating anticoagulant in systemic lupus erythematosus. *Am J Dis Child* 1981; 135: 230-233.
5. Ravelli A, Martín A. Antiphospholipid Syndrome. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52: 469-491.
6. Cervera R, Piette JC, Font J et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1019.
7. Zuckerman E, Toubi E, Shiran A et al. Anticardiolipin antibodies and acute myocardial infarction in non-SLE patients: A controlled prospective study. *Am J Med* 1996; 100: 381.
8. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349: 2399-2406.
9. Morton KE, Gavaghan TP, Krilis SA et al. Coronary artery bypass graft failure. An autoimmune phenomenon? *Lancet* 1986; 2: 1353.
10. Piette JC, Cacoub P, Wechsler B. Renal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Sem Arthritis Rheum* 1994; 23: 357-366.
11. Bertolaccini ML, Hughes GRV. Antiphospholipid antibody testing: Which are most useful for diagnosis? *Rheum Dis Clin N Am* 2006; 32: 455-463.
12. Pelletier S, Landi B, Piette JC. Antiphospholipid syndrome as the second cause of non-tumorous Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 1994; 21: 76-80.
13. Calvo P, Síndrome antifosfolípido. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría, 14: 85-94

Correspondencia:  
Dr. Héctor Herrera Bello  
Departamento de Cardiología  
Fundación Clínica Médica Sur  
Puente de Piedra # 150  
Col. Toriello Guerra  
14050 México, D.F.  
hbb07@yahoo.com