
Livedo reticularis en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y su asociación con anticuerpos anticardiolipina.

Zahira Ostos¹, María de los Reyes Chacón-Petrola², María Elisa Flores-Ch^{2,3}, Alcira Torres³, Ana Herrera³, Elvira Blanck⁴ y Hebert Espig⁴.

¹Servicio de Dermatología, Ciudad Hospitalaria Enrique Tejera,

²Unidad de Investigaciones en Inmunología Clínica, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo,

³Unidad de Inmunología. Ciudad Hospitalaria Enrique Tejera y

⁴Departamento de Salud Pública, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo. Valencia, Venezuela.

Correo electrónico: mhacon@postgrado.uc.edu.ve

Palabras clave: Lupus eritematoso sistémico, Livedo Reticularis, anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos antifosfolípidos.

Resumen. Para determinar si existe relación entre Livedo Reticularis (LR) y anticuerpos anticardiolipina (ACA) en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES), se realizó un estudio clínico, prospectivo y descriptivo en 17 pacientes con diagnóstico de LES y LR presente, con edades comprendidas entre 15 y 46 años, todas del sexo femenino, procedentes de las consultas de Inmunología y Dermatología de la Ciudad Hospitalaria Enrique Tejera (CHET), Valencia, Venezuela, durante el año 1998. A cada una de las pacientes se le practicó una historia clínica completa y fueron clasificadas de acuerdo con la severidad de las lesiones de LR en LR leve, moderado o severo (criterios de Weinstein y col.). Se determinaron los ACA IgG e IgM por técnicas inmunoenzimáticas. El estudio se realizó de acuerdo con las normas de Buenas Prácticas Médicas en Investigación Clínica y se obtuvo el consentimiento firmado de cada una de las pacientes. La edad promedio de las pacientes estudiadas fue de $28,5 \pm 10,9$ años. El 52,9% de ellas presentó niveles séricos de ACA IgG por encima de lo normal. Los ACA IgM se encontraron en todos los casos dentro de límites normales ($4,41 \pm 2,63$ U/mL. Rango: 0,51-9,53). Todas las pacientes con LR leve presentaron niveles normales de ACA IgG, y dentro de las categorías Moderado-Severo, el 83,3% y el 80% respectivamente tuvieron niveles elevados (≥ 10 U/mL), con una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre las tres categorías y los niveles de ACA. El 82,4% de las pacientes presentaron manifestaciones severas de la enfermedad dentro de las cuales se encontraron: afectación del sistema nervioso central, vasculitis de miembros inferiores, enfermedad renal, pericarditis, trombocitopenia y abortos recurrentes. No se encontró asociación estadísticamente significativa

entre cada una de estas manifestaciones y la severidad del LR, probablemente debido al reducido número de pacientes estudiadas en cada grupo ($p > 0,05$). Tampoco se encontró entre los niveles séricos medios de ACA IgG y cada una de dichas manifestaciones ($p > 0,05$), excepto para la vasculitis de miembros inferiores al utilizar la clasificación de los valores de IgG con relación a su presencia o ausencia (Fisher $p = 0,01$). Sin embargo, al relacionar el número de manifestaciones severas de la enfermedad presentadas por cada paciente con los niveles de ACA IgG y con la severidad del LR, la asociación fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

Livedo reticularis in patients with Sistemic Lupus Erythematosus and its association to anticardiolipine antibodies.

Invest Clín 2002; 43(1): 15-24.

Key words: Systemic lupus erythematosus, livedo reticularis, anticardiolipine antibodies, antiphospholipids antibodies.

Abstract. With the purpose of determining whether a relationship exists between Livedo Reticularis (LR) and anticardiolipine antibodies (ACA) in patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE), a clinical prospective and descriptive study was carried out on 17 female lupus patients with LR, aged 15-46, from the Immunology and Dermatology outpatient clinic of the Enrique Tejera Hospital Compound in Valencia, Venezuela, during 1998. A complete clinical evaluation of each patient was done, from which a diagnosis of LR was made. This was categorized as mild, moderate or severe (Weinstein and col. criteria), depending on the severity of the lesions. Immunoenzymatic techniques were used to determine ACA IgG or IgM. The study followed the Guidelines of Good Practices in Clinical Research, and a signed informed consent was obtained from each patient. The average age of the studied patients was 28.5 ± 10.9 years; 52.9% of them presented serum levels of ACA IgG above normal. In all cases, levels of ACA IgM were within normal limits (4.41 ± 2.63 U/mL. Range: 0.51-9.53). All patients with mild LR had normal levels of ACA IgG, and 83.3% and 80% of those in the Moderate and Severe categories, respectively, had high levels of ACA IgG (≥ 10 U/mL), and there was a statistically significant association between each of the three categories and their respective ACA levels ($p < 0.05$). 82.4% of the patients had severe manifestations of the disease which included: CNS involvement, lower limb vasculitis, renal insult, pericarditis, thrombocytopenia, and recurrent miscarriages. No statistically significant association was found between each of these manifestations and the severity of LR ($p > 0.05$), probably due to the small number of patients studied in each group; nor between the medium serum levels of ACA IgG and each of the manifestations, except for lower limb vasculitis (ACA IgG values-presence or absence: Fisher $p < 0.05$) However, a statistically significant association ($p < 0.05$) was observed when the number of se-

vere manifestations of the disease of each patient was related to the levels of ACA IgG, and the severity of LR.

Recibido: 22-06-2001. Aceptado: 15-12-2001.

INTRODUCCIÓN

El Livedo Reticularis (LR) es una dermatosis caracterizada por un patrón reticulado o moteado de la piel, de coloración roja o azul rojizo, causada por un estancamiento de sangre en los capilares superficiales dilatados y vénulas, lo que implica cambios patológicos en los grandes vasos profundos y la aparición de la coloración púrpura de la piel (1). No es una entidad diagnóstica por sí misma sino un patrón reaccional; se ha reportado su asociación con diversas enfermedades del tejido conectivo, tales como dermatomiositis, esclerodermia, artritis reumatoidea, fiebre reumática y fundamentalmente con el lupus eritematoso sistémico, (LES), el cual, por ser una enfermedad multisistémica, es capaz de producir una gran variedad de manifestaciones cutáneas tanto específicas como inespecíficas; dentro de este último grupo está el Livedo Reticularis, considerado como un marcador cutáneo para la posibilidad de desarrollo posterior de eventos sistémicos importantes (1, 2).

En 1987, Weinstein y colaboradores, reportaron la presencia de LR en pacientes con LES y todos estos casos se asociaron con niveles elevados de anticuerpos anticardiolipina (ACA) (1). Previamente Harris y col. (3) también reportaron la asociación entre enfermedad cerebrovascular y LR en el LES. Fitzpatrick (2) en 1994 señaló que los pacientes con LES que presentan LR y niveles elevados de ACA tienen generalmente mal pronóstico. En Venezuela, Bellorín (4) en 1956 encontró 23% de ACA IgG y 21% de ACA IgM en 51 pacientes con LES en la Unidad de Reumatología del Hospital Universitario de Caracas. En 1987, Ríos, en

el Hospital José María Vargas de la ciudad de Caracas, reportó que el 14,2% de un total de 52 pacientes con diagnóstico de LES, presentó niveles elevados de anticuerpos antifosfolipídicos (5). Años después, Marrero y col. encontraron correlación significativa entre los niveles elevados de ACA y la presencia de trombosis venosa y/o arterial, trombocitopenia y muerte fetal en pacientes con LES (6). En 1990, Raleigh y col. al estudiar la presencia de Anticoagulante Lúpico en 51 pacientes con LES, reportaron su positividad en un porcentaje de 11,7% y 15,6% dependiendo del método de determinación del mismo, y alertaron sobre la posible implicación pronóstica de la presencia de ACA en pacientes con LES (desarrollo posterior de eventos trombóticos) (7). Diez-Ewald y col. en 1995, al estudiar las manifestaciones clínicas y la función plaquetaria en 66 pacientes con anticoagulante lúpico, reportaron que un 51,5% cumplían con los criterios diagnósticos para LES, y entre los que presentaron LA y trombosis, el 89,4% presentó positividad para ACA M o G (8). En 1996, Flores y Chacón encontraron que un 24% de pacientes con diagnóstico de LES tenían niveles elevados de ACA IgG (9).

Debido a la documentación existente en favor de una asociación entre LES, LR, y niveles elevados de ACA, se realizó un estudio prospectivo descriptivo en los pacientes con diagnóstico de LES y presencia de LR, que acuden a la consulta de Inmunología de la Ciudad Hospitalaria Enrique Tejera, en la ciudad de Valencia, Venezuela, durante el año 1998, planteándose como objetivo principal el estudio de la asociación de LR con los niveles séricos de ACA en este grupo de pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 17 pacientes, con diagnóstico de LES (Criterios Asociación Americana de Reumatología. 1997) (10) y presencia de LR, de sexo femenino, con edades comprendidas entre 15 y 46 años de edad ($28,5 \pm 10,9$ años) controladas por las Consultas de Inmunología y Dermatología de la Ciudad Hospitalaria Enrique Tejera, Valencia, Venezuela durante el año 1998. En todos los casos se obtuvo el consentimiento escrito previo al inicio del estudio. A cada paciente se le realizó una Historia Clínica completa, evaluándose la presencia de manifestaciones severas de LES, las cuales fueron definidas como aquellas que comprometen órganos vitales como sistema nervioso central, riñones, corazón, entre otros. Las pacientes fueron evaluadas en forma conjunta por médicos especialistas de Inmunología y Dermatología y se procedió a su clasificación dependiendo de la severidad de las lesiones de LR, de acuerdo con los criterios de Weinstein y col. (1) en:

- a. Leve: Coloración púrpura clara presente sólo en miembros inferiores y en áreas no confluyentes.
- b. Moderada: Coloración púrpura oscura en miembros superiores e inferiores, algunas áreas confluyentes, pero no completamente reticulado.
- c. Severa: Coloración púrpura intensa que no sólo compromete miembros sino otras áreas del cuerpo y hay confluencia de patrones formando un reticulado completo.

Bajo condiciones de asepsia y antisepsia, se le extrajeron a cada paciente 5 mL de sangre venosa periférica, por punción de la vena del pliegue del codo, sin anticoagulante. Una vez centrifugada la muestra y obtenido el suero correspondiente, éste fue almacenado a -70°C hasta su procesamiento posterior, el cual se realizó en un período no mayor de 6 meses.

Para la cuantificación de los ACA se utilizó una técnica inmunoenzimática –ELISA– (Zeus Scientific Inc) y los resultados se obtuvieron por espectrofotometría. Las concentraciones de ACA M y G se expresaron en unidades MPL y GPL respectivamente, y se interpretaron de la siguiente forma:

Normal: <10 U/mL. Positivo Bajo: $\geq 10-20$ U/mL. Positivo Moderado: $21-80$ U/mL. Positivo Alto: >80 U/mL.

Los procedimientos utilizados para establecer asociaciones o diferencias significativas (todas a un nivel de significación del 5%) fueron: Test Exacto de Fisher (asociación de niveles clasificatorios de ACA IgG y presencia o ausencia de manifestaciones severas según clasificación de LR, Leve-Moderado, Leve-Severo y Moderado-Severo); prueba Z para incidencia de manifestaciones severas; correlación de Pearson para establecer la asociación entre la frecuencia de manifestaciones severas de LES en cada paciente y los niveles de ACA IgG y el Test Estadístico de Decisión t de Student para el análisis de diferencias de medias de grupos independientes para muestras pequeñas. La información se presenta en tablas de asociación mostrando frecuencias absolutas, porcentajes, coeficientes de correlación o medias y Desviación Standard, según el caso.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 17 pacientes, con una edad promedio de $28,5 \pm 10,9$ años. En relación a ACA IgG, el nivel promedio fue de $11,31 \pm 8,2$ U/mL y el 52,9% de las pacientes presentó niveles por encima de lo normal, encontrándose el mayor porcentaje entre 15 y 19 años donde el 100% tuvieron niveles elevados (Tabla I). Los anticuerpos ACA IgM tuvieron un nivel promedio sérico de $4,41 \pm 2,63$ U/mL (rango: 0,51-9,53), por lo tanto en todos los casos se encontraron dentro los límites normales.

TABLA I
DISTRIBUCIÓN DE LAS PACIENTES SEGÚN EDAD Y NIVELES DE ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA

Edad (Años)	Anticuerpos Anticardiolipina (IgG)		
	Normales < 10 U/mL F (%)*	Elevados ≥ 10 U/mL F (%)*	Total (%)
15 - 19	0 (0,0)	4 (100,0)	4 (23,5)
20 - 29	5 (83,3)	1 (16,7)	6 (35,3)
30 - 39	0 (0,0)	3 (56,6)	3 (17,7)
40 o más	3 (75,0)	1 (25,0)	4 (23,5)
Total	8 (47,1)	9 (52,9)	17 (100,0)

TABLA II
DISTRIBUCIÓN DE LAS PACIENTES SEGÚN CLASIFICACION DE LA LIVEDO RETICULARIS Y NIVELES DE ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA (IgG)

Clasificación de Livedo Reticularis	Anticuerpos Anticardiolipina (IgG)		
	Normales < 10 U/mL F (%)*	Elevados ≥ 10 U/mL F (%)*	Total (%)
Leve (a) (b)	6 (100,0)	0 (0,0)	6 (35,3)
Moderado (a)	1 (16,7)	5 (83,3)	6 (35,3)
Severo (b)	1 (20,0)	4 (80,0)	5 (29,4)
Total	8 (47,1)	9 (52,9)	17 (100,0)

* Porcentajes internos en base a subtotales horizontales.

(a)(b) Asociación significativa $p < 0,05$.

En relación con el LR, en un 35,3% de las pacientes fue diagnosticado dentro de la categoría "Leve", el mismo porcentaje para "Moderado", mientras que el grado "Severo" correspondió al 29,4% de las pacientes. Todo el grupo con LR leve presentó niveles séricos normales de ACA IgG, y dentro de las categorías Moderado y Severo, el 83,3% y el 80% respectivamente tuvieron niveles elevados. La asociación entre las tres categorías de LR (leve - moderado; leve - severo) con los niveles de ACA IgG fue significativa ($p < 0,05$) (Tabla II). En 14 pacientes (82,4%) se evidenciaron manifestaciones se-

veras de la enfermedad, presentándose con mayor frecuencia compromiso del sistema nervioso central (52,9%) (cefalea, convulsiones, pérdida del conocimiento, depresión, irritabilidad, parestesias y psicosis lúpica), seguido de vasculitis en miembros inferiores (47,1%). Al relacionar las manifestaciones severas con el grado de severidad del LR se pudo establecer que no hubo en ninguna de ellas asociación significativa ($p > 0,05$) (Tabla III). Sin embargo es importante destacar que las alteraciones del sistema nervioso central se encontraron en las categorías Moderado y Severo de LR

TABLA III
 PORCENTAJE DE PACIENTES POR TIPO DE MANIFESTACIÓN SEVERA DEL LES SEGÚN
 CLASIFICACION DE LIVEDO RETICULARIS

Manifestación Severa	Clasificación de Livedo Reticularis			
	Leve F(%)*	Moderado F(%)*	Severo F(%)*	Total (%)**
Sistema Nervioso Central	1 (11,1)	4 (44,4)	4 (44,4)	9 (52,9)
Vasculitis miembros inferiores	0 (0,0)	3 (37,5)	5 (62,5)	8 (47,1)
Enfermedad renal	1 (14,3)	3 (42,9)	3 (42,9)	7 (41,2)
Serositis	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)	3 (17,6)
Trombocitopenia	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)	3 (17,6)
Abortos recurrentes	1 (33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)	3 (17,6)
Trombosis venosa	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (5,9)
Endocarditis	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	1 (5,9)

* Porcentajes en base subtotaes horizontales.

** Porcentaje en base a diecisiete pacientes.

(44,4% en cada una), así como la enfermedad renal (nefritis lúpica e insuficiencia renal) con valores porcentuales del 42,9% para ambas categorías; la vasculitis de miembros inferiores predominó en las pacientes con LR severo (62,5%), al igual que la endocarditis (100%). La serositis (pericarditis), trombocitopenia y abortos recurrentes predominaron en la modalidad de LR Moderado, cada una con un 66,7%. No se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$) entre los valores medios de IgG y la presencia de manifestación severa de la enfermedad, sin embargo al utilizar la clasificación de los valores de ACA IgG (elevado-normales) con relación a la presencia o ausencia de vasculitis se encontró una asociación significativa. (Fisher $p = 0,01$); es importante destacar que las pacientes con alteraciones del sistema nervioso central, serositis, trombocitopenia, trombosis venosa o endocarditis presentaron valores medios de ACA IgG más altos que aquellas en las que no se evidencio este compromiso de órganos, por lo que de haber sido mayor el numero de pacientes con

LES y LR, probablemente las diferencias en muchos casos serían significativas (Tabla IV). Al analizar el número de manifestaciones severas diagnosticadas en cada paciente, se evidenció una relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre dicho número y los niveles de ACA IgG (Tabla V). Se encontró una diferencia significativa ($p < 0,05$) de los valores medios de IgG ACA en la clasificación de LR moderado y severo con respecto al valor medio de las pacientes clasificadas dentro de la categoría leve y en relación al número de manifestaciones severas la diferencia entre el valor medio de éstas en la escala leve ($0,5 \pm 0,5$) se diferenció significativamente ($p < 0,05$) del número de las mismas en las categorías Moderado ($3,5 \pm 0,8$) y Severo ($3,2 \pm 0,6$) (Tabla VI).

DISCUSIÓN

Las alteraciones en la piel tienen una marcada importancia clínica en el LES y pueden aportar información diagnóstica fundamental en estos pacientes, sobre todo

TABLA IV
VALOR MEDIO Y DE DESVIACIÓN ESTANDAR DE LOS NIVELES DE ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA (IgG) SEGÚN PRESENCIA O AUSENCIA DE MANIFESTACIONES SEVERAS

Manifestaciones severas	Niveles de Anticuerpos Anticardiolipina (IgG) (U/mL)	
	Presencia	Ausencia
Sistema Nervioso Central	13, 8 ± 9,9 (9)	9,2 ± 5,6 (8)
Vasculitis miembros inferiores	14,6 ± 9,0 (8)	8,3 ± 6,5 (9)
Enfermedad renal	11,0 ± 3,6 (7)	11,5 ± 10,5 (10)
Serositis	13,2 ± 3,7 (3)	10,9 ± 8,9(14)
Trombocitopenia	14,8 ± 7,6 (3)	10,5 ± 8,3 (14)
Abortos recurrentes	9,4 ± 10,4 (3)	11,7 ± 8,1 (14)
Trombosis venosa	20,9 ± – (1)	10,7 ± 8,0 (16)
Endocarditis	16,2 ± – (1)	11,0 ± 8,3 (16)

Valores entre paréntesis indican número de pacientes.

TABLA V
VALOR MEDIO Y DE DESVIACIÓN ESTANDAR DE LOS VALORES DEL NÚMERO DE MANIFESTACIONES SEVERAS SEGÚN NIVELES DE ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA (IgG)

Variable	Niveles de Anticuerpos Anticardiolipina (IgG)	
	Normales (8) < 10 U/mL	Elevados (9) ≥ 10 U/mL
Número de manifestaciones severas (a)	1,1 ± 1,3	3,4 ± 1,1

(a) Diferencia significativa $p < 0,05$. Valores entre paréntesis indican número de pacientes.

TABLA VI
VALOR MEDIO Y DE DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LOS NIVELES DE ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA (IgG) Y NÚMERO DE MANIFESTACIONES SEVERAS SEGÚN CLASIFICACIÓN DE LIVEDO RETICULARIS

Variable	Clasificación de Livedo Reticularis		
	Leve	Moderado	Severo
Anticuerpos Anticardiolipina (IgG) (U/mL)	5,9 ± 2,2 (a)	12,6 ± 6,6 (a)	16,1 ± 11,5 (a)
Número de manifestaciones severas	0,5 ± 0,5 (a)	3,5 ± 0,8 (a)	3,2 ± 0,6 (a)

(a) Diferencias significativas a $p < 0,05$.

si es posible relacionarlas con el pronóstico y gravedad de cada caso en particular. El LR puede presentarse con grados variables de severidad, por lo que su presencia e intensidad ha tratado de vincularse con el compro-

miso de órganos vitales en los pacientes con LES, así como también con la elevación de anticuerpos antifosfolípidicos. Las observaciones reportadas en la presente investigación confirman la importante proporción de

pacientes con diagnóstico de LES y presencia de LR que presentan niveles elevados de ACA, fundamentalmente del isotipo IgG, y aunque la intensidad del LR está en estrecha relación con la elevación de los ACA IgG, no se ha logrado determinar si la presencia de una subclase específica de IgG está mayormente asociada con las complicaciones clínicas, como aparentemente ocurre en el denominado Síndrome Antifosfolípídico Primario, en donde pareciera que la IgG2 es la inmunoglobulina que fundamentalmente se asocia a complicaciones clínicas, específicamente con trombosis venosa o arterial (11). Existen estudios previos que vinculan la presencia de LR en pacientes con LES y las manifestaciones clínicas severas de la enfermedad (1, 3); sin embargo, en el presente trabajo, no se encontró esta asociación, probablemente debido al reducido número de casos detectados, excepto para la vasculitis de miembros inferiores; en estos procesos, el tamaño del vaso sanguíneo afectado proporciona un adecuado enfoque conceptual para su valoración, así, la afectación de las arterias musculares de mediano calibre conduce a la aparición de LR (12). La causa de estas lesiones reside en mecanismos inmunopatogénicos que se conocen o sospechan fuertemente: exposición al antígeno, formación de complejos inmunológicos circulantes con depósito de los mismos en la pared vascular, lo que conduce a cambios en la permeabilidad del vaso por la activación del complemento y efecto de aminas vasoactivas; atracción de leucocitos polimorfonucleares que infiltran la pared del vaso con liberación de colagenasa, elastasa y otras enzimas lisosómicas que finalmente llevan a la necrosis de la pared del vaso, seguida de hemorragia, trombosis, oclusión y necrosis isquémica hística (13). Por otra parte, es bien conocido que la presencia de anticuerpos antifosfolípidicos está en estrecha relación con los abortos recurrentes y pérdidas fetales (7); la

pérdida del embarazo puede producirse en cualquier período del mismo, aunque son más características entre el segundo y tercer trimestre. El mecanismo por el cual los anticuerpos conducirían a la interrupción de la de la gestación, está mediado por la formación de trombos en los vasos placentarios, lo que conlleva a infartos e insuficiencia placentaria, retardo del crecimiento y muerte fetal (14). También se ha sugerido un probable rol etiopatogénico a la formación de autoanticuerpos antiidiotípicos, que al comportarse como autoantígenos estarían en capacidad de mediar reacciones de coagulación (7).

La asociación entre la presencia de niveles séricos elevados de ACA y eventos trombóticos en pacientes con LES ha sido plenamente comprobada: los anticuerpos antifosfolípidicos pueden interferir con la prostaciclina PGI₂ en las paredes de los vasos sanguíneos, lo cual bloquearía la vasodilatación mediada por dicha prostaglandina con aumento de la producción de trombosis (7, 15, 16). La PGI₂ es una potente vasodilatadora e inhibidora de la asociación plaquetaria y por ende disminuye la acción de compuestos vasoconstrictores y mediadores de la hiperagregación plaquetaria, tales como el tromboxano A₂ (8, 17, 18)

En este orden de ideas, ya desde hace algunos años se viene documentando la asociación de los pacientes con LES, LR y niveles elevados de ACA IgG con un mal pronóstico. En el presente estudio ese grupo de pacientes se caracterizó por una frecuencia mayor del número de manifestaciones severas de la enfermedad en aquellos con niveles normales de ACA y LR leve, hecho probablemente vinculado a fenómenos trombóticos, pues además de la interferencia con la PGI₂, se ha propuesto que la unión de los anticuerpos antifosfolípidicos a las paredes celulares vía fosfolípidos unidos a proteínas de membrana, induce cierta actividad procoagulante, lo cual podría ser el punto de

partida de alguna de las patologías vinculadas con el LES (19). Se cree que la unión de los anticuerpos a los fosfolípidos de membrana en las células endoteliales y plaquetas puede ser clave en el desarrollo ulterior de la trombosis; se ha postulado que el denominado anticoagulante lúpico (anticuerpo antifosfolípido) es capaz de inducir activación plaquetaria secundaria a un daño endotelial mediado por estos anticuerpos o bien por complejos inmunes circulantes, con la consecuente exposición del colágeno y aumento del factor tisular de la coagulación en el plasma, activación de la vía extrínseca y generación de trombo (8). Para la unión de los anticuerpos antifosfolípidos se requiere la presencia de un cofactor sérico, identificado como B2GPI o apolipoproteína H; esta proteína es un inhibidor de la vía intrínseca de la coagulación y de la agregación plaquetaria, se une ávidamente a los fosfolípidos aniónicos, inhibe la conversión de protrombina en trombina e inhibe la cascada de la coagulación, por lo que puede ser considerada como un anticoagulante natural del plasma, explicándose así porqué los anticuerpos neutralizantes contra esta proteína pueden remover la trombosis (20).

Aun cuando una de las manifestaciones mas frecuentemente reportadas entre las pacientes con LES y niveles elevados de anticuerpos antifosfolípidos es la trombocitopenia (7, 18), en el presente trabajo no fue posible establecer esta asociación, probablemente debido a que el estudio se concretó al reducido grupo de pacientes con LES y LR simultáneamente, y aunque en la mayoría de ellas los niveles de ACA se encontraron aumentados, solamente en tres casos se comprobó la presencia de trombocitopenia, con valores medios de ACA más altos que en el grupo que no presentó esta manifestación.

Se hace por lo tanto fundamental un estudio más amplio para conocer la verdadera relación entre la presencia de LR, nive-

les séricos de ACA y evolución y pronóstico del LES, destacándose en el presente estudio la importancia de establecer una vigilancia extrema entre las pacientes con LES que presenten LR, pues esta manifestación, unida a la cuantificación sérica de ACA, puede constituir un importante indicador del curso clínico de esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. **Weinstein C.** Livedo Reticularis associated with increased titers of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1989; 42:1309-1311.
2. **Fitzpatrick T.** *Dermatología en Medicina General.* 4ª ed. New York: Mc Graw Hill. Inc; 1994, p 1584-1585.
3. **Harris N, Gharavi E, Hughes V.** Antiphospholipid Antibodies. *Clin Rheum Dis* 1985; 11:591-606.
4. **Bellorín O.** Anticuerpos Anticardiolipina. Estudio Clínico en pacientes con LES. *Rev Fac Med Caracas* 1986; 8(1):122-128.
5. **Rios A.** Anticoagulante Lúpico y Anticuerpos Anticardiolipina en LES. *Rev Venez Med Int* 1987; 3:143-155.
6. **Marrero I.** Anticuerpos Anticardiolipina: Desarrollo de una técnica inmunoenzimática. *Rev Fac Med Caracas* 1989; 17(2):143-148.
7. **Raleigh-Rosendo R, Diez-Ewald M, Vizcaino G, Ferreira H, Arteaga-Vizcaino M, Arreaza M.** Presencia de anticoagulante tipo lupus, en Lupus Eritematoso Sistémico y otras entidades clínicas. *Invest Clín* 1990; 31(1): 45-55.
8. **Diez-Ewald M, Torres-Guerra E, Vizcaino G, Arteaga-Vizcaino M.** Platelet function in patients with Lupus Anticoagulant and thrombosis. *Invest Clín* 1995; 36(1):13-21.
9. **Flores ME, Chacón de P M.** Anticuerpos Antifosfolípidos y Beta2Microglobulina en un grupo de pacientes con LES. *Salus* 1996; 3(1):23-30.
10. **Noguera A.** *Lupus Eritematoso Sistémico.* 1ª ed. Venezuela: Editorial Mérida; 1993.
11. **Samaritano L.** Anticardiolipin IgG subclasses: Association of IgG2 with arterial

- and/or venous trombosis. *Arthritis Rheumatol* 1997; 40(11): 1998-2006.
12. **Guilliam J, Sontheimer D.** Skin manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Rheum Dis* 1982; 8:207-218.
 13. **Arnold H.** Vasculitis. *Tratado de Dermatología*. 4ª Ed. Barcelona, España: Editorial Salvat; 1993, pp 998-1010.
 14. **Lockshin MD.** Antiphospholipid Antibody Syndrome. *Rheumatic Dis Clin of North America* 1994; 20:45-49.
 15. **Hughes R.** Autoantibodies in Lupus and its variants: experience in 1.000 patients. *Br Med J* 1984; 289:339-342.
 16. **Carreras O, Forastiero R.** Cofactores de los Anticuerpos Antifosfolipídicos. Rol patogénico de las antiB2GPI. *Rev Iberoamer Tromb Hemost* 1995; 6:59-60.
 17. **Bermúdez F.** Cardiopatía isquémica. La disfunción endotelial. Prostaciclina. Capítulo 6. 1ª Ed. Editorial Me Graw Hill; 2000, p 98-100.
 18. **Atsumi T.** Antiphospholipid Syndrome. *Nippon Rinsho* 1998; 56(1):215-223.
 19. **Penrose J, Austen F.** **Arachidonic Acid Pathways.** En: Austen, F; Frank, M; Atkinos, J; Cantor, H. Eds. *Samter's Immunologic Diseases*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2001, p 299.
 20. **Pierangeli S, Colden-Stanfield M, Liu X, Barker J, Anderson G, Harris N.** Antiphospholipid Antibodies from Antiphospholipid Syndrome patients activated endothelial cell in vitro and in vivo. *Circulation* 1999; 99:1997-2002.