

## Síndrome antifosfolipídico, lupus eritematoso sistémico y tromboembolismo pulmonar

Antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus and pulmonary thromboembolism. Case presentation

Eduardo Josué Milián Hernández<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6157-9202>

Liset Betancourt Castellanos<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4628-7698>

Karla Michelle Daza Coello<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0529-8806>

<sup>1</sup>Universidad Técnica de Manabí, Ecuador.

\*Autor para la correspondencia: [lisetgen1976@gmail.com](mailto:lisetgen1976@gmail.com)

### RESUMEN

El síndrome antifosfolipídico o de Hughes, como también se le conoce, puede aparecer de manera aislada o asociado a otras enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico. La asociación de ambas entidades puede causar varias complicaciones, como el tromboembolismo pulmonar. Se presenta el caso de una paciente de 28 años de edad, con antecedentes de abortos a repetición y óbito fetal, ingresada en esta ocasión, debido a una trombosis venosa profunda del miembro superior derecho, confirmada mediante ecografía Doppler. Se comprobó el diagnóstico de síndrome antifosfolipídico secundario a lupus eritematoso sistémico, sustentado por los elementos clínicos e inmunitarios presentes. La paciente evolucionó satisfactoriamente, con el protocolo terapéutico empleado en fase aguda: heparina de bajo peso molecular del tipo clexane (enoxaparina) 1 mg/kg cada 12 h y dicumarínicos del tipo warfarina 5 mg con una razón normalizada internacional (INR) de 3. Se mantiene actualmente con una dosis de 10 mg/día e hidroxiclороquina 200 mg diarios.

**Conclusiones:** Se resalta la importancia de diagnosticar el síndrome antifosfolipídico, ante toda paciente con abortos espontáneos o muertes perinatales inexplicables. El tratamiento debe ser multidisciplinario y se debe realizar una búsqueda sistemática de afecciones secundarias (particularmente enfermedades difusas del tejido conectivo) antes de calificar al síndrome como primario.

**Palabras clave:** síndrome antifosfolipídico; lupus eritematoso sistémico; tromboembolismo pulmonar; abortos a repetición; muerte fetal.

## ABSTRACT

The antiphospholipid or Hughes syndrome, as it is also known, can appear in isolation or in association with other autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus. The association of both entities can cause various complications, such as pulmonary thromboembolism. We present the case of a 28-year-old patient, with a history of repeated abortions and stillbirth, admitted on this occasion due to deep vein thrombosis of the right upper limb, confirmed by Doppler ultrasound. The diagnosis of antiphospholipid syndrome secondary to systemic lupus erythematosus was confirmed, supported by the clinical and immune elements present. The patient evolved satisfactorily, with the therapeutic protocol used in the acute phase, where she initially received treatment with low molecular weight heparin of the type clexane (enoxaparin) 1 mg x kg every 12 hours, and discoumarin drugs of the warfarin type, which she currently maintains at a 5mg dose with an INR of 3. Initially prednisone was placed at a dose of 1mg x kg with good therapeutic response, currently maintaining a 10mg dose. He is also currently on hydroxychloroquine 200 mg daily.

**Conclusions:** The importance of diagnosing the antiphospholipid syndrome is highlighted in all patients with spontaneous abortions or unexplained perinatal deaths. Treatment should be multidisciplinary and a systematic search for secondary conditions (particularly diffuse connective tissue diseases) should be conducted before qualifying the syndrome as primary.

**Keywords:** antiphospholipid syndrome; systemic lupus erythematosus; pulmonary thromboembolism.

Recibido: 25/09/2019

Aprobado: 07/03/2020

## Introducción

El síndrome antifosfolipídico (SAF) es una enfermedad sistémica autoinmune, caracterizada por trombosis arterial o venosa, así como por pérdidas fetales recurrentes, trastornos asociados con títulos elevados de anticuerpos antifosfolipídicos (aPL) conocidos como

anticoagulante lúpico (LA) y anticuerpos anticardiolipina (aCL), entre otros que poseen diferentes características patogénicas.<sup>(1)</sup>

El síndrome puede presentarse como una entidad aislada o asociada a otra enfermedad sistémica de base, particularmente con lupus eritematoso sistémico (LES) que aparece hasta en un 20-30 % de estos pacientes y es una de las principales y más frecuentes diátesis protrombóticas.<sup>(1)</sup> El síndrome se describió en el año 1983,<sup>(2)</sup> conocido en un principio como *síndrome anticardiolipina*; años más tarde reconocido como una entidad clínica bien delimitada y redefinido con su nombre actual: síndrome antifosfolípídico. El síndrome puede ser *primario*, cuando no está asociado a otra enfermedad, o *secundario* cuando está vinculado a una enfermedad autoinmune, por ejemplo LES o artritis reumatoide.<sup>(3)</sup>

El síndrome antifosfolípídico catastrófico (SAFc)<sup>(4)</sup> es una forma de presentación especialmente grave, descrita por primera vez en 1992 por Ronald Asherson y se le denomina con ese epónimo: síndrome de Asherson. Se presenta en menos del 1 % del total de los pacientes afectados por la entidad y se asocia a una mortalidad del 50 %. La aterotrombosis en el síndrome antifosfolípido primario y el LES se manifiesta como una enfermedad de carácter sistémico, en cuyo desarrollo interviene una compleja red de mediadores inmunitarios, procoagulantes, componentes inflamatorios y el estrés oxidativo, todos ellos conducentes a la activación del complemento, el daño endotelial y la activación leucocitaria. Estudios genómicos y epigenéticos han contribuido a identificar nuevos biomarcadores que, junto a los factores de riesgo tradicionales, han permitido delinear nuevos mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo de trombosis y enfermedad cardiovascular en estos pacientes.<sup>(5)</sup>

La afectación pulmonar más común relacionada con el síndrome es la embolia pulmonar, que se notifica en el 14,1 % de los pacientes, seguida en orden de frecuencia por la hipertensión pulmonar entre el 1,8 y el 3,5 %.<sup>(6)</sup>

La presente publicación tiene como objetivo describir un caso clínico de síndrome antifosfolípídico secundario a un lupus eritematoso sistémico, que en su inicio se asoció a un tromboembolismo pulmonar.

## Presentación del caso

Paciente femenina de 28 años de edad, de piel blanca, la cual desde hace aproximadamente 6 años presenta lesiones eritematosas localizadas en las mejillas y la nariz, y dolores

articulares (poliartritis de pequeñas articulaciones) con ligera inflamación en articulaciones del codo y de la mano (bilateral).

En esta ocasión acude a emergencias por presentar dolor en el brazo derecho que irradiaba al hombro del mismo lado, cuatro días después comenzó un cuadro de dolor precordial súbito, con irradiación al dorso y dificultad respiratoria, acompañado de sudoración.

Antecedentes patológicos personales de interés: Seguimiento por consulta de infertilidad desde los 18 años de edad. Presentó abortos a repetición y óbito fetal.

Examen físico: Se hallaron datos positivos:

- Mucosas hipocoloreadas y húmedas.
- Polipnea superficial, aunque no tenía cianosis ni tiraje. Se auscultó murmullo vesicular disminuido hacia las bases pulmonares, con presencia de estertores de tipo sibilantes hacia el campo medio y la base pulmonar del lado derecho.
- En el examen cardiovascular se escucharon ruidos cardiacos rítmicos y taquicárdicos sin soplo ni galope. La cifra de tensión arterial fue de 120/70 mmHg y la frecuencia cardiaca de 130 latidos/min.
- Soma: Aumento de volumen del tercio superior del brazo derecho, sin signos flogísticos, y presencia de pulsos periféricos en la región del brazo y antebrazo.

Exámenes complementarios:

- Conteo de hematíes: 3 860 000 hematíes/mm<sup>3</sup>.
- Hematocrito: 31,60 %.
- Tiempo de protrombina: 13,00 s.
- Tiempo parcial de tromboplastina: 72,80 s.
- Fibrinógeno: 702,80 mg/dL.
- Dímero D: 2436,00 ng/dL.
- Anticoagulante lúpico: 1,80 U/GL.
- Test de Lúes (VDRL): Reactivo.
- Fosfatasa alcalina: 302,00 U/L.
- Anticuerpo cardiolipina IgG: 155,87 U/GLP.
- Anticuerpo cardiolipina IgM: 76,41 U/MPL.
- Anti-SSA (RO): 70,06 U.
- Anti-β2 glicoproteínas 1-IgG: 156,05 EU/mL.

- Anti-  $\beta$ 2 glicoproteínas 1-IgM: 104,64 EU/mL.
- Anticuerpos antinucleares-Hep-2-IF: 1:2560.
- Factor antinuclear: Patrón homogéneo.
- Cociente proteína/creatinina: 391,18 mg/g.
- Ecografía Doppler: Trombosis venosa profunda de miembro superior derecho.
- Rayos X de tórax: Normal.
- ECG: Ritmo sinusal, taquicardia sinusal.

La paciente evolucionó satisfactoriamente, con el protocolo terapéutico empleado en fase aguda: inicialmente recibió heparina de bajo peso molecular del tipo clexane (enoxaparina) 1 mg/kg cada 12 h, y dicumarínicos del tipo warfarina, el cual mantiene actualmente a una dosis de 5 mg con una razón normalizada internacional (INR, por sus siglas en inglés) de 3. Al inicio se administró prednisona a una dosis de 1 mg/kg/día con buena respuesta terapéutica, actualmente mantiene una dosis de 10 mg, además de hidroxiclороquina 200 mg diarios. Se evaluó la posibilidad de realizar plasmaféresis a la paciente, pero dificultades institucionales impidieron ejecutar el procedimiento.

## Discusión

El SAF es una enfermedad autoinmune sistémica, caracterizada por el desarrollo de trombosis venosa o arterial y morbilidad durante el embarazo, asociada a la presencia confirmada de anticuerpos antifosfolipídicos como el anticoagulante lúpico, los anticuerpos anticardiolipina y los anti- $\beta$ 2 glicoproteína.<sup>(7)</sup> El síndrome se puede presentar de forma aislada o estar asociada a enfermedades autoinmunes como el LES.

El LES también es una enfermedad autoinmune de causa desconocida que puede afectar a cualquier aparato o sistema del organismo y, por tanto, ocasionar una gran variedad de manifestaciones clínicas.<sup>(8)</sup> La prevalencia oscila, según la población estudiada, entre 4 y 250 casos por 100 000 habitantes; la proporción entre sexos en la edad adulta es de 9:1 a favor del femenino, y en el 65 % de los casos la enfermedad comienza entre la segunda y la cuarta década de la vida.

El caso que se presenta resultó ser una paciente femenina de 28 años de edad, con presencia de SAF secundario a LES, confirmado por los elementos clínicos e inmunitarios. La prevalencia de los anticuerpos antifosfolipídicos<sup>(9)</sup> en pacientes con lupus varía de 15-34 %

para el anticoagulante lúpico, de 12-44 % para la anticardiolipina y de 10-19 % para los anticuerpos anti- $\beta$ 2-glicoproteína. De los pacientes que son positivos para estos marcadores, el 20-50 % desarrollarán trombosis. Las alteraciones de la coagulación se han notificado en pacientes con lupus, por lo que se señala que tienen mayor riesgo de trombosis y como uno de los principales mecanismos involucrados en la inflamación de la pared de los vasos sanguíneos.<sup>(10)</sup>

En otros estudios<sup>(11)</sup> se ha citado el inicio del SAF secundario al LES en forma de manifestaciones oftalmológicas como la oclusión mixta de la arteria y vena central de la retina, por lo cual es necesaria la fotocoagulación con láser. Se ha reportado también la misma manifestación oftalmológica,<sup>(12)</sup> secundaria al inicio de lupus en un paciente masculino de 14 años y que comenzó con pérdida súbita de la visión del ojo izquierdo, posteriormente aparecieron otras manifestaciones como fiebre, pleuritis, trombocitopenia, y se confirmó como un SAF secundario a LES.

En relación con las manifestaciones clínicas del SAF, se plantea que las principales consisten en la morbilidad obstétrica, la trombosis vascular tanto venosa como arterial, y que todas son secundarias a los efectos de los anticuerpos antifosfolípidicos (fenómenos inflamatorios, la activación del complemento, la cascada de la coagulación, en algunos casos infarto y trombosis).<sup>(13,14)</sup> Al estudiar los criterios diagnósticos, que en la práctica clínica se emplean los propuestos en 1999 y actualizados en 2006, se observa la presencia persistente de anticuerpos específicos: anticardiolipinas, anticoagulante lúpico o anti- $\beta$ 2 glicoproteína y la presencia de, al menos, una de las dos manifestaciones más comunes de SAF y LES.<sup>(13,14)</sup>

Otra forma clínica reportada es el síndrome de Budd-Chiari como inicio del SAF, que es una asociación infrecuente y que en muchos casos requiere la realización de trasplante hepático,<sup>(15)</sup> que a pesar del tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular y superposición con warfarina no evolucionó satisfactoriamente. Sin embargo, después del trasplante presentó una buena evolución clínica.

En otros estudios se ha notificado la asociación de LES, síndrome de Evans y SAF, y como complicaciones una trombosis venosa profunda del miembro superior izquierdo y una hemorragia intracerebral cisternal, atribuibles al posible SAF, como resultado de la formación de vasculatura colateral secundaria a la oclusión vascular o a un probable cuadro de vasculitis lúpica.<sup>(16)</sup>

Se plantea que los episodios trombóticos como manifestación del SAF constituyen su principal complicación clínica y se caracterizan por su alta recurrencia, ya que pueden

afectar a vasos tanto arteriales como venosos, sobre todo del sistema venoso profundo de las extremidades inferiores. Puede acompañarse de tromboembolia pulmonar en aproximadamente el 9 % de casos. En ocasiones, la recurrencia de episodios tromboembólicos en el sistema arterial pulmonar puede conducir al desarrollo de una hipertensión pulmonar crónica, lo que incrementa de manera significativa el riesgo de morbilidad y mortalidad de los pacientes.<sup>(17)</sup>

### **Conclusiones**

El síndrome antifosfolipídico es una afección caracterizada por producir un estado hipercoagulable mediado por anticuerpos, y puede ser primario o secundario a enfermedad reumatológica. Se resalta la importancia de tener presente el diagnóstico del síndrome en toda paciente con abortos espontáneos o muertes perinatales inexplicables. El tratamiento debe ser multidisciplinario y se debe realizar una búsqueda sistemática de afecciones secundarias (particularmente enfermedades difusas del tejido conectivo) antes de calificar al síndrome como primario.

### **Referencias bibliográficas**

1. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The Antiphospholipid Syndrome. N Engl J Med. 2002 [Acceso 15/06/2019];346(10):752-63. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra00297>
2. Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant. Br Med J (Clin Res Ed). 1983 [Acceso 15/06/2019];287:1088-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1549319/pdf/bmjcred00575-0008.pdf>
3. Vásquez-Álvarez D, Azañero-Haro J, Jiménez-Casaverde IS, Soto-Tarazona A. Tromboembolismo pulmonar bilateral como presentación de un síndrome antifosfolipídico: un reporte de caso. Acta Med Perú. 2018 [Acceso 13/06/2019];35(4):239-43. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v35n4/a09v35n4.pdf>
4. Sierra-Merlano RM, Rocha-Reyes E, Moreno-Grau A. Síndrome antifosfolípido catastrófico (síndrome de Asherson): Presentación de un caso probable. Rev Cienc Biomed. 2016;7(1):112-6.

5. López-Pedrerera CH, Aguirre-Zamorano MA, Pérez-Sánchez C. Mecanismos de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular en el síndrome antifosfolípido y el lupus eritematoso sistémico. Alternativas terapéuticas. Med Clínica. 2017 [Acceso 13/06/2019];149(4):160-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002577531730355X>
6. Maioli G, Calabrese G, Capsoni F, Gerosa M, Meroni PL, Chighizola CB. Lung Disease in Antiphospholipid Syndrome. Semin Respir Crit Care Med. 2019 [Acceso 13/06/2019];40(2):278-94. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31137066>
7. Cáliz R, Díaz del Campo P, Galindo M, López FJ, Martínez MA, Santamaría A, *et al.* Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre síndrome antifosfolípido primario. Parte I: Diagnóstico, evaluación y tratamiento. Reumatol Clínica. 2019 [Acceso 19/06/2019]; Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org/es-recomendaciones-sociedad-espanola-reumatologia-sobre-avance-S1699258X18302547>
8. Valverde M, López MS, Santalla AA. Lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípido: fertilidad y complicaciones obstétricas y fetales de la gestación. Clínica Investig Ginecol Obstet. 2009 [Acceso 18/06/2019];36(5):161-92. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-ginecologia-obstetricia-7-articulo-lupus-eritematoso-sistémico-síndrome-antifosfolipídico-S0210573X09000835>
9. Barreno-Roch SG, Ángel-Arand AK, Muñoz-Gaytán DE, Aceves-Sanchezborja JP, Guzmán-Silahua S, Rubio-Jurad B, *et al.* Síndrome antifosfolípidos, nociones generales. El Residente. 2018 [Acceso 18/06/2019];13(3):98-103. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=82857>
10. Del Carpio-Orantes L. Deficiencia de factores de la coagulación IX, XI, XII y lupus eritematoso sistémico. Rev Hematol Mex. 2019 [Acceso 18/06/2019];20(2):137-41. Disponible en: <https://revistadehematologia.org.mx/article/deficiencia-de-factores-de-la-coagulacion-ix-xi-xii-y-lupus-eritematoso-sistémico/>
11. Parchand SM, Vijitha VS, Misra DP. Combined central retinal artery and vein occlusion in lupus. BMJ Case Reports. 2017 [Acceso 20/06/2019];10. Disponible en: <https://casereports.bmj.com/content/2017/bcr-2016-218848>
12. Moreno MA, Rayón MA, García JI. Oclusión mixta de arteria y vena central de la retina; primera manifestación de lupus en paciente pediátrico. Arch Soc Esp Oftalmol. 2019 [Acceso 20/06/2019];94(3):141-4. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0365669118303307>



13. Restrepo RC, Velásquez CJ, Muñoz-Grajales C, Pinto LF, Márquez JD, Rodríguez LM, *et al.* Use of factor Xa inhibitors in antiphospholipid antibodies syndrome: A serie of 7 cases. *Rev Colomb Reumatol.* 2018 [Acceso 20/06/2019];25(1):16-21. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0121-81232018000100016&lng=en&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0121-81232018000100016&lng=en&nrm=iso&tlng=es)
14. Camarena DM, Rodríguez-Jaimes C, Acevedo-Gallegos S, Gallardo-Gaona JM, Velázquez-Torres B, Ramírez-Calvo JA. Controversias del síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos en obstetricia. *Reumatol Clínica.* 2017 [Acceso 20/06/2019];13(1):30-6. Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org/es-controversias-del-sindrome-anticuerpos-antifosfolipidicos-articulo-S1699258X16300419>
15. Ferreira J, Mieres M, Rivero F, Elizondo M, Facal J. Síndrome de Budd-Chiari asociado a síndrome antifosfolípido. *Rev Med Urug.* 2019;35(1):60-6.
16. Ayala EN, Charaja KS, Cruz IE, Yupari ME, Cornejo MP, García MJ, *et al.* Síndrome de Evans en paciente con síndrome antifosfolipídico secundario: Desafío terapéutico. *Rev Cuba Reumatol.* 2016 [Acceso 21/06/2019];18:196-9. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1817-59962016000400005](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962016000400005)
17. Bertolaccini M, Sanna G. Recent advances in understanding antiphospholipid syndrome. Version 1. F1000Research. 2016 [Acceso 21/06/2019];5:2908. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5224683/>

### **Conflicto de interés**

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

### **Contribución de los autores**

Eduardo Josué Milián Hernández: Contribución importante a la idea y diseño del estudio, análisis e interpretación de los datos. Redacción del borrador del artículo y de su versión final. Revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Liset Betancourt Castellanos: Contribución importante a la idea y diseño del estudio, la recogida de datos, su análisis e interpretación. Redacción del borrador del artículo y de su versión final. Revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.

Karla Michelle Daza Coello: Recopilación y confección de las referencias bibliográficas. Participó en la revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.