

Estados de hipercoagulabilidad: un caso de síndrome antifosfolípido, síndrome de resistencia a la proteína C activada y lupus eritematoso diseminado

J.A. Blanco

Centro de Salud Polígono Norte. Sevilla.

INTRODUCCIÓN

Los médicos de familia asistimos a menudo a enfermos con problemas trombóticos variados. Algunos son potencialmente graves, como la trombosis venosa profunda, la trombosis mesentérica o cerebral. En la mayoría de ocasiones suponen una derivación forzosa al tercer nivel hospitalario. A partir de ese momento el enfermo prácticamente deja de ser “nuestro” o simplemente nos limitamos a la prescripción de sus tratamientos anticoagulantes. De igual forma sucede con las muertes fetales y abortos recurrentes o trombocitopenia, que son derivadas para estudio.

Pues bien, como puso de manifiesto Vivancos et al¹, todos esos trastornos pueden corresponder a un síndrome antifosfolípido (SAF) descrito por Hughes² en 1983. Actualmente está reconocido como la trombofilia adquirida más frecuente en el ser humano³ y, como ya se afirmaba en un editorial de la *British Medical Journal*, “de gran trascendencia para la medicina general”⁴.

Si a ello añade el hecho cada vez más frecuentemente publicado de la asociación e interrelación entre anticuerpos antifosfolípidos y la proteína C anticoagulante⁵⁻⁷, nos encontraremos en condiciones de aseverar la relevancia que los estados y situaciones pretrombóticos y su detección precoz y/o estudio familiar tienen para la práctica médica habitual. Es más, se ha encontrado una prevalencia del 50% de resistencia a la proteína C activada (RPC) en situaciones de trombosis familiar⁸, y algunos autores incluso postulan como necesarias pruebas de cribado de estados de hipercoagulabilidad en situaciones de riesgo⁸.

CASO CLÍNICO

Mujer de 54 años, con antecedentes de padre fallecido por accidente cerebrovascular agudo (ACVA) y con antecedentes personales de síndrome de Sjögren, cefaleas y fotosensi-

bilidad habitual. Fue estudiada hace 2 años por el servicio de medicina interna tras presentar elevación de la VSG y transaminasas en reconocimiento de empresa. Consultó por notar el día antes dolor, enrojecimiento, turgencia y aumento de la temperatura en el miembro inferior izquierdo. Además, refería dolor del costado derecho y tos 5 días antes. El cuadro se repitió en dos ocasiones más, motivando nuevos ingresos hospitalarios con evolución favorable.

En la exploración física encontramos una mujer con buen estado general, constantes vitales normales, cuello y faringe normal; sin adenopatías; función respiratoria normal; tonos cardíacos claros rítmicos; sin soplos ni extratónicos; pulsos periféricos conservados en ambos miembros superiores e inferiores; abdomen normal; miembro inferior doloroso a la palpación y a la presión de gemelos con aumento de la temperatura y el perímetro; signo de Homans positivo. El resto fue normal.

Entre los datos patológicos hallados en las pruebas complementarias destacan los siguientes: ligera trombocitopenia (141.000 plaquetas), fibrinógeno 510, TTP alargado, VSG 141 a la primera hora, SGOT 127, SGPT 175 y GGT 303. Lípidos, serología virus B y C y hormonas tiroideas normales.

El estudio inmunológico humoral reveló: disminución de la fracción C₃ y C₄, y normalidad de IgA, IgM e IgG, al igual que ASLO, proteína C reactiva y factor reumatoide.

Anticuerpos: ANA (+) a 1/160; anticuerpos antiS-ADN (+) a 1/275; anticuerpos anticardiolipina IgG (+) e IgM (+); anticoagulante lúpico (+) y resistencia a la proteína C activada.

La gammagrafía pulmonar reveló defectos leves que podrían corresponder a tromboembolismo pulmonar en evolución; la eco-Doppler reveló una trombosis venosa femoral superficial, poplitea y troncos venosos tibioperoneos con recanalización parcial, confirmando lo hallado en la flebografía previa: obstrucción de la vena femoroiliaca izquierda, permaneciendo funcionando el sistema de la safena interna.

Con el evidente diagnóstico de trombosis venosa profunda (TVP) y estado de hipercoagulabilidad, se inició tratamiento anticoagulante por vía parenteral y, posteriormente,

Correspondencia: Dr. J.A. Blanco Leira.
Marqués del Nervión, 26-28 A, 2.º 1.º. 41005 Sevilla.
Correo electrónico: jawhite@teleline.es

SEMERGEN 2001; 27: 592-593.

oral que continúa en la actualidad, encontrándose la paciente asintomática. No ha vuelto a tener episodios trombóticos.

El diagnóstico definitivo fue: SAF, RPC, síndrome de Sjögren y lupus eritematoso diseminado (LED) con criterios incompletos.

DISCUSIÓN

Las manifestaciones clínicas de esta paciente no son sino la punta del iceberg de los trastornos subyacentes y la interrelación entre el déficit de factores inhibidores de la coagulación, alteraciones de los anticoagulantes circulantes y la posibilidad de un trastorno autoinmune como el LED.

En un principio el cuadro clínico del SAF se describió en enfermos con lupus³, pero pronto se observó que muchos enfermos no cumplían los criterios exigidos para su diagnóstico (SAF primario). Los criterios de clasificación del SAF (tabla 1) han sido recientemente revisados⁹, y se ha propuesto por parte de algunos autores la denominación de "síndrome de Hughes"⁴ debido a la complejidad de su patogenia. Otras manifestaciones clínicas presentes en el SAF son: *livedo reticularis*, anemia hemolítica autoinmune, valvulopatías, epilepsia, corea, úlceras cutáneas, fallo suprarrenal, etc.

A propósito de este caso, otro similar recogido por Picillo et al¹⁰, de asociación de resistencia adquirida a la proteína C con SAF primario con anticuerpos dirigidos contra la β 2-glucoproteína y fosfatidilserina de membrana, que lograrían interferir con las funciones de la proteína C, podría explicar la situación de trombofilia que subyace en las trombosis arteriales graves. A este respecto se estima que un 18% de los ACVA en personas menores de 50 años están asociadas con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos³.

Por otra parte, aunque no es el caso, no podemos olvidar la muy documentada circunstancia de prevención de abortos y muertes fetales con la administración de dosis bajas de aspirina^{4,11,12} en gestantes con SAF. Otros estudios no aleatorios sugieren que en embarazadas con anticuerpos antifosfolípidos (+) sin trombosis previa, la toma de dosis bajas de ácido acetilsalicílico antes de la concepción conseguiría evitar el daño placentario que se produce de forma temprana^{3,13,14}.

A este respecto, algunos expertos, como Khamastha⁴ señalan que hasta un 7% de los abortos recurrentes se deberían al SAF, elevándose esta cifra en otros estudios hasta el 25%.

No reviste menor importancia la relación de estos síndromes con el uso de anticonceptivos hormonales que ha derivado en polémica al desvelar unos estudios que los anticonceptivos hormonales (ACHO) de tercera generación presentaban una mayor resistencia adquirida a la proteína C activada que las que empleaban ACHO de segunda generación^{15,16}. Así pues, actualmente, en los consensos nacionales e internacionales, se recomienda realizar cribado ante la presencia de antecedentes familiares y personales de TVP idiopático y, puesto que la prevalencia de la resistencia a la proteína C es del 2-15%, contraindicar absolutamente la toma de ACHO en ese caso y en presencia de anticuerpos antifosfolípido.

Sirva este caso como enseñanza sobre la actitud expectante que desde la posición del médico de atención primaria se debe tener en cuanto a la detección y prevención de estos trastornos pretrombóticos, siempre que seamos capaces de ensamblar el pensamiento clínico con el biológico y evitar en lo posible ese grado de incertidumbre innato a nuestra profesión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vivancos J, López-Soto A, Font J, Balash J, Cervera R, Reverter JC. Síndrome antifosfolípido primario: estudio clínico y biológico de 36 casos. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 561-565.
2. Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease and the lupus anticoagulant. *BMJ* 1983; 287: 1088-1089.
3. Cuadrado MJ, Aguirre MA. Síndrome antifosfolípido (síndrome de Hughes). En: Manual SER de las enfermedades reumáticas (3.ª ed.). Madrid: Sociedad Española de Reumatología, 2000; 307-311.
4. Khamastha M, Mackworth-Young C. Antiphospholipid (Hughes) syndrome. *BMJ* 1997; 314: 244.
5. Romero JL, Montesinos C, Marcos E. Asociación entre déficit de proteína S y anticoagulante lúpico. *Med Clin (Barc)* 1992; 99: 437.
6. Aznar J, Villa P, España F, Estella A, Grancha S, Falcó C. Activated protein C resistance phenotype in patients with antiphospholipid antibodies. *J Lab Clin Med* 1997; 130: 202-208.
7. Esmon NL, Safa O, Smirnov MD, Esmon CT. Antiphospholipid antibodies and protein C pathway. *J Autoimmun* 2000; 15: 221-225.
8. García de Tena J, De Miguel J, Serrano JA. ¿Son necesarias pruebas de cribado para detectar estados de hipercoagulabilidad ante situaciones de riesgo para fenómenos tromboembólicos? *Med Clin (Barc)* 1997; 5: 108-109.
9. Wilson WA, Gharani AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309-1311.
10. Picillo V, De Lucia D, Palatiello E, Scuto A, Marcialis MR, Pezzella S et al. Association of primary antiphospholipid syndrome with inherited activated protein C resistance. *J Rheumatol* 1998; 25: 1232-1234.
11. Branch DW, Silver RM, Blachwell JL, Reading JC, Scott JR. Outcome of treated pregnancies in woman with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet General* 1992; 80: 614-620.
12. Sánchez-Guerrero J, Alarcón-Segovia D. Course of antiphospholipid syndrome in patients with primary antiphospholipid syndrome before, during y after pregnancy treated with low dose aspirin. Relationship of antibody levels to outcome in 7 patients. *J Rheumatol* 1992; 19: 1083-1088.
13. Elder MG, De Swiet M, Roberston A, Elder Ma, Flyld E, Hawkins DF. Low-dose aspirin in pregnancy. *Lancet* 1988; 1: 410.
14. Balash J, Carmona F, López A, Font J, Creus M, Fábregas F et al. Low-dose aspirin for prevention of pregnancy losses in women with primary antiphospholipid syndrome. *Hum Reprod* 1993; 8: 2234-2239.
15. Rosing J, Tans G, Nikolaes CA, Thomassen MC, van Oerle R, van der Ploeg MM et al. Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second- and third-generation oral. *Br J Haematol* 1997; 97: 233-238.
16. Gilabert J. Anticoncepción hormonal oral (ACHO) y hemostasia. En: Conferencia de consenso. Prescripción y manejo de anticonceptivos hormonales orales. Madrid: Aula Médica Ediciones, 2000; 75-102.

Tabla 1. Criterios de clasificación del síndrome antifosfolípido

Criterios clínicos

Trombosis venosa y/o arterial demostrada por técnica de imagen o histológicas

Tres o más abortos consecutivos (< 10 semanas) y/o una o más muertes fetales (> 10 semanas) y/o uno o más nacimientos prematuros (< 34 semanas) debido a preeclampsia grave o insuficiencia de placenta

Criterios de laboratorio

Anticuerpos anticardiolipina IgG y/o IgM en 2 o más ocasiones por intervalo de ≥ 6 semanas

Anticoagulante lúpico determinado en 2 o más ocasiones con intervalo de ≥ 6 semanas entre estas 2 determinaciones

Para el diagnóstico se requiere un criterio clínico + uno de laboratorio en más de una ocasión y separados por más de 3 meses