

TROMBOFILIA Y SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO: A PROPÓSITO DE UN CASO
TRONBOPHILIA AND ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: APROPOS OF A CASE
Macías-Abasto José Marcial¹, **Barco-Huayta** Noelia Marcela², **Barreda-Florido** Fabiola Elena²
RESUMEN

El síndrome antifosfolipídico (SAF) es una enfermedad sistémica autoinmune caracterizada, por la aparición de fenómenos trombóticos recurrentes, pérdidas fetales, y títulos elevados de anticuerpos antifosfolipídicos. Se considera una de las principales causas pro-trombóticas adquiridas que afecta predominantemente a la población joven.

Reportamos el caso de un paciente de sexo masculino de 20 años, con antecedentes de Trombosis Venosa Profunda (TVP) y Tromboembolismo Pulmonar (TEP) y diagnóstico de síndrome antifosfolipídico primario en tratamiento anticoagulante que presentó hemorragia intracerebral.

La importancia de la presentación del caso es la afección trombótica rara, en pacientes jóvenes sin factores de riesgo con morbi-mortalidad por eventos tromboembólicos. Describimos los datos clínicos, así como la información existente en la literatura médica con el fin de coadyuvar a establecer un diagnóstico oportuno y brindar tratamiento adecuado para el paciente.

Palabras Clave: Trombofilia, Síndrome antifosfolipídico, Tromboembolismo pulmonar.

ABSTRACT

The antiphospholipid syndrome (APS) is a systemic autoimmune disease characterized by the appearance of recurrent thrombotic events, fetal loss, and high titers of antiphospholipid antibodies. It is considered one of the main acquired causes for prothrombotic condition which affects predominantly young population.

We report the case of a male patient of 20 years old with a history of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) and diagnosis of primary antiphospholipid syndrome. He presented anticoagulation intracerebral hemorrhage.

The importance of the case presentation is that thrombotic condition is rare in young patients without risk factors for morbidity and mortality for thromboembolic events. We describe the clinical data and the information in the medical literature in order to assist in establishing an early diagnosis and provide appropriate treatment for the patient

Keywords: Thrombophilia, Antiphospholipid syndrome, Pulmonary thromboembolism.

¹M.D., M.Sc. - Médico Internista Onco-Hematólogo, Clínica Los Olivos. Maestría en Educación Superior en Salud. Docente Pre-grado, Facultad de Medicina-Universidad Mayor de San Simón. Cochabamba, Bolivia.

²Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina-Universidad Mayor de San Simón. Cochabamba, Bolivia.

Correspondencia / correspondence: Noelia Marcela Barco-Huayta
e-mail: nela.marcy@hotmail.com

Recibido para publicación / Received for publication: 09/08/2012
Aceptado para publicación / Accepted for publication: 31/10/2012

Este artículo debe citarse como: Macías-Abasto JM, Barco-Huayta NM, Barreda-Florido FE. Trombofilia y síndrome antifosfolipídico: A propósito de un caso. Rev Méd-Cient "Luz Vida". 2012;3(1):56-60.

This article should be cited as: Macías-Abasto JM, Barco-Huayta NM, Barreda-Florido FE. Tronbophilia and antiphospholipid syndrome: Apropos of a case. Rev Méd-Cient "Luz Vida". 2012;3(1):56-60.

Las trombofilias son un grupo de trastornos de la coagulación que se caracterizan por la tendencia a formar trombos. La literatura médica destaca que más de 50% de pacientes que sufren un evento trombótico tienen un defecto, congénito o adquirido, en una proteína de coagulación o de plaqueta, generando un estado de hipercoagulabilidad y que puede llevar a trombosis.^{1,2}

Las causas de trombofilia incluyen: disminución plasmática de antitrombina III, deficiencia de proteína C y S, mutación del factor V Leiden, mutación del gen de protrombina, disfibrinogenemia, hiper-homocisteinemia y el Síndrome Antifosfolipídico (SAF).³

El SAF, es una enfermedad sistémica autoinmune caracterizada por la aparición de fenómenos trombóticos recurrentes, pérdidas fetales y títulos elevados de anticuerpos antifosfolipídicos (aAFL). Se considera una de las principales causas de trombofilia adquiridas, que afecta predominantemente a la población joven. Puede ser primario si no se asocia a ninguna enfermedad subyacente o secundaria cuando está asociada a otras enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico (LES).⁴

Ocurre en más de 2% de la población general, sin embargo, no todos los pacientes con estos anticuerpos circulantes desarrollarán dicho síndrome, dado que los aAFL han sido hallados en 5% aproximadamente de la población saludable.^{5,6}

Este síndrome ocurre principalmente en mujeres jóvenes de edad fértil, raramente se presenta en niños y solo 12% de los pacientes superan los 50 años de edad.⁶

La frecuencia del SAF primario en la población general es desconocida, pero se plantea que la incidencia del secundario, en las mujeres con LES, es de 30 % (de 1 a 20 por cada 100000 mujeres).⁵

Las trombosis constituyen su principal complicación clínica, se caracterizan por su alta recurrencia y aunque puede afectar a vasos tanto arteriales como venosos, las más frecuentes son las que afectan al sistema venoso profundo de las extremidades inferiores, que pueden acompañarse de TEP.⁷ En ocasiones la recurrencia de episodios tromboembólicos pueden conducir al desarrollo de una hipertensión pulmonar crónica incrementando de manera significativa el riesgo de morbi-mortalidad de los pacientes.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 20 años, sin antecedentes personales patológicos de importancia, sin factores de riesgo para trombosis, se internó en una Clínica Privada (Centro hospitalario de 2º nivel) de Cochabamba, en fecha de 07-02-2012, por presentar cuadro de un mes de evolución caracterizado por edema de pierna derecha, claudicación y agitación con dificultad respiratoria. Se realizó ecografía Doppler venoso de miembro inferior derecho que describió: trombosis venosa profunda desde la vena femoral común hasta poplítea. La ecocardiografía mostró dilatación de aurícula y ventrículo derecho, hipertensión sistólica arterial pulmonar asociada a TEP. La citometría hemática informó trombocitopenia en 85000 mm³.

Se realizó estudios inmunológicos y de trombofilia (Ver tabla 1), y se estableció diagnóstico de Síndrome Antifosfolipídico determinado por clínica y presencia de anticuerpo anti-Beta-2 glicoproteína I (Anti B2GP1 IgG) positivo. Inició tratamiento diario con enoxaparina 60mg subcutáneo (SC) cada 12 horas y luego con anticoagulación oral empleando warfarina de 5mg cada día.

Tabla 1. Valores encontrados en los laboratorios de ingreso.

Laboratorio	Valores			
	Dentro de rango	Fuera de rango	Rango de referencia	
COAGULACIÓN	D-Dímero	-	1600ng/dl	0 a 500ng/dl
	Anticoagulante lúpico	Negativo	-	
	Proteína C	-	57,8%	70,0 a 120,0 %
	Proteína S	-	40%	70,0 a 120,0 %
	Antitrombina III	80%	-	70 a 130 %
	Resistencia a la prot. C activada	Negativo	-	
PERFIL INMUNOLÓGICO ELISA	Anticardiolipina IgM	7,2 UI/ml	-	0 a 15 UI/ml (negativo)
	Anti B2GP1 IgG	-	132,2 UI/ml	0 a 8 UI/ml (positivo)
	Anti B2GP1 IgM	5,0 UL/ml	-	0 a 8 UI/ml (negativo)
PERFIL INMUNOLÓGICO TIF	ANA	Negativo	-	
	Anti DNA	Negativo	-	

Fuente: Datos extractados Historia Clínica.

Posteriormente el paciente no acudió a control del tratamiento anticoagulante, lo que motivo que en fecha 12-05-12, ingrese al servicio de emergencias de la Clínica Los Olivos (Centro hospitalario de 3º nivel) de la ciudad de Cochabamba, con cuadro clínico de cuatro días de evolución, caracterizado por cefalea tipo puntitiva en hemisferio derecho, y pérdida progresiva de fuerza del hemicuerpo izquierdo. En las siguientes horas presentó compromiso del estado de consciencia, con Glasgow 13/15, al examen neurológico se evidenciaba hemiparesia braquiocrural izquierda.

El análisis sanguíneo de ingreso destacaba IRN mayor a 15. Se realizó tomografía axial computarizada (TAC), que describió hematoma subdural agudo temporoparietal derecho y hemorragia subaracnoidea, que se desarrolló a consecuencia de sobre anticoagulación.

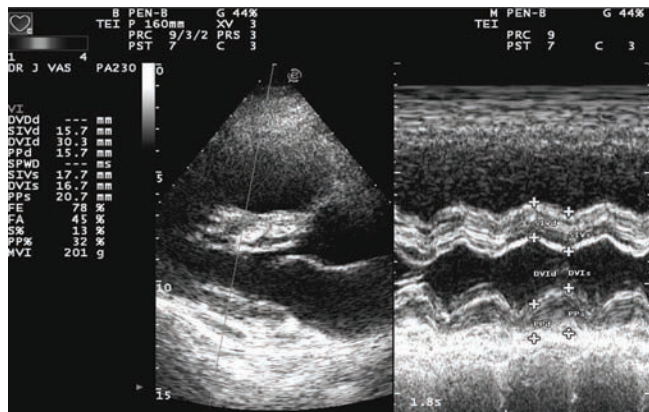
Se inicio tratamiento con transfusión de plasma fresco congelado (PFC) 20ml por Kg de peso corporal de urgencia, Vitamina K 10mg endovenoso (EV) y fue sometido a cirugía para descompresión de hematoma subdural por craneotomía.

Monitorizado por Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por 13 días, en el curso del cual se le realizó tratamiento específico con buena respuesta clínica, recuperación neurológica y respiratoria adecuada, se consiguió una anticoagulación adecuada, observándose en los controles de coagulación en la mayoría de los días un INR entre 1,2-2,0.

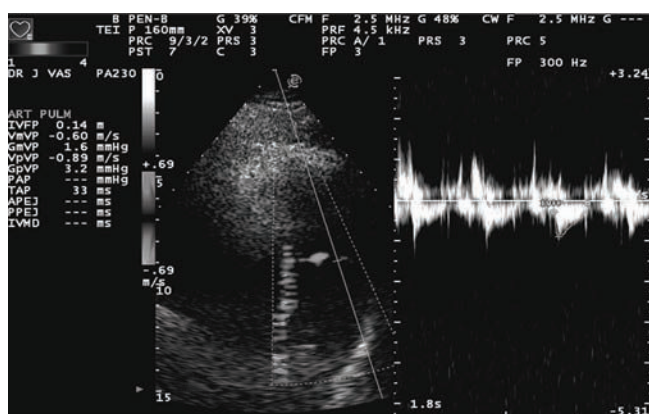
Fue trasladado a salas de internación, donde permaneció cuatro días, realizó fisioterapia motora con buena evolución. Se le administró enoxaparina 20mg SC cada 12 horas, vendaje elástico de miembros inferiores para evitar

la formación de trombos. Además se administró furose-mida a demanda.

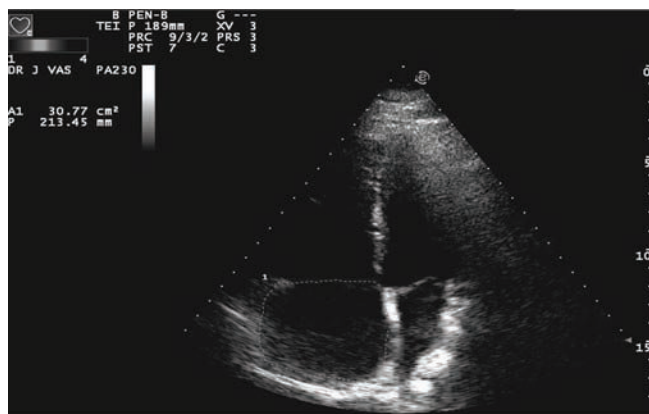
La Ecografía doppler de miembros inferiores, no reveló alteraciones morfológicas sugestivas de trombosis venosa profunda y superficial de miembros inferiores y un nuevo Ecocardiograma (28-05-2012), detectó hipertensión pulmonar severa con dilatación auricular-ventricular derecha y de arteria pulmonar con presión sistólica arterio-pulmonar (PSAP) de 150mmHg. (Ver Figuras 1 a 3)



Figuras 1. Ecocardiograma que muestra ventrículo izquierdo con hipertrofia concéntrica ligera. Fuente: Dr. José Vázquez - Servicio de Cardiología, Clínica Los Olivos.



Figuras 2. Ecocardiograma que muestra hipertensión pulmonar severa con repercusión hemodinámica significativa y dilatación de la arteria pulmonar. Fuente: Dr. José Vázquez - Servicio de Cardiología, Clínica Los Olivos.



Figuras 3. Dilatación de aurícula y ventrículo derecho. Fuente: Dr. José Vázquez - Servicio de Cardiología, Clínica Los Olivos.

El estudio inmunológico anti B2-glicoproteína con valores de 130,2 UI/ml, confirmó diagnóstico de síndrome antifosfolípido.

En los controles ambulatorios posteriores no se observan alteraciones, INR mantenido entre 2,6-3,1. Recibe Sildenafil ½ cada 12 horas más Idantina 100mg cada 8

horas y warfarina. Se sigue un control estricto por el servicio de hematología.

DISCUSIÓN

El SAF es una enfermedad autoinmune, que se caracteriza por la aparición de fenómenos trombóticos venosos y/o arteriales recurrentes, abortos o pérdidas fetales recurrentes, y alteraciones hematológicas (trombocitopenia o anemia hemolítica) en presencia de títulos elevados de anticuerpos séricos dirigidos contra fosfolípidos de la membrana (IgG o IgM, anticardiolipina), anticuerpo anticoagulante lúpico o sus proteínas plasmáticas asociadas, predominantemente beta-2 glicoproteína I (apolipoproteína H).⁸⁻¹¹

En series consultadas, la prevalencia de las manifestaciones más comunes de SAF ha sido la siguiente: TVP (32%), trombocitopenia (22%), livedo reticularis (20%), infarto cerebral (13%), TEP (9%), abortos (8%), ataque isquémico transitorio y anemia hemolítica con 7% en cada caso.^{5,12}

El diagnóstico se realiza, en gran medida, por la sospecha clínica y por los hallazgos de laboratorio. Cuando las trombosis arteriales o venosas ocurren en pacientes que no poseen factores de riesgo o cuando los eventos trombóticos son recurrentes, se debe considerar el SAF.¹²

De acuerdo a los criterios de clasificación, el SAF se define con base en la presencia de al menos, un criterio Clínico y un hallazgo de laboratorio.^{12,13}

- Criterios Clínicos

- Trombosis vascular, en uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa, o de pequeños vasos, en cualquier tejido u órgano.
- Complicaciones del embarazo a) una o más muertes inexplicadas, de un feto normal mayor a 10 semanas; b) una o más partos prematuros; c) tres o más abortos inexplicables consecutivos antes de las 10 semanas.

- Criterios Laboratoriales

- Anticuerpos anticardiolipina (aCL) IgGy/o IgM, presentes en niveles moderados o elevados en sangre en dos o más ocasiones, separados al menos por 12 semanas.
- Anticuerpo Anti-beta-2 glicoproteína-I, en dos o más ocasiones.
- Anticuerpos anticoagulante lúpico (AL), detectados en sangre en dos o más ocasiones por al menos 12 semanas.^{10,14}

La prueba de anticardiolipina por ELISA es sensible, pero no muy específica para el diagnóstico de síndrome antifosfolípido. No obstante, los ensayos de anticardiolipina por ELISA y anticoagulante lúpico son las primeras determinaciones que deben ser usadas para el diagnóstico de síndrome antifosfolípido. Existen actualmente pruebas más específicas como la determinación de los Anti B2GP1 IgG por ELISA y el APhL por ELISA que han demostrado ser más específicas y sensibles para una confirmación más adecuada del síndrome antifosfolípido. Otras pruebas como las de ELISA para anticuerpos anti-protrombina y anticuerpos anti-anexina A5, necesitan ser estandarizadas y evaluadas antes de ser adoptadas como determinaciones

de rutina en el diagnóstico de síndrome antifosfolípido.⁴

Dada su frecuente asociación, siempre que se diagnostique un SAF es preciso descartar la existencia de algún proceso autoinmune, sobre todo LES.¹⁵ Se deben incluir en el diagnóstico diferencial del SAF las etiologías de trombosis en el adulto, como estados de trombofilia congénitos que predisponen al desarrollo de eventos trombóticos (déficit de antitrombina, proteína S o C, plasminógeno, mutación del factor V Leiden, y 20210^a del gen de la protrombina, Disfibrinogenemia) o patologías asociadas (aterosclerosis, intervención quirúrgica e inmovilización, púrpura trombótica y trombopénica, síndrome nefrótico, cánceres, síndromes linfoma y mieloproliferativos, anticonceptivos orales, infecciones).¹⁶ Estas condiciones pueden distinguirse del SAF por la ausencia de pruebas iniciales positivas para el anticuerpo antifosfolípido o el fracaso para confirmar resultados positivos después de 12 semanas.¹⁷

Varios trabajos recientes revisan los estudios publicados sobre tratamiento de pacientes con SAF después de una trombosis venosa. La recomendación más habitual, es utilizar tratamiento con anticoagulantes orales por tiempo indefinido, mientras no haya episodios o claros factores de riesgo de hemorragia (hipertensión arterial no controlada, edad avanzada, etc.).¹³

El tratamiento inicial del tromboembolismo venoso en pacientes con SAF primario, consiste en administrar heparina de bajo peso molecular o no fraccionada por al menos 5 días, traslapando con warfarina. Manteniendo una anticoagulación de moderada intensidad (INR 2,0-3,0), se logra reducir el riesgo de trombosis venosa en un 80-90%, se recomienda uso por tiempo indefinido incluso de por vida.^{10, 18, 19}

La administración de warfarina a largo plazo (mayor a 6 meses) es un método altamente efectivo para prevenir el tromboembolismo venoso recurrente. El tratamiento indefinido requiere una evaluación individualizada del perfil riesgo/beneficio.¹⁸

En pacientes que inician la toma de warfarina, se recomienda administrar una dosis inicial entre 5 y 10mg, durante los primeros dos días. El ajuste de las siguientes dosis, será con base en la respuesta del INR.

Las complicaciones trombóticas constituyen la principal causa de muerte y morbilidad grave en pacientes con SAF. La hemorragia es la principal complicación de los anticoagulantes. Un INR de 2,5 se ha asociado con un menor riesgo de hemorragias versus INR mayor a 3. Se recomienda realizar monitoreo del INR en intervalos no mayores de 4 semanas. El riesgo de hemorragia intracraneal y fatal en pacientes con SAF y trombosis previa, en tratamiento con anticoagulante oral para mantener un INR de 3,5 es similar al de otros grupos de pacientes tratados con INR menores.

En pacientes con hemorragia potencialmente mortal, como la hemorragia intracraneal e INR elevado, se debe suspender la warfarina y administrar plasma fresco congelado, concentrado de protrombina o factor VIIa recombinante, además de vitamina K 10mg, mediante infusión intravenosa (IV) lenta y repetir en caso necesario, dependiendo del nivel de INR.²⁰

La trombocitopenia asociada a la presencia de aAPL suele ser moderada (normalmente, la cifra de plaquetas es superior a 50000/ml) y no requiere tratamiento. Si es intensa, el tratamiento con Prednisona suele ser efectivo. Otras alternativas, en casos refractarios, son las gammaglobulinas intravenosas, el Danazol, la Dapsona o, incluso, la esplenectomía. La anemia hemolítica asociada a los aAPL es poco frecuente y suele requerir el mismo tratamiento que la trombocitopenia, a la cual se asocia en muchas ocasiones (Síndrome de Evans).²¹

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.⁵

El síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario, constituye una causa importante de trombofilia adquirida, que afecta predominantemente a población joven, económicamente activa, disminuye la supervivencia y calidad de vida en este grupo de pacientes, como consecuencia de la trombosis vascular venosa o arterial recurrente con incremento de la morbi-mortalidad.^{22, 23}

Se hace una revisión de la literatura médica a fin de establecer un diagnóstico oportuno y brindar tratamiento adecuado, coadyuvando a limitar los episodios de trombosis recurrentes, así como ser un instrumento de apoyo en la toma de decisiones que permitan establecer una atención médica integral, con calidad, eficiencia, acciones de vigilancia y seguimiento que se debe establecer ante el paciente adulto con SAF que recibe anticoagulantes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editores. Harrison Principios de medicina interna, 17^a ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2009.
2. Cuker A. Protein C deficiency [internet]. Medscape reference. [Actualizado: 26 Oct 2011; citado Jul 2012]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/205470-overview>
3. Arêas-Marques M, Mattos da Silveira PR, Von Ristow A, Gress M, Vescovi A, Massière B, et al. Pesquisa de marcadores de trombofilia em eventos trombóticos arteriais e venosos: registro de 6 anos de investigação. J Vasc Bras. 2009;8(3):225-231. Portugués.
4. Alaminos P, Menduiña MJ, De la Chica Ruiz-Ruano R. Trombosis protésica en una paciente con síndrome antifosfolípido primario. Caso clínico. Rev Med Chile. 2010;138:330-333.
5. Flores L, Gómez O, Marroquín E, Herrera A. Herrera H. Trombosis coronaria y tromboembolia pulmonar como presentación de síndrome antifosfolípidos en un varón. Médica Sur, México. 2007;14(4):196-199.
6. Pouymiró PO, Pouymiró Y, Pouymiró I. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. MEDISAN. 2012;16(3):429-444.
7. Goldman L, Ausiello D. Cecil Tratado de medicina interna. 23^a ed. España: Elsevier; 2009.
8. Belilos E. Antiphospholipid syndrome [Internet]. Medscape reference. [Actualizado: 19 Jan 2012; citado Jul 2012]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/333221-overview>.
9. Rozman C, Cardellach F, editores. Farreras-Rozman Medicina interna. 16^a ed. España: Elsevier; 2008.

10. Alfaro R. Síndrome antifosfolípido. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*. 2009;LXVI(598):313-317.
11. Pierangeli SS, Pierangeli HR. Síndrome antifosfolípido: mecanismos patogénicos, diagnóstico y tratamiento. *Medicina & Laboratorio*. 2008;14(3-4):111-124.
12. Cervera R, Piette JCh, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome. Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. 2002;46(4):1019-1027.
13. Porcel JM. Manejo del Síndrome Antifosfolipídico [internet]. Buenos Aires: IntraMed [Actualizado: 14 Jun 2010; citado Jul 2012]. Disponible en: <http://www.intramed.net/contenido.asp?contenidoID=64361>
14. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006 Feb;4(2):295-306.
15. García-García C. Anticuerpos antifosfolípido y síndrome antifosfolípido: actitudes diagnósticas y terapéuticas. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98:16-23.
16. Conte A, Cadoudal N, Siguret V. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2008;42(2):271-8.
17. Bermas BL, Erkan D, Schur P. Diagnosis of the antiphospholipid syndrome [internet]. UpToDate [Actualizado: 2012; citado Jul 2012]. Disponible en <http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-the-antiphospholipid-syndrome>
18. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud-México (CENETEC), editores. Guía de práctica clínica, tratamiento de síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario en el adulto. México: Secretaría de Salud; 2010.
19. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, Schinco P, Wisloff F, Musial J, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost*. 2005 May;3(5):848-53.
20. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004 Sep;126(3 Suppl):204S-233S.
21. Cervera R. Estrategias terapéuticas en el síndrome antifosfolipídico. *Reumatol Clin*. 2010;6(1):37-42.
22. González-Porras JR, Barbosa-Barros M, Alberca-Silva I, Lozano F. Trombosis venosa profunda postoperatoria excepcional: síndrome antifosfolípido y hemorragia suprarrenal bilateral. *Angiología*. 2008;60(4):279-284.
23. Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Kiss E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multi-centre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2009 Sep;68(9):1428-32.

