



## PARÁLISIS DEL NERVI OCULOMOTOR EN PACIENTE CON PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA Y SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Oculomotor Nerve Paralysis in a Patient with Thrombocytopenic Purpura and Antiphospholipid Syndrome

NEIBY JOHANA RIVERA ROJAS, KAREN MARCELA MUÑOZ MARTÍNEZ, ANDREA CATALINA NASSAR TOBÓN

Hospital Universitario Clínica San Rafael, Colombia

---

### KEYWORDS

*Headache  
Antiphospholipid  
Syndrome  
Nerve palsy  
Oculomotor  
Purple idiopathic  
thrombocytopenia*

### ABSTRACT

*We describe the case of a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura refractory to treatment, who was admitted due to headache, exotropia of the right eye, palpebral ptosis, severe thrombocytopenia, requiring transfusion. A contrasted brain MRI was performed which revealed subarachnoid hemorrhage in the right frontal operculum, requiring a negative infectious, deficiency, autoimmunity and vasculitic profile, with a profile for positive antiphospholipid syndrome. Vasa nervorum thrombosis was considered a possible pathophysiological mechanism, which favored incomplete oculomotor cranial nerve palsy. Anticoagulation with warfarin was started, immunomodulatory therapy was adjusted for the underlying disease, with favorable evolution on the part of the patient.*

---

### PALABRAS CLAVE

*Cefalea  
Síndrome antifosfolípido  
Parálisis del nervio  
oculomotor  
Púrpura trombocitopénica  
idiopática*

### RESUMEN

*Se describe el caso de un paciente con púrpura trombocitopénica idiopática refractario al tratamiento, quien ingresó por cefalea, exotropía del ojo derecho, ptosis palpebral, trombocitopenia severa, requiriendo transfusión. Se realizó resonancia cerebral contrastada que evidenció hemorragia subaracnoidea en el opérculo frontal derecho, con perfil infeccioso, carencial, de autoinmunidad y vasculítico negativos, con perfil para síndrome antifosfolípido positivo. Se consideró posible mecanismo fisiopatológico, trombosis de la vasa nervorum, lo que favoreció la parálisis incompleta del tercer par craneal. Se inició anticoagulación con warfarina, se ajustó terapia inmunomoduladora de enfermedad de base, con evolución favorable del paciente.*

Recibido: 16/ 11 / 2021

Aceptado: 24/ 02 / 2022

## 1. Introducción

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una entidad caracterizada por el desarrollo de eventos trombóticos, tanto arteriales como venosos, o de pequeño vaso, así como comorbilidades materno-fetales con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos positivos. El SAF es más frecuente en mujeres que en hombres, con una relación 4:1, con presentación predominantemente entre los 20 a 40 años, existiendo casos en el adulto mayor.

Las manifestaciones clínicas del SAF se deben a los fenómenos trombóticos venosos y arteriales que afectan diferentes órganos o tejidos, dando lugar a alteraciones obstétricas, neurológicas, hematológicas, digestivas, renales, cutáneas y oftalmológicas.

En mención al caso, cabe anotar que la parálisis del tercer par craneal puede deberse a lesiones en cualquier localización del nervio; entre los núcleos mesencefálicos y sus terminaciones distales, en la musculatura extrínseca ocular y del globo ocular, siendo sus principales causas los traumatismos craneales, tumores primarios, metástasis de la base del cráneo, carcinomatosis meníngea, meningitis crónica, aneurismas de la arteria comunicante posterior, herpes zoster, miastenia gravis, arteritis de células gigantes, infarto del tallo encefálico, entre otras, siendo infrecuente el SAF como etiología del mismo.

## 2. Presentación del caso clínico

Paciente masculino en la cuarta década de la vida, con antecedente de púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), refractaria al tratamiento con esteroides, falla terapéutica documentada a eltrombopag, y manejo intermitente con romiplostim, quien ingresó por cuadro clínico de 6 días de evolución consistente en cefalea hemicránea derecha, tipo trueno, asociada a náuseas, fotofobia, fonofobia, exotropía del ojo derecho, y ptosis palpebral ipsilateral. Lo relevante al examen físico de ingreso, sangrado gingival, lesiones petequiales en paladar duro y blando, así como en miembros superiores e inferiores. Al examen neurológico, funciones mentales superiores conservadas; en la valoración de pares craneales, pupilas isocóricas, reactivas a la luz y a la acomodación, reflejo fotomotor y consensual conservados, ptosis palpebral completa del ojo derecho, asociado a exotropía con limitación para la aducción, la supra e infraversión ipsilateral, simetría facial, y pares bajos sin déficit; el examen motor, el sensitivo, la coordinación y la marcha sin alteración.

### 2.1. Paraclínicos

Al ingreso, y durante la estancia hospitalaria se realizó, hemograma que evidenció trombocitopenia severa en 14.920 K/uL, requiriendo soporte transfusional, con ascenso progresivo durante la hospitalización llegando a 371.800 K/uL plaquetas; Los anticuerpos anticardiolipinas (aCL) IgG e IgM, los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) IgG e IgM, los anti- $\beta$ 2 glicoproteína I ( $\alpha\beta$ 2GPI) IgG, y el anticoagulante lúpico (AL) fueron positivos, con tiempo de veneno de víbora de Russell en 45.8 segundos, con un control del día en 31.7 segundos (Tabla 1), considerándose perfil altamente sugestivo de SAF.

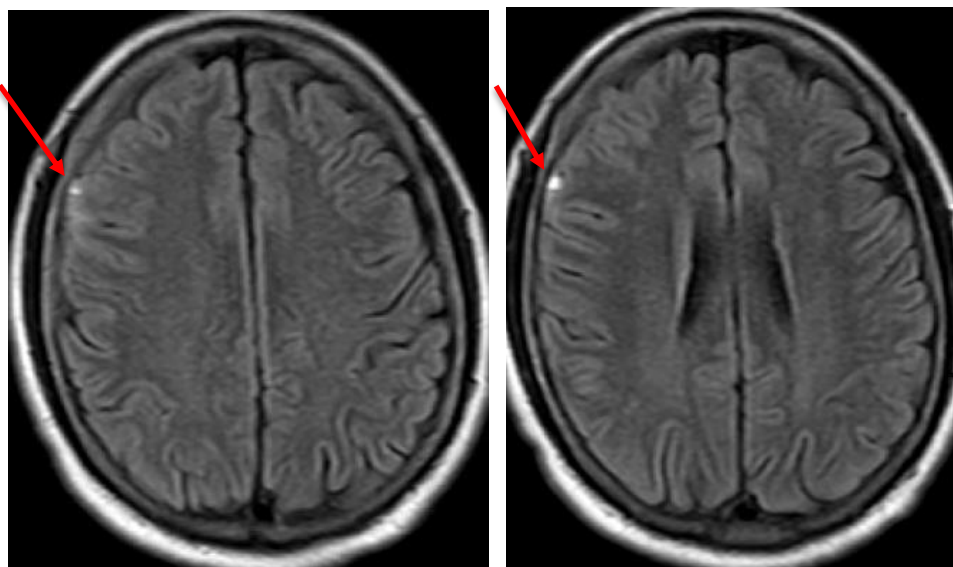
Tabla 1. Resultado de anticuerpos antifosfolípidos al ingreso del paciente

Anticuerpos antifosfolípidos al ingreso	Valores	Interpretación del resultado
Anticuerpos para cardiolipinas IgG	98.8 GPL	Positivo
Anticuerpos para cardiolipinas IgM	16.3 GPL	Positivo
Anticuerpos antifosfolípidos IgG	45.8 UI	Positivo
Anticuerpos antifosfolípidos IgM	14.2 UI	Positivo
Anticuerpos para Beta2 glicoproteína IgG	66.4 U/ml	Positivo
Anticuerpos para Beta2 glicoproteína IgM	12.8 U/ml	Negativo
Tiempo de veneno de víbora de Russell	45.8 segundos, con control del día en 31.7 segundos	Positivo

Fuente: Elaboración propia

Por motivo de consulta inicial (cefalea tipo trueno) se realizó resonancia magnética (RM) cerebral simple y contrastada evidenciándose lesión fronto-opercular derecha, hiperintensa en FLAIR (Imagen 1 y 2), en relación con hemorragia subaracnoidea y con estudio de RM con angiografía en fase arterial normal, sin evidencia de lesiones isquémicas en mesencéfalo. Se tomó estudio de punción lumbar sin pleocitosis, sin proteinorraquia ni hipogluorraquia, cultivo negativo a las 72 horas, ADA y PCR para *Mycobacterium* negativos, VDRL no reactivo, y tinciones para hongos negativos.

**Imagen 1 y 2:** RM cerebral simple y contrastada, corte axial que evidencia lesión fronto-opercular derecha, hiperintensa en FLAIR, en relación con hemorragia subaracnoidea (flechas rojas)



Fuente: Hospital Universitario Clínica San Rafael

Otros exámenes solicitados como la creatinina, el BUN, los electrolitos, las transaminasas, el VIH, los AntiDNA, los ANAS, los P-ANCAS, los C-ANCAS, el C3, el C4, la vitamina B12, y el ácido fólico, no evidenciaron alteración. Los títulos séricos de VDRL (prueba no treponémica) positiva en 2 diluciones, con resultado de FTA-ABS (prueba treponémica) negativo y VDRL en LCR negativo.

## 2.2. Evolución y tratamiento

En relación con los hallazgos descritos, el perfil positivo para SAF, la hemorragia subaracnoidea asociada, el antecedente de PTI, la parálisis incompleta del III par craneal como manifestación clínica, que no es criterio para SAF primario, se consideró probable trombosis de vasa nervorum (isquemia microvascular) como mecanismo fisiopatológico primario, apto para continuar manejo con warfarina, terapia puente con heparina de bajo peso molecular hasta lograr los niveles terapéuticos de INR, entre 2-3, con posterior resolución de los síntomas y egreso hospitalario. A su egreso se recomendó ajuste ambulatorio de terapia inmunomoduladora para PTI, ácido fólico y romiplostim semanal.

## 3. Discusión

El SAF es una enfermedad autoinmune con una amplia gama de manifestaciones vasculares y obstétricas asociadas, con un mecanismo trombótico e inflamatorio, favorecido por la presencia de los AAF; otras de las inmunoglobulinas involucradas incluyen el AL, los aCL y la a $\beta$ 2GPI. Las manifestaciones clínicas más comunes corresponden a tromboembolismo venoso, accidente cerebrovascular (ACV), abortos involuntarios precoces, recurrentes y pérdidas tardías en el embarazo (Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al., 2006).

El diagnóstico de SAF se basa en la revisión de los Criterios de Sapporo, donde al menos un criterio clínico y de laboratorio se deben cumplir (Tabla 2). El evento tromboembólico debe ocurrir dentro de los 5 años de una prueba de laboratorio positiva, y la prueba de laboratorio se debe confirmar a las 12 semanas.

Con respecto a las manifestaciones no trombóticas del SAF, obedecen a la presencia de enfermedad cardíaca valvular, livedo reticularis, nefropatía relacionada con AAF, trombocitopenia, anemia hemolítica y disfunción cognitiva, entre otras.

Tabla 2. Criterios para el diagnóstico de SAF

---

### - Criterios clínicos:

1. Trombosis vascular: uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, trombosis venosa o de pequeños vasos en cualquier tejido u órgano.
2. Morbilidad asociada al embarazo.

### - Criterios de laboratorio:

Se deben obtener resultados positivos en suero o plasma en dos o más ocasiones separadas al menos después de 12 semanas:

1. Anticoagulante lúpico (AL) presente en el plasma.
2. Anticuerpo anticardiolipina (aCL) de isotipo IgG y/o IgM en suero o plasma, presente en título medio o alto (>40 GPL o MPL, o > percentil 99).
3. Anticuerpo anti- $\beta$ 2 glicoproteína I (a $\beta$ 2GPI) de IgG y/o IgM isotipo en suero o plasma (> percentil 99).

### **SAF definitivo**

Presencia de al menos un criterio clínico y uno de laboratorio. La prueba de laboratorio debe ser positiva en dos o más ocasiones separadas después de 12 semanas.

---

Fuente: Elaboración propia

## 3.1. Epidemiología

La prevalencia de los AAF en la población general oscila entre el 1% y el 5% (Cervera & Espinosa, 2018), siendo más prevalente en mujeres (Santamaría, 2013). Se ha determinado que hay positividad de los AAF en un 17% de pacientes con conectivopatías (Ruiz et al., 2011), un 10% en donantes de sangre sanos, un 13% de pacientes con enfermedad cerebrovascular, un 11% en pacientes con enfermedad coronaria, un 9,5% en pacientes con trombosis venosa profunda (TVP), y un 6% de pacientes con comorbilidad gestacional (Andreoli et al., 2013).

### 3.2. Patogenia

Cabe indicar, que los AAF son una familia heterogénea de inmunoglobulinas que reconocen diferentes componentes o factores proteicos (anexina V, protrombina, proteína C, proteína S, entre otros). Además, dichos anticuerpos cuentan con aparente especificidad por fosfolípidos con carga eléctrica negativa, siendo el objetivo principal de los AAF y de la  $\alpha\beta$ 2GPI. Los posibles mecanismos patogénicos de los AAF se pueden agrupar de manera general en: 1) acción sobre los sistemas antitrombóticos fisiológicos, y sobre los mecanismos procoagulantes y anticoagulantes que se llevan a cabo en las membranas de algunas células, y 2) la activación de células blanco e inducción de la expresión y secreción de diversas moléculas; sin embargo, debido a la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas, es probable que más de un mecanismo fisiopatológico participe en el desarrollo de la enfermedad (Núñez & Cabiedes, 2011; Correa et al., 2002).

Las evidencias muestran que los anticuerpos que reconocen la proteína C, la proteína S y la trombomodulina 17 y 18, alteran los sistemas de coagulación, y anticoagulación, generando un estado protrombótico-procoagulante (Núñez & Cabiedes, 2011). Además, la  $\alpha\beta$ 2GPI inhibe la unión de la proteína C, a los fosfolípidos, y a la proteína plasmática, las cuales se unen a la superficie del fosfolípido. Adicionalmente, la unión de los AAF a la  $\alpha\beta$ 2GPI en las superficies celulares sobrerregula la expresión de moléculas de adhesión celulares protrombóticas como la E-selectina y el factor tisular (Petri, 2000; Bancsi et al., 1992), suprimiendo la actividad del inhibidor de la vía del factor tisular, reduciendo la actividad de la proteína C activada (Arachchilage et al., 2014), y activando el complemento (Breen et al., 2012; Oku et al., 2016). De las acciones que alteran la fibrinólisis cabe resaltar el aumento de los niveles plasmáticos del inhibidor del activador del plasminógeno y el antígeno del activador tisular del plasminógeno (Espinosa & Cervera, 2008; Gropp et al., 2011).

En cuanto a la activación de células y reacciones celulares, respecto a las células endoteliales, el complejo se une al receptor anexina A2, por lo que no pueden transmitir señales a través de la membrana celular y la unión del complejo al receptor tipo Toll 4, lo que lleva a la activación de las células endoteliales que culmina en un estado protrombótico generado por la expresión de moléculas de adhesión intracelular, moléculas de adhesión vascular-celular 1, E-selectina, así como aumento en la producción del factor tisular e incremento en la producción y secreción de citoquinas proinflamatorias. Asimismo, el complejo Ac- $\beta$ 2GPI/ $\alpha\beta$ 2GPI activa a los monocitos a través de los mismos receptores, activando las células endoteliales, tales como la anexina A2 y el receptor tipo Toll 4.

La activación de los monocitos culmina con una sobrerregulación del factor tisular aumentando sus niveles plasmáticos; las plaquetas al ser activadas envían una señal celular que termina con aumento en la expresión de la glicoproteína IIb-IIIa, aumento en la síntesis de tromboxano A2 e inducción de la producción del tromboxano B2 a través de proteinquinas activadas por mitógeno P38 con la consecuente fosforilación de la fosfolipasa A2 citosólica.

Ahora bien, en cuanto al mecanismo de afectación del sistema nervioso (SN) debido al SAF, se puede afirmar que es principalmente trombótico; es así como, los AAF activan células endoteliales, monocitos y plaquetas, que inducen a la presencia de estados protrombóticos, ya que la unión de los AAF a superficies endoteliales conduce a la regulación positiva de las moléculas de adhesión y a la liberación de citoquinas proinflamatorias; además las plaquetas potencian la agregación de los AAF y conducen a un aumento de la vasoconstricción. Hay evidencia para sugerir que el endotelio cerebral es activado por los AAF, promoviendo la actividad procoagulante y también que los AAF pueda unirse a las células gliales, la mielina y las neuronas, desregulando sus funciones, y generando un efecto patogénico inmediato (Hoppensteadt et al., 2008; Ricarte et al., 2018).

Por ejemplo, en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), y epilepsia, la presencia de AAF deteriora la función del receptor del ácido gamma-aminobutírico mediado por el canal de cloruro en la vaina de mielina, así los AAF pueden disminuir el umbral convulsivo por un mecanismo directo y reversible. Es posible que el estado protrombótico asociado con la positividad de los AAF sea responsable de los cambios en la microcirculación cerebral como la principal causa de ciertos tipos de manifestaciones

neuropsiquiátricas. Asimismo, se ha relacionado la presencia de  $\alpha\beta 2\text{GPI}$ , con placas ateroscleróticas humanas, contribuyendo a la trombosis y aterosclerosis mediada por AAF. Es posible que la  $\alpha\beta 2\text{GPI}$  pueda jugar un papel importante en la aterogénesis (Hoppensteadt, et al., 2008).

### 3.3. Manifestaciones clínicas en sistema nervioso central

Muchos pacientes con AAF positivos no manifiestan síntomas relacionados, hasta que se identifican durante la evaluación de enfermedades autoinmunes, como la presencia de abortos espontáneos, recurrentes y a temprana edad gestacional, y/o tiempo de tromboplastina parcial activada prolongada (García & Erkan, 2018). El compromiso del SAF, conlleva a una alta morbilidad y mortalidad, asociada a trombosis vascular e injuria del tejido neuronal que, por lo general, desencadena en ACV, accidente isquémico transitorio (AIT), trombosis de senos venosos, neuropatía craneal, síndromes oculares, disfunción cognitiva, síndromes neuropsiquiátricos, cefalea, convulsiones, trastornos del movimiento, esclerosis múltiple-like, mielitis transversa, neuropatía periférica, entre otras (Tabla 3). La mayoría de las manifestaciones neurológicas se asocian con trombosis de la microcirculación o de grandes vasos, no obstante, existe evidencia que sugiere que, en algunos casos, los síntomas son secundarios a una patogénesis inmunomediada, con unión directa de los AAF, a las neuronas y a la glía (Ricarte, et al., 2018).

Tabla 3. Manifestaciones neurológicas del SAF.

Clínica	Comentarios
ACV, AIT	En pacientes menores de 45 años, el 20% de los ACV son potencialmente asociados con SAF.
Síndrome de Sneddon	Tiene curso clínico pobre y por lo general mayor riesgo de deterioro cognitivo.
Mielopatía	Rara, más relacionada con LES y SAF.
Crisis epiléptica	Habitualmente relacionado con ACV.
Corea	Rara, más frecuentemente relacionada con LES y SAF. Sin embargo, la afectación de los ganglios basales es común en el SAF primario.
Cefalea	La cefalea se puede presentar antes del diagnóstico de SAF, y generalmente son de difícil control.
Síndromes oculares	Retinopatía por estasis venosa y síndromes neuro-oftalmológicos con neuropatía craneal del II, III, IV y VI par craneal.
Esclerosis Múltiple-Like	Rara, se sospecha cuando las imágenes son atípicas para una Esclerosis Múltiple según criterios de MacDonald.
Demencia	Factores asociados con el deterioro cognitivo, con niveles positivos de AAF de forma persistente; uso de prednisona, diabetes, puntajes altos para depresión y bajo nivel educativo.
Síndrome de Guillain Barré	Raro, probablemente por daño directo de la mielina.
Neuropatía periférica	Rara, probablemente en relación con vasculitis de pequeño y mediano vaso.

Fuente: elaboración propia

#### 3.3.1. Síndromes oculares

Las manifestaciones oftalmológicas se encuentran entre el 15% al 88% de los pacientes con SAF (Sanna G et al., 2006). La amaurosis fugaz es sugestiva de isquemia cerebral y es una de las manifestaciones oculares más comunes (Sanna et al., 2006), así como la oclusión de arterias y venas retinianas en individuos menores de 50 años de edad, en ausencia de factores de riesgo. Se han descrito algunas



manifestaciones leves como la conjuntivitis, telangiectasias, queratitis y ojo seco. La uveítis también ha sido descrita en casos aislados, así como la escleritis; la cámara anterior del ojo, rara vez se ve afectada.

El SAF debe considerarse en todos los casos inexplicables de trombosis retiniana arterial y venosa, así como, en casos inusuales de inflamaciones oculares (Pras et al., 2004), y alteraciones en la motilidad ocular (Suvajac et al., 2000) particularmente en individuos jóvenes, por lo que se recomienda solicitar AAF en pacientes con deterioro visual.

### 3.3.2. Hallazgos neuro-oftalmológicos

Los AAF pueden conducir a una amplia gama de condiciones neuro-oftalmológicas, que van desde trastornos de la motilidad extraocular, hasta infartos de la vía visual (Giorgi D et al, 1998).

En un estudio de seis pacientes con LES y parálisis oculomotora, cuatro fueron positivos para anticuerpos aCL o AL, posiblemente secundario a un fenómeno vasculopático que se generan en el endotelio del vaso por la presencia de dichos anticuerpos (Utz, & Tang, 2011), demostrando una relación entre las manifestaciones oculares y del SNC.

Otra teoría que se podría plantear, y es incluso la que podríamos sugerir en este caso es el fenómeno de isquemia microvascular, que es causal de mononeuropatía motora ocular aguda, y ha sido documentada en algunos estudios (Tamhankar et al., 2013); sobre la base de estos hallazgos, se recomienda realizar RM cerebral de forma temprana durante la evaluación inicial de adultos que debuten con neuropatías craneales.

Shin y Cols (2006) reportan un caso de hipertensión intracraneal idiopática, asociado a parálisis bilateral del III, IV y VI, en quien se documentó SAF. Hallazgos del nervio óptico, incluidos arteríticos y no arteríticos, tales como la neuropatía óptica isquémica y glaucomatosa también son relativamente comunes en pacientes que presentan quejas visuales en el marco del SAF.

Dey y Cols (2013) describieron la presencia de proptosis aguda y oftalmoplejía debido a trombosis superior de la vena oftálmica, como manifestación inicial del SAF.

Las manifestaciones oculares del SAF catastrófico también incluyen oftalmoparesia bilateral, proptosis, aumento de la presión intraocular y necrosis del tejido de la órbita (Franco, A., Medina, F., Balbi, G., Levy, R. A., & Signorelli, F, 2020).

Otros autores como Alí y Cols (2008), reportaron un caso raro de SAF, presentándose con papiledema y parálisis del VI par craneal derecho, por trombosis del seno sagital superior, cuadro clínico que mejoró, después de recibir tratamiento con anticoagulación y acetazolamida.

Champion y Cols (2002) describieron el caso de una joven de 24 años de edad, que presentó diplopía y parálisis incompleta del III par craneal, con estudio de RM cerebral que evidenció hiperintensidad en el mesencéfalo izquierdo por infarto sugerido en las imágenes ponderadas por difusión. El SAF fue diagnosticado por la demostración de AL positivo, en ausencia de otra enfermedad autoinmune.

### 3.4. Diagnóstico

Para el diagnóstico del SAF se utilizan los criterios planteados inicialmente en 1999 en Sapporo y actualizados en el 2006 en Sídney, Australia (Tabla 2).

Se ha concebido el concepto de que la presencia de alteraciones hematológicas como la trombocitopenia inmune, cutáneas como el livedo reticularis, racemosa y las úlceras, el compromiso cardiovascular como la valvulopatía y la hipertensión pulmonar, y un gran abanico de manifestaciones neurológicas, tal como se describen en la Tabla 2, (Álvarez et al., 2021) pueden corresponder a manifestaciones «extra-criterios», para considerar la posibilidad diagnóstica de SAF, siempre y cuando, cuente con los criterios de laboratorio. Por consiguiente, en cuanto a los criterios de laboratorios para SAF, se deben determinar con el AL, los aCL IgG e IgM, y la a $\beta$ 2GPI IgG e IgM.

En la práctica clínica, nuestra definición de un título de moderado a alto de aCL o a $\beta$ 2GPI es de 40 o más unidades de GPL o MPL, y un título bajo es de 20 a 39 unidades GPL o MPL (García & Erkan, 2018), en 2 o más ocasiones separados al menos por 12 semanas medidos por ELISA; la a $\beta$ 2GPI IgG o IgM isotipo en

suero o plasma a título medio o alto (título >P99) presente en 2 o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia medido por ELISA (Lirola & Camacho, 2020). En cuanto al perfil de títulos de AAF, según los criterios de laboratorio actual de SAF, pueden ser de tres tipos: AL, aCL o aβ2GPI.

El diagnóstico definitivo del SAF, se realiza cuando se cumple al menos una manifestación clínica característica y un hallazgo de laboratorio, según los criterios de Sapporo, en dos o más ocasiones separadas después de 12 semanas. (Cervera et al., 2015).

Para el diagnóstico del caso reportado en este artículo, se tomaron criterios clínicos, tales como la trombosis vascular de pequeño vaso a nivel de la neuropatía craneal del III par izquierdo, así como los paraclínicos, pues contaba con anticuerpos positivos aCL IgG, AAF IgG e IgM, aβ2GPI IgG, y el AL. Adicionalmente, por medio de la RM cerebral simple y contrastada se evidenció lesión fronto opercular derecha, hiperintensa en FLAIR (Imagen 1 y 2), secundaria a hemorragia subaracnoidea, hallazgos descritos y reportados en casos clínicos similares. Es importante mencionar la importancia de la toma de exámenes a las 12 semanas para corroborar el diagnóstico.

### **3.5. Tratamiento**

Para el abordaje terapéutico de los pacientes con SAF se debe tener en cuenta la edad, el perfil antifosfolípido, los factores de riesgo para trombosis, incluyendo enfermedades sistémicas (hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia), hábito de tabaquismo, estados relacionados con la gestación, así como otras enfermedades sistémicas autoinmunes (Girón et al., 2004; Pengo et al., 2015). Por lo tanto, se deben eliminar o reducir los factores de riesgo vascular en pacientes con SAF, e individualizar el caso del paciente, y sus diferentes enfermedades asociadas (Calvo, 2002).

Cabe anotar que, actualmente, no existe tratamiento curativo para el SAF, este puede estar basado en inmunosupresión, antiagregación, anticoagulación, o una combinación de diferentes tratamientos según las comorbilidades asociadas existentes (Sociedad Española de Reumatología (SER), 2014). Sin embargo, el estado protrombótico provocado por los AAF ha motivado que el pilar del tratamiento sea la anticoagulación y los antiagregantes plaquetarios (Ibáñez et al., 2013), como es el caso de la aspirina con dosis bajas de 75 a 150 mg día.

Otra alternativa a la aspirina puede ser el uso de antimaláricos, como la hidroxicloroquina o la cloroquina, en caso de pacientes con LES asociado, debido a que mejora las manifestaciones inflamatorias del LES, como la afectación articular o cutánea. El inconveniente de su uso a largo plazo es la posible toxicidad ocular.

Estudios publicados sobre el tratamiento de pacientes con SAF después de una trombosis venosa, recomiendan la anticoagulación por tiempo indefinido, mientras no existan sangrados, o claros factores de riesgo de hemorragia (hipertensión arterial no controlada, edad avanzada, etc.) (Cervera, 2010).

Como tratamiento inicial de la trombosis venosa en pacientes con SAF primario, se sugiere administrar heparina de bajo peso molecular, o no fraccionada por al menos 3 a 5 días, traslapando con warfarina. Manteniendo una anticoagulación de moderada intensidad (INR 2-3), tratando de reducir el riesgo de trombosis venosa en un 80 a 90%, recomendando su uso por tiempo indefinido. La administración de warfarina a largo plazo (mayor a 6 meses) es un método altamente efectivo para prevenir la trombosis venosa recurrente. El tratamiento indefinido requiere una evaluación individualizada de riesgo-beneficio, teniendo en cuenta factores de riesgo, comorbilidades, riesgo de caídas y red de apoyo. En pacientes que inician el tratamiento con warfarina, se recomienda administrar una dosis inicial entre 5 y 10 mg al día durante los primeros días, ajustando la dosis con el fin de lograr un INR terapéutico (Macías et al., 2012). A la fecha de la realización de este caso clínico, se consideraron los lineamientos de la Liga Europea contra Reumatismo (EULAR: European League Against Rheumatism) (Tektonidou et al., 2019).



## 4. Conclusiones

El SAF, considerado como una enfermedad autoinmune generada por anticuerpos, que en ocasiones se asocia a otras enfermedades autoinmunes, se caracteriza por ser una patología de múltiples matices, con amplio espectro de manifestaciones clínicas trombóticas y no trombóticas. La patogenia de la trombosis es discutida, se cree que es por acción directa de los AAF en las membranas plaquetarias, proteínas de la coagulación y del endotelio. El daño inmunomediado puede ser la clave de algunas manifestaciones neurológicas relacionadas con los AAF. Para poder llegar al diagnóstico es requerida la presencia de AAF positivos; sin embargo, no todas las pruebas positivas tienen importancia diagnóstica, y en algunas ocasiones se puede generar sobre diagnóstico. Los síntomas autoinmunes y las comorbilidades asociadas a los trastornos del tejido conectivo, una historia positiva de complicaciones obstétricas y refractariedad a la terapia estándar pueden guiar al personal médico hacia el diagnóstico correcto. Las manifestaciones clínicas del SAF son muy heterogéneas, por lo que siempre se debe considerar este diagnóstico en pacientes jóvenes, con complicaciones neurológicas, especialmente en la ausencia de otros factores de riesgo vascular. Aunque los medicamentos antitrombóticos siguen siendo la piedra angular del tratamiento, los avances en la comprensión de los mecanismos por el cual los AAF causan enfermedades, han revelado objetivos adicionales que pueden conducir a ampliar las opciones de tratamiento inmunomodulador.

### Abreviaturas

AAF: Anticuerpos antifosfolípidos

AL: Anticoagulante lúpico

aCL: Anticuerpos anticardiolipina

a $\beta$ 2GPI: Anti- $\beta$ 2 glicoproteína I

SN: Sistema nervioso

PTI: Purpura trombocitopénica idiopática

ACV: Accidente cerebrovascular

AIT: Accidente isquémico transitorio

TVP: Trombosis venosa profunda

RM: Resonancia magnética

### Fondos

Esta investigación fue financiada por los investigadores.

### Contribuciones de los autores

Todos los autores participaron en el cuidado del paciente, redactaron, revisaron y aprobaron el manuscrito final.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

### Consentimiento para publicación

Después de obtener el consentimiento informado por escrito por parte del paciente para la publicación de este reporte de caso y las imágenes que lo acompañan, se sometió al Comité de Ética de investigación del Hospital Universitario Clínica San Rafael, con su posterior aprobación. Una copia está disponible para revisión.

## Referencias

- Agostinis, C. B., Bek, A., Bulla, R., Grossi, C., Borghi, M., Meroni, P., & Tedesco, F. (2011). In Vivo Distribution of  $\beta 2$  Glycoprotein I under Various Pathophysiologic Conditions. *Blood*, 118(15), 4231–4238. doi:10.1182/blood-2011-01-333617
- Ali NAM, Tajunisah, I., Subrayan, V., Reddy, S.C., & Goh, KJ. (2008). Antiphospholipid Syndrome Manifesting as Papilledema. *Int J Ophthalmol*, 1, 277–280.
- Álvarez, J., Ardila, M., Urrego, T. y Jaramillo, D. (2021). Síndrome antifosfolípido no trombótico: manifestaciones. *Iatreia*, 34(4), 347-55. doi:10.17533/udea.iatreia.108
- Andreoli, L., Chighizola, C., Banzato, A., Pons, G., Ramire, G. y Erkan, D. (2013). Frecuencia estimada de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con morbilidad del embarazo, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y trombosis venosa profunda: una revisión crítica de la literatura. *Arthritis Care Res*, 65, 1869-73. doi:10.1002 /acr.22066
- Arachchilage, D., Efthymiou, M., Mackie, I., Lawrie, A., Machin, S., & Cohen, H. (2014). Anti-protein C Antibodies are Associated with Resistance to Endogenous Protein C Activation and a Severe Thrombotic Phenotype in Antiphospholipid Syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH*, 12(11), 1801–1809. doi:10.1111/jth.12722
- Bancsi, L., van der Linden, I., & Bertina, R. (1992). Beta 2-glycoprotein I Deficiency and the Risk of Thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis*, 67(6), 649–653.
- Breen, K., Seed, P., Parmar, K., Moore, G., Stuart-Smith, S., & Hunt, B. (2012). Complement Activation in Patients with Isolated Antiphospholipid Antibodies or Primary Antiphospholipid Syndrome. *Thrombosis and Haemostasis*, 107(3), 423–429. doi:10.1160/TH11-08-0554
- Calvo, I. (2002). Síndrome antifosfolípido. *Reumatología*, 85-94. <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/14-antifosfolipido.pdf>
- Cervera, R. (2010). Estrategias terapéuticas en el síndrome antifosfolipídico. *Reumatología Clínica*, 6(1), 37–42. doi:10.1016/j.reuma.2008.11.020
- Cervera, R., & Espinosa, G. (2018). Antiphospholipid Syndrome. *Medicina Interna*, 25(4), 303-308. <https://doi.org/10.24950/rspm/revision/4/2018>
- Cervera, R., Serrano, R., Pons, G., Ceberio, L., Shoenfeld, Y., & de Ramón, E. (2015). Morbidity and Mortality in the Antiphospholipid Syndrome during a 10-year Period: a Multicentre Prospective Study of 1000 Patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(6), 1011–1018. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204838
- Champion, BL., Choy, F., Schrieber, L., Roche, J., & Rowe, DB. (2002). Isolated Fascicular Oculomotor Nerve Palsy as the Initial Presentation of the Antiphospholipid Syndrome. *J Clin Neurosci*, 9, 691–694.
- Dey, M., Charles Bates, A., & McMillan, P. (2013). Superior Ophthalmic Vein Thrombosis as an Initial Manifestation of Antiphospholipid Syndrome. *Orbit*, 32, 42–44.
- Espinosa, G., & Cervera, R. (2008). Antiphospholipid Syndrome. *Arthritis Research and Therapy*, 230.
- Forastiero, R. y Martinuzzo, M. (2006). Acción de los anticuerpos antifosfolípidos sobre los mecanismos inhibitorios del factor X activado. Posible mecanismo fisiopatológico del síndrome antifosfolípido. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 307-315. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53540305>
- Franco, A., Medina, F., Balbi, G., Levy, R. A., & Signorelli, F. (2020). Ophthalmologic Manifestations in Primary Antiphospholipid Syndrome Patients: A Cross-sectional Analysis of a Primary Antiphospholipid Syndrome Cohort (APS-Rio) and Systematic Review of the Literature. *Lupus*, 29(12), 1528–1543. <https://doi.org/10.1177/0961203320949667>
- Garcia, D., & Erkan, D. (2018). Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *The New England journal of medicine*, 378(21), 2010–2021. doi:10.1056/NEJMra1705454
- Giorgi, D., Gabrieli, CB., & Bonomo, L. (1998). The Clinico-ophthalmological Spectrum of Antiphospholipid Syndrome. *Ocul Immunol Inflamm*, 6, 269-273.

- Girón, J. A., García del Río, E., Rodríguez, C., Rodríguez, J., & Serrano, A. (2004). Antiphospholipid Syndrome and Asymptomatic Carriers of Antiphospholipid Antibody: Prospective Analysis of 404 Individuals. *The Journal of Rheumatology*, 31(8), 1560–1567.
- Gropp, K., Weber, N., Reuter, M., Micklisch, S., Kopka, I., Hallström, T., & Skerka, C. (2011).  $\beta_2$ -glycoprotein I, the Major Target in Antiphospholipid Syndrome, is a Special Human Complement Regulator. *Blood*, 118(10), 2774–2783. doi:10.1182/blood-2011-02-339564
- Hoppensteadt, D., Fabbrini, N., Bick, R., Messmore, H., Adiguzel, C., & Fareed, J. (2008). Laboratory Evaluation of the Antiphospholipid Syndrome. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 22(1), 19. doi:10.1016/j.hoc.2007.10.009
- Ibáñez, S., Iruetagoiena, M. y Gutiérrez, M. (2013). Nuevas estrategias en el tratamiento del síndrome antifosfolípido. *Revista médica de Chile*, 141(8), 1041-1048. doi:10.4067/S0034-98872013000800011
- Leal, D., Zubiaurre, V., Danza, A. y Stevenazzi, M. (2021). Síndrome antifosfolípido obstétrico. *Revista Uruguaya de Medicina Interna*, 6(2), 36-46. doi:10.26445/06.02.5
- Liestøl, S., Sandset, P., Jacobsen, E., Mowinckel, M., & Wisløff, F. (2007). Decreased Anticoagulant Response to Tissue Factor Pathway Inhibitor Type 1 in Plasmas from Patients with Lupus Anticoagulants. *British Journal of Haematology*, 136(1), 131–137. doi:10.1111/j.1365-2141.2006.06385.x
- Lirola, M. y Camacho, M. (2020). Síndrome antifosfolípido. *Protoc diagn ter pediatr*, 2, 141-154. [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/12\\_sind\\_antifosfolipido.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/12_sind_antifosfolipido.pdf)
- Macías, J., Barco, N. y Barreda, F. (2012). Trombofilia y síndrome antifosfolípido: a propósito de un caso. *Revista Médico-Científica "Luz y Vida"*, 3(1), 56-60. <https://www.redalyc.org/pdf/3250/325028226012.pdf>
- Miyakis, S., Lockshin, M., Atsumi, T., Branch, D., Brey, R., Cervera, R., & Krilis, S. A. (2006). International Consensus Statement on an Update of the Classification Criteria for Definite Antiphospholipid Syndrome (APS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH*, 4(4), 295–306. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
- Núñez, C. y Cabiedes, J. (2011). Mecanismos patogénicos de los anticuerpos antifosfolípidos. *Reumatol Clin*, 7(1), 72–76. doi:10.1016/j.reuma.2009.10.005
- Oku, K., Amengual, O., Hisada, R. O., Nakagawa, I., Watanabe, T., Bohgaki, T., & Atsumi, T. (2016). Autoantibodies against a Complement Component 1 q Subcomponent Contribute to Complement Activation and Recurrent Thrombosis/Pregnancy Morbidity in Anti-phospholipid Syndrome. *Rheumatology (Oxford, England)*, 55(8), 1403–1411. doi:10.1093/rheumatology/kew196
- Pengo, V., Testa, S., Martinelli, I., Ghirarduzzi, A., Legnani, C., Gesele, P., & Ruffatti, A. (2015). Incidence of a First Thromboembolic Event in Carriers of Isolated Lupus Anticoagulant. *Thrombosis Research*, 135(1), 46–49. doi:10.1016/j.thromres.2014.10.013
- Petri, M. (2000). Epidemiology of the Antiphospholipid Antibody Syndrome. *Journal of Autoimmunity*, 15(2), 145-151. doi:10.1006/jaut.2000.0409
- Pras, E., Neumann, R., Zandman-Goddard, G., Levy, Y., Assia, E. I., Shoenfeld, Y., & Langevitz, P. (2004). Intraocular Inflammation in Autoimmune Diseases. *Semin Arthritis Rheum*, 34(3), 602–9.
- Ricarte, I., Dutra, L., Abrantes, F., Toso, F., Barsottini, O., Silva, G., & Andrade, D. (2018). Neurologic Manifestations of Antiphospholipid Syndrome. *Lupus*, 27(9), 1404–1414. doi:10.1177/0961203318776110
- Ruiz, O., Guerrero, M., Montenegro, C., Díaz, D., Delgado, C. y Marangoni, M. (2011). Prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con conectivopatías. *Anales de la Facultad de Medicina*, 72(3), 187-190. [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-55832011000300006&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832011000300006&lng=es&tlng=es)
- Sanna G, D.C., Ruz, D., & Cuadrado, M.J. (2006). Cerebral Manifestations in the Antiphospholipid (Hughes) Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*, 32, 465–90
- Shin, S.Y., & Lee, J.M. (2006). A case of Multiple Cranial Nerve Palsies as the Initial Ophthalmic Presentation of Antiphospholipid Syndrome. *Korean J Ophthalmol*, 20, 76e8.

- Suvajac, G., Stojanovich, L., & Milenkovich, S. (2007). Ocular Manifestations in Antiphospholipid Syndrome. *Autoimmun Rev*, 6, 409–14.
- Tamhankar, M. A., Biousse, V., Ying, G. S., Prasad, S., Subramanian, P. S., Lee, M. S., Eggenberger, E., Moss, H. E., Pineles, S., Bennett, J., Osborne, B., Volpe, N. J., Liu, G. T., Bruce, B. B., Newman, N. J., Galetta, S. L., & Balcer, L. J. (2013). Isolated Third, Fourth, and Sixth Cranial Nerve Palsies from Presumed Microvascular Versus Other Causes: a Prospective Study. *Ophthalmology*, 120(11), 2264–2269. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.04.009>
- Tektonidou, M., Andreoli, L., Limper, M., Amoura, Z., Cervera, R., Costedoat, N., & MM., W. (2019). Recomendaciones EULAR para el manejo del síndrome antifosfolípido en adultos. *Anales de las enfermedades reumáticas*, 78, 296-1304.
- Utz, V. M., & Tang, J. (2011). Ocular Manifestations of the Antiphospholipid Syndrome. *The British journal of ophthalmology*, 95(4), 454–459. <https://doi.org/10.1136/bjo.2010.182857>