

## Trombosis Coronaria como Primera Complicación del Síndrome Antifosfolípido

Carlos Henrique Miranda<sup>1</sup>, Luís Gustavo Gali<sup>1</sup>, José Antônio Marin-Neto<sup>2</sup>, Paulo Louzada-Júnior<sup>2</sup>, Antônio Pazin-Filho<sup>2</sup>

Unidade Coronariana da Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo<sup>1</sup>, Ribeirão Preto, SP; Divisão de Cardiologia - Divisão de Imunologia e Divisão de Emergências Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo<sup>2</sup>, Ribeirão Preto, SP, Brasil

El Síndrome del Anticuerpo Antifosfolípido (SAF), es una trombofilia autoinmune, caracterizada por la presencia de anticuerpos plasmáticos contra fosfolípidos, asociada a episodios recurrentes de trombosis venosa y/o arterial y morbilidad gestacional (especialmente aborto de repetición).

Reportamos aquí, el caso de una paciente del sexo femenino, joven, con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES), asociado a la presencia de anticuerpos antifosfolípido hacía ya mucho tiempo, presentando infarto agudo del miocardio (IAM), por trombosis proximal de la arteria descendente anterior como primera complicación clínica de la SAF.

### Introducción

El Síndrome del Anticuerpo Antifosfolípido (SAF), es una entidad clínica que se caracteriza por dos componentes fundamentales. Primero, la presencia de anticuerpos séricos dirigidos contra los fosfolípidos o proteínas ligadoras a fosfolípidos, denominados anticuerpos antifosfolípidos. Entre los anticuerpos antifosfolípidos, los más conocidos son: anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anti- $\beta$ 2-glicoproteína I. Segundo, por lo menos una de estas varias manifestaciones clínicas, siendo las más comunes: trombosis venosas y arteriales, morbilidad gestacional y plaquetopenia<sup>1</sup>.

Ese síndrome puede aparecer como condición primaria, pero también es secundaria a otras enfermedades, particularmente al lupus eritematoso sistémico (LES)<sup>2</sup>.

Aunque la trombosis afecte a más segmentos venosos profundos de los miembros inferiores, también puede sobrevenir la trombosis arterial. Los vasos cerebrales son el sitio más común de trombosis arterial que, con menos frecuencia, puede afectar a las arterias coronarias<sup>2</sup>.

### Palabras clave

Lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido / complicaciones, trombosis coronaria, infarto del miocardio.

Correspondencia: Carlos Henrique Miranda •

Rua Bernardino de Campos, 1000 - Centro - 14015-130 - Ribeirão Preto, SP, Brasil

E-mail: chmirand@cardiol.br, chmirand@yahoo.com.br

Artigo recebido em 12/02/11; revisado recebido em 01/07/11; aceito em 04/07/11.

### Caso Clínico

Mujer de 37 años, con diagnóstico de LES hace 14 años, con los siguientes criterios de clasificación diagnóstica del Colegio Norteamericano de Reumatología<sup>3</sup>: artritis, serositis, fotosensibilidad y serología positiva para los anticuerpos antinucleares (FAN). Con seguimiento ambulatorial usando prednisona, cloroquina, carbonato de calcio y vitamina D, presentaba anticuerpos antifosfolípido positivos en el plasma (anticuerpo anticardiolipina e inhibidor lúpico), en el momento del diagnóstico de LES, pero al no tener ninguna de las manifestaciones clínicas de la SAF en ese momento, no se le confirmó ese diagnóstico. Se inició solamente la profilaxis primaria con ácido acetilsalicílico (AAS).

Presentó un episodio de dolor torácico atípico cerca de dos meses antes del ingreso actual, y en ese momento fue investigada con cintilografía miocárdica con <sup>99m</sup>Tc-sestamibi asociado al estrés farmacológico por dipiridamol endovenoso, y se observó una normalidad perfusional.

Se le admitió con historial de dolor precordial de moderada intensidad, opresivo, con irradiación al dorso hacía aproximadamente 18 horas, sin otros síntomas asociados. En un primer momento, la paciente fue a un servicio de salud donde fue medicada con analgésicos, notándose una mejoría parcial en el dolor, siendo autorizada a volver a su casa. Después de cerca de 12 horas de la primera evaluación, de nuevo buscó atención médica en el mismo centro de salud pues continuaba con dolor torácico, y en ese momento se le derivó a evaluación hospitalaria, llegando a nuestro servicio de atención ya con 18 horas de iniciada la sintomatología. Negaba antecedentes de hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo e historial familiar de coronariopatía. Al examen clínico, se observó solamente taquicardia (FC: 110 lpm), sin otras alteraciones relevantes.

En el electrocardiograma, vimos taquicardia sinusal, zona eléctricamente inactiva en la pared ántero-septal, supradesnivelación del segmento ST en la pared lateral alta (DI y aVL) e infradesnivelación del segmento ST en la pared inferior (Figura 1).

Durante la evolución clínica, se observó la elevación sérica de troponina I (4,10 mcg/L; percentil 99: 0,01) y de los valores de la curva temporal de CK-MB (186, 121, 110, 28 U/L; admisión, 6, 12 y 48 horas después, respectivamente).

Confirmado el diagnóstico de infarto agudo del miocardio (IAM). Como el tiempo de evolución de los síntomas es superior a 12 horas, no se hizo ninguna terapéutica de reperfusión miocárdica. Se aplicó medicación con doble antiagregación plaquetaria (AAS y clopidogrel), heparina de bajo peso molecular y captopril.

Al segundo día del ingreso, fue sometida a un ecocardiograma transtorácico, que mostró un desempeño sistólico global del ventrículo izquierdo deprimido en un grado moderado, con fracción de eyección de un 36%, y acinesia de los segmentos: septal anterior basal, septal anterior medio, septal apical, anterior basal, anterior medio, ántero-apical, e hipocinesia de los segmentos: septal inferior medio y látero-apical. El pericardio se encontraba con aspecto normal, sin derrames.

Fue sometida a la angiografía coronaria al cuarto día del ingreso, lo que mostró un estándar obstructivo uniarterial, con la oclusión trombótica proximal de la arteria descendente anterior (DA), presencia de circulación colateral inter e intracoronaria, ventrículo izquierdo con disturbio contráctil regional en la pared anterior, y función global moderadamente deprimida, además de una imagen que indicaba trombo mural (Figura 2).

Se hizo la cintilografía miocárdica con Talio-201 en reposo para la evaluación de la viabilidad miocárdica al sétimo día del ingreso, y quedó demostrada la viabilidad asociada a la fibrosis no transmural en una gran extensión del territorio de la DA. Bajo esas condiciones, se procedió a la angioplastia coronaria transluminal percutánea al día siguiente, con el implante del stent no farmacológico en la arteria DA, haciéndose su recanalización sin intercurencias.

Se repitió la dosis de anticuerpo anticardiolipina (ACA) con IgG de 33,8 GPL/mL (positivo > 14 GPL/mL) e IgM de 3,7 MPL/mL (negativo < 7 MPL/ml) y anti- $\beta$ 2-Glicoproteína I (anti- $\beta$ 2GP I) con IgG de 38,22 (positivo > 8 U/mL) e IgM 3,17 (negativo < 5.0 U/mL). Así, con la aparición de la trombosis arterial asociada a anticuerpos antifosfolípidos (ACA y anti- $\beta$ 2GP I), se definió el diagnóstico de SAF, conforme al consenso internacional de 2006<sup>1</sup>.

La paciente evolucionó asintomática, sin inestabilidad hemodinámica o signos de congestión pulmonar (Killip I). Recibió

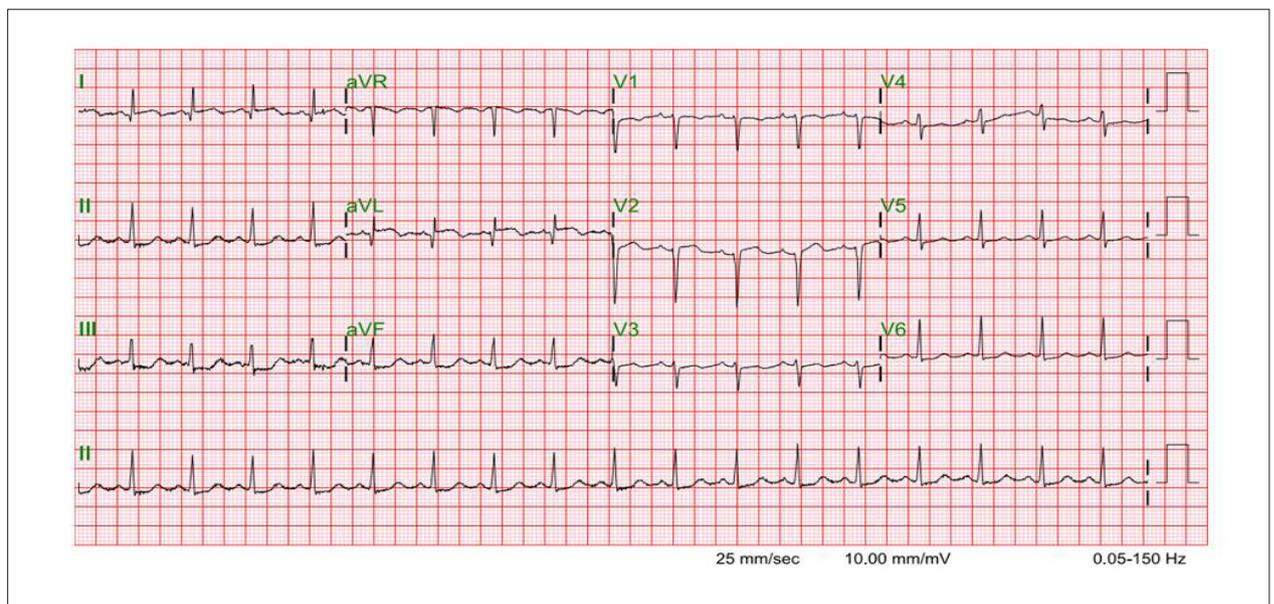
el alta después de 14 días de ingreso, con una prescripción de tres agentes antitrombóticos (AAS, clopidogrel y warfarina), y medicaciones antiremodelación (captopril y betabloqueante). Se le programó el mantenimiento de esos tres agentes antitrombóticos durante un mes, y después de ese tiempo, se le suspendería el clopidogrel manteniéndose AAS y warfarina.

## Discusión

El LES puede causar dolor torácico debido a la pleuritis, pericarditis, neumonía, tromboembolismo pulmonar, artritis y coronariopatía. Algunos estudios han venido demostrando, que pacientes con LES tienen un riesgo de 2 a 50 veces mayor de adquirir la enfermedad cardíaca arteriosclerótica, lo que representa una causa importante de mortalidad prematura en esa enfermedad<sup>4</sup>.

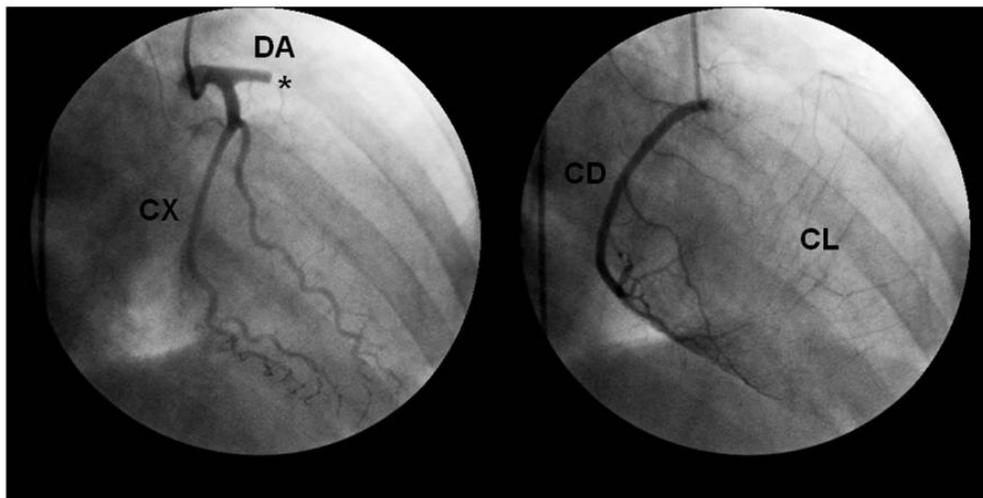
Pacientes con LES, en la mayor parte de los casos, son mujeres jóvenes que, habitualmente, son consideradas de bajo riesgo para la enfermedad arteriosclerótica coronaria. Además de eso, el dolor torácico asociado a la coronariopatía obstructiva, puede ser atípico en esos enfermos. Esas características acaban retardando el diagnóstico correcto de IAM como causa de dolor torácico en esos individuos, lo que puede aumentar la morbimortalidad debido a la pérdida de ventanas temporales de oportunidad para un tratamiento adecuado, como se ve en el caso relatado.

El mecanismo responsable del proceso de arteriosclerosis acelerada en los pacientes con LES, debe ser multifactorial y todavía no está totalmente aclarado. Verificamos una alta prevalencia de factores de riesgo tradicionales para la arteriosclerosis, como diabetes, dislipidemia, hipertensión, que pueden ser, en parte, secundarios a los efectos adversos del uso prolongado de corticosteroides, y el propio proceso inflamatorio intrínseco de esa enfermedad debe desempeñar un papel central en ese proceso<sup>5,6</sup>.



**Figura 1** - Electrocardiograma de 12 derivaciones en reposo que demuestra taquicardia sinusal, zona eléctricamente inactiva en la pared ántero-septal, supradesnivelación del segmento ST en la pared lateral alta (DI y aVL), e infradesnivelación del segmento ST en la pared inferior. Reproducido conforme a la autorización obtenida a través del Término de Consentimiento Informado del proyecto CEP/HCFMRP-USP 11738/2004.

## Caso Clínico



**Figura 2** – Coronariografía demostrando la oclusión trombótica proximal de la arteria descendente anterior y la presencia de circulación colateral inter e intracoronaria. DA- arteria descendente anterior, CX- arteria circunfleja, CD- coronaria derecha CL- circulación colateral \* local de oclusión aguda trombótica. Reproducido conforme a la autorización obtenida a través del Término de Consentimiento Informado del proyecto CEP/HCFMRP-USP 11738/2004.

Además de los factores citados, existe una asociación de la LES con la SAF. Constatamos una alta prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos en los pacientes con LES: cerca de un 12% a un 30% presentan anticuerpos anticardiolipina y entre un 15% y un 34%, anticoagulante lúpico. Cerca de 50% a 70% de esos pacientes con LES y anticuerpos antifosfolípidos desarrollan SAF con manifestación clínica evidente durante el seguimiento clínico de 20 años<sup>2</sup>. Además, cuando la SAF se desarrolla en el contexto del LES, existe una alta prevalencia de trombosis, principalmente venosa profunda de los miembros inferiores, ocurriendo en 29% a 55% de los pacientes durante el seguimiento de seis años<sup>7</sup>. También puede ocurrir trombosis arterial en esos pacientes, 50% de los casos en vasos cerebrales, manifestándose como un accidente cerebrovascular o un ataque isquémico transitorio. En 23% de los casos, están involucradas las arterias coronarias, manifestándose como IAM o angina, y los 27% restantes corresponden a los más diversos lechos arteriales, tales como: arterias renales, subclavia, retiniana, etc<sup>2</sup>.

El análisis de 59 pacientes acompañados en nuestro hospital con SAF (27 SAF primaria y 32 con SAF secundaria al LES), probó que la trombosis arterial es más prevalente en la SAF primaria y que no hubo ningún caso de involucración coronaria en esa serie<sup>8</sup>.

Aunque la trombosis aguda *in situ* sea el más probable mecanismo de oclusión coronaria que provocó el IAM en esa paciente, no se puede descartar la posibilidad de embolia a partir de vegetaciones trombóticas no infecciosas, que pueden afectar a esos pacientes (endocarditis trombótica no infecciosa de Libman Sacks). Sin embargo, ese tipo de embolización ocurre preferentemente, en los vasos cerebrales, y el ecocardiograma no detectó ningún indicio de esa anomalía.

Con relación al abordaje crónico de esos pacientes con SAF, la anticoagulación oral con warfarina asociada al uso de AAS, está recomendada en los casos de trombosis arterial, y la mayor

parte de los especialistas orienta el uso por tiempo prolongado e indefinido debido a la alta tasa de recurrencia de esos eventos trombóticos (93% para trombosis arteriales y 76% para trombosis venosas). En nuestro caso, esa indicación de anticoagulación oral estuvo reforzada por el trombo mural intraventricular<sup>9</sup>.

No hay pruebas científicas que sustenten la utilización del clopidogrel como profilaxis secundaria en esos pacientes, y su uso solamente se justificó en nuestra paciente debido a la realización de angioplastia coronaria transluminal percutánea con implante de stent.

En los pacientes con LES y anticuerpos antifosfolípidos, pero sin manifestaciones clínicas de SAF, debemos considerar el uso de AAS como profilaxis primaria<sup>9</sup>.

### Conclusión

El diagnóstico definitivo de la causa del dolor torácico en los pacientes con LES, siempre es un reto para el médico, pero la posibilidad de una enfermedad arterial coronaria debe ser considerada a todo momento entre las hipótesis de diagnóstico.

La SAF es una enfermedad autoinmune asociada a un elevado riesgo de trombosis, principalmente en los territorios venosos profundos, pero también puede llegar a las arterias coronarias.

### Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

### Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

### Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

## Referencias

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306.
2. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2002;346(10):752-63.
3. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725.
4. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1997;145(5):408-15.
5. Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1992;93(5):513-9.
6. Bruce IN, Gladman DD, Urowitz MB. Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2000;26(2):257-78.
7. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al.; Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46(4):1019-27.
8. Freitas MVC, Silva LM, Petean FC, Carvalho IF, Franco RF, Donadi EA, et al. Síndrome do anticorpo antifosfolípido: estudo comparativo entre a forma primária e secundária ao lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol.* 2003;43(3):153-9.
9. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med.* 1995;332(15):993-7.