

Nuestro enfermo presentaba estenosis *web-like* (EWL) o «en diafragma», que se cree que aparecen por una respuesta inflamatoria exagerada e hipertrofia de la mucosa, y formación de tejido fibromembranoso que va ocluyendo la luz bronquial de forma progresiva^{7–9}. Las EWL se han relacionado con infecciones, traumatismos y procesos inflamatorios locales o sistémicos. Se han comunicado descritos 3 casos de EWL en GPA y uno en micropoliangeitis (MPA)⁸ y casos aislados en vasculitis, sarcoidosis, amiloidosis, enfermedad de Behçet y colitis ulcerosa^{9,10}. A diferencia de las EB no *web-like*, la TAC pulmonar es normal, de forma que solo las pruebas de función pulmonar y la broncoscopia permiten establecer su diagnóstico. El pronóstico es grave, requiriendo dilataciones mediante broncoscopias rígidas, láser endobronquial, infiltraciones locales con esteroides e incluso colocación de *stents* en caso de estenosis proximales. El tratamiento y seguimiento debe ser consensuado con los broncoscopistas o cirujanos torácicos, de cara a realizar la técnica endobronquial que se disponga y optimizar el tratamiento inmunosupresor.

Bibliografía

- Ríos Blanco JJ, Gómez Cerezo J, Vázquez Muñoz E, Suárez García I, López Rodríguez M, Yébenes Gregorio L, et al. Estudio clínico-biológico y radiológico de la granulomatosis de Wegener en un hospital universitario. *Rev Clin Esp*. 2005;367–73.
- Martínez-Morillo M, Grados D, Naranjo-Hans D, Mateo L, Holgado S, Olivé A. Granulomatosis con poliangeítis (Wegener). Descripción de 15 casos. *Reumatol Clin*. 2012;8:15–9.
- Solans-Laqué R, Lorente J, Canela M. Afección traqueobronquial en la granulomatosis de Wegener. *Med Clin (Barc)*. 2011;137:230–5.
- Horta-Baasa G, Fernanda Hernández-Cabrera M, Catana R, Pérez-Cristóbal M, Barile-Fabris LA. Estenosis subglótica en granulomatosis con poliangeítis (granulomatosis de Wegener): presentación de 4 casos. *Reumatol Clin*. 2016;12:267–73.

- Massa M, Emery NC, Bosio M, Finn BC, Bruetman JE, Young P. Subglottic tracheal stenosis in Wegener disease. Report of two cases. *Rev Med Chil*. 2014;142:382–5.
- Girard C, Charles P, Terrier B, Bussonne G, Cohen PMD, Pagnoux C, et al. Tracheobronchial stenoses in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). A report on 26 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1088.
- Freitag L, Ernst A, Unger M, Kovitz K, Marquette CH. A proposed classification system of central airway stenosis. *Eur Respir J*. 2007;30:7–12.
- Amat B, Esselmann A, Reichle G, Rohde HJ, Westhaff M, Freitas L. Tratamiento endoscópico de las estenosis benignas traqueobronquiales tipo *web-like* con el bisturí endobronquial en combinación con un programa de corte optimizado. *Arch Bronconeumol*. 2012;48:14–21.
- Mailloux B, Burguete S, Stupka J, Sonetti D. Web-Like endobronchial membranous stenosis in a patient after H1N1 influenza A infection. *Chest*. 2011;140:82A.
- Wilcox P, Miller R, Miller G, Heath J, Nelem Muller N, Ostrow D. Airway involvement in ulcerative colitis. *Chest*. 1987;92:18–22.

Catalina Ulloa-Clavijo^{a,*}, Miguel Ariza-Prota^b,
Manuel Vaquero-Cacho^b y Luis Caminal-Montero^c

^a Área de Gestión Clínica de Nefrología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

^b Área de Gestión Clínica del Pulmón, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

^c Consulta de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: catalinaulloc@hotmail.com (C. Ulloa-Clavijo).

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.05.005>
1699-258X/

© 2017 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Una reflexión sobre el anticoagulante lúpico: cómo lo definimos, determinamos e interpretamos



A reflection on how we define, determine and interpret the finding of lupus anticoagulant

Sr. Editor:

Los criterios internacionales para el diagnóstico del síndrome antifosfolípido (SAF) incluyen la detección de anticuerpos antifosfolípido: anticardiolipina y anti-β2 glucoproteína I (anti-β2GPI) de isotipos G/M y anticoagulante lúpico (AcL) y su detección en pacientes con antecedentes de trombosis o complicaciones del embarazo se considera esencial en el manejo del SAF^{1–3}.

Durante los años 50 del siglo pasado, se evidenció que pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) presentaban un factor anticoagulante circulante, acuñándose el concepto de AcL para designar un grupo heterogéneo de inhibidores de coagulación que afectan a la activación de protrombina por el complejo enzimático protrombinasa⁴. Actualmente, se describe el AcL como inmunoglobulinas de tipo IgG/IgM que *in vitro* inhiben las reacciones de la coagulación dependientes de fosfolípidos (FL). Ahora bien, el AcL, ¿se asocia siempre con LES?, ¿inhibe la coagulación?, ¿es un autoanticuerpo? En primer lugar, la mayoría de los pacientes que presentan AcL positivo no tienen LES. En ausencia de una trombocitopenia concomitante o una deficiencia de factores o de inhibidores de factores de coagulación, salvo excepciones, el AcL está relacionado con procesos de hipercoagulabilidad, trombosis arterial y venosa, pero no es *per se* un factor de riesgo para san-

grado o hemorragia. Con la evidencia científica disponible a día de hoy se puede decir que el AcL está constituido por un grupo de anticuerpos no del todo caracterizados^{5,6}.

El AcL se detecta utilizando ensayos funcionales que demuestran un alargamiento del tiempo de coagulación dependiente de FL, debido a la interferencia *in vitro* de anticuerpos con función dependiente de FL como con algunos cofactores esenciales en la cascada de coagulación (fig. 1) que acarrear la prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activada. La International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)⁷, sociedad que ha intentado cambiar su nombre sin éxito, estableció los siguientes criterios para confirmar la presencia de AcL:

1. Pruebas de coagulación prolongadas dependientes de FL.
2. Demostrar el inhibidor de la coagulación utilizando mezcla de sueros.
3. Demostrar la dependencia del inhibidor al FL.
4. Descartar otras coagulopatías, en particular por déficit de factores de la coagulación.

El AcL puede detectarse en pacientes con LES, con otras enfermedades autoinmunes, infecciones como el virus de inmunodeficiencia humana, la hepatitis y malaria, neoplasias, o debido a causas farmacológicas (procainamida y clorpromazina)^{6,8}. Se ha descrito una prevalencia del 5% en la población general adulta y hasta un 9,5% en mujeres en edad reproductiva. Aunque el mecanismo patogénico aún no ha sido descrito, la presencia de AcL se ha relacionado con accidentes cerebrovasculares, isquemia transitoria, trombofilia adquirida y eventos obstétricos, como

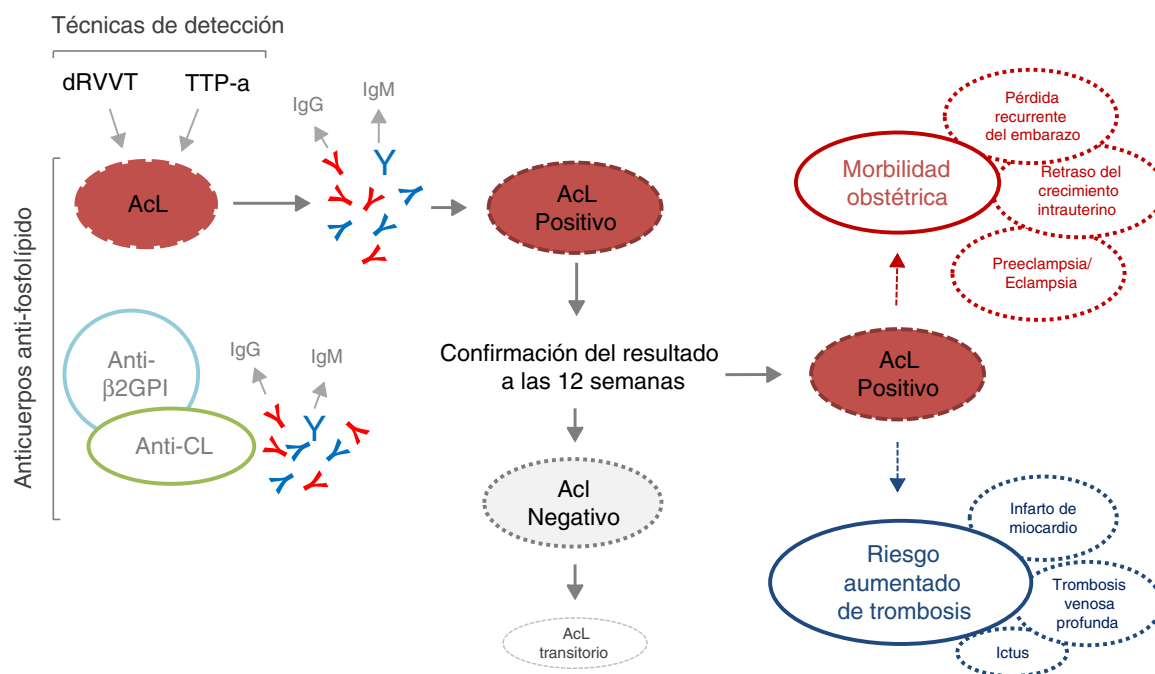


Figura 1. Detección, interpretación y posibles consecuencias clínicas de la positividad del anticoagulante lúpico.

AcL: anticoagulante lúpico; Anti-CL: anticardiolipina; Anti-β2GPI: anti-β2 glicoproteína I; dRVVT: tiempo de veneno de víbora de Russell diluido; FL: fosfolípido; Ig: inmunoglobulina; TTP-a: tiempo de tromboplastina parcial activado.

pérdida precoz/recurrente del embarazo⁷. Si bien es cierto que los anticuerpos antifosfolípido en general se han asociado con las manifestaciones clínicas de SAF, esta asociación parece ser más evidente con el AcL tanto para trombosis como para la morbilidad relacionada con el embarazo^{8,9}.

Estudios sobre la relación entre los procesos de coagulación e inflamación podrían establecer la relevancia clínica de la detección de AcL de manera aislada, como la asociación emergente del AcL con la proteína C reactiva y la mortalidad. El manejo terapéutico de portadores asintomáticos de AcL podría requerir tratamiento profiláctico ante la presencia de factores de riesgo cardiovascular o enfermedad autoinmune^{5,8}.

En vista del potencial riesgo trombótico de los pacientes con AcL positivo, es esencial disponer de una determinación precisa para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento anticoagulante de estos pacientes. Desafortunadamente, debido a la ausencia de una técnica que sirva de patrón de referencia para la detección del AcL, los laboratorios utilizan ensayos heterogéneos y no cuantitativos impidiendo la caracterización de resultados positivos en títulos bajos o elevados^{10,11}. Esto precisa que la validación de los resultados sea realizada solo por personal experto y, a su vez, impide la estandarización, el establecimiento de un consenso y la automatización de esta determinación^{6,11}. Un estudio publicado por Devreese et al. destaca la necesidad de analizar otros marcadores procoagulantes adicionales como la P-selectina (marcador de la activación plaquetaria) y el factor VII de coagulación en pacientes con resultado de AcL débil, con el objetivo de optimizar su utilidad clínica^{12,13}. Es evidente que tanto una sobredeterminación como una infradeterminación del AcL expondría a nuestros pacientes a una anticoagulación a largo plazo o a un aumento en el riesgo de trombosis recurrente, respectivamente¹³. De igual forma, el AcL debería poder reportarse cuantitativamente para hacer posible la identificación de títulos bajos o cercanos al valor de referencia. Es incuestionable la necesidad de estudios prospectivos que examinen la relevancia de estas pruebas de laboratorio y esto, junto con posibles nuevos parámetros pronósticos de laboratorio, ayudaría

en la estratificación de los pacientes de acuerdo con los grupos de riesgo y en la toma de decisiones terapéuticas.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Dra. Nora Butta (Laboratorio de Investigación de Coagulopatías y Trastornos de la Hemostasia, Unidad de Hematología, Hospital Universitario La Paz-IDIPaz, Madrid) por la lectura crítica y las correcciones realizadas a este manuscrito.

Bibliografía

- Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: Report of an international workshop. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1309–11.
- 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 Haemostasis.* 2006;4:295–306.
- García D, Khamashta M, Crowther M. How we diagnose and treat manifestations of the antiphospholipid syndrome: A case-based review. *Blood.* 2007;110:3122–7.
- Feinstein DI, Rapaport SI. Acquired inhibitors of blood coagulation. *Prog Hemost Thromb.* 1972;1:75–95.
- Chighizola CB, Gerosa M, Meroni PL. New tests to detect antiphospholipid antibodies: Anti-domain I beta-2-glyco- protein-I antibodies. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16:402–9.
- Chighizola CB, Raschi E, Banzato A, Borghi MO, Pengo V, Meroni PL. The challenges of lupus anticoagulants. *Expert Rev Hematol.* 2016;9:389–400.
- Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on lupus anticoagulant/antiphospholipid antibody of the scientific and standardisation committee of the international society on thrombosis and haemostasis. *J Thromb Haemost.* 2009;7:1737–40.
- Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A, Pons-Estel GJ, Ramire de Jesus G, Erkan D. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: A critical review of the literature. *Arthritis Care Res.* 2013;65:1869–73.
- Reynaud Q, Lega JC, Mismetti P, Chapelle C, Wahl D, Cathébras P, et al. Risk of venous and arterial thrombosis according to type of antiphospholipid antibodies in adults without systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2014;13:595–608.

10. Pennings MT, De Groot PG, Meijers JC, Huisman A, Derksen RH, Urbanus RT. Optimisation of lupus anticoagulant tests: should test samples always be mixed with normal plasma? *Thromb Haemost.* 2014;112:736–42.
11. Teruya J, West AG, Sueli MN. Lupus anticoagulant assays: Questions answered and to be answered. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131:885–9.
12. Devreese KM, de Laat B. Mixing studies in lupus anticoagulant testing are required at least in some type of samples. *J Thromb Haemost.* 2015;13:1475–8.
13. Devreese K, Peerlinck K, Hoylaerts MF. Thrombotic risk assessment in the antiphospholipid syndrome requires more than the quantification of lupus anticoagulants. *Blood.* 2010;115:870–8.

Lara Valor^{a,b,*}, Diana Hernández-Flórez^{a,b},
Julia Martínez-Barrio^{a,b} y Francisco Javier López Longo^{a,b}

^a Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^b Instituto de Investigación Biomédica, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lvalor.hgugm@salud.madrid.org (L. Valor).

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.04.013>

1699-258X/

© 2017 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Prevalencia de los factores de riesgo para el desarrollo de necrosis avascular de cadera en un hospital de tercer nivel



Prevalence of risk factors for the development of avascular hip necrosis in a third-level hospital

Sr. Editor:

La necrosis avascular de cadera (NAC) se caracteriza por la muerte de los osteocitos y de la médula ósea causada por un aporte inadecuado de riego sanguíneo a la cabeza femoral^{1–3}.

Afecta comúnmente a jóvenes adultos^{2,4,5}, estimándose en Estados Unidos una incidencia de 10.000 a 30.000 casos cada año, con un 5–12% de las artroplastias totales de cadera, basadas en este diagnóstico^{2,4,6–8}. A pesar de la identificación de numerosos factores de riesgo (FR), la etiología y la patogenia de la enfermedad permanecen inciertas. Si bien existen algunas propuestas como la isquemia, la toxicidad celular directa y la alteración en la diferenciación de las células madre mesenquimales^{4,6}.

Dada la repercusión de esta enfermedad con un inicio insidioso, sin claros síntomas ni signos, es necesario el conocimiento de aquellos FR que la favorecen para lograr la vigilancia de estos pacientes, llegar a un diagnóstico precoz y así establecer las medidas preventivas necesarias y las estrategias de tratamiento adecuadas^{1,2}.

Sobre esta base, el objetivo del estudio fue estimar la prevalencia de los distintos FR para la NAC en los pacientes ingresados en el Hospital Universitario 12 de Octubre. Se recogió retrospectivamente, de enero del 2010 a diciembre del 2015, a 129 pacientes con diagnóstico de NAC; la edad media \pm desviación estándar fue de 58,35 \pm 15,32 años, con predominio de varones (56,6%). Los criterios diagnósticos para definir la presencia de NAC fueron principalmente los hallazgos en las pruebas de imagen. El estudio fue aprobado por el comité ético de investigación clínica del hospital.

Los FR más prevalentes fueron el tabaquismo, con 57 casos (44,2%), y la dislipidemia, con 46 casos (35,7%), considerados como FR asociados. Dentro de los FR con mayor carga etiológica para el desarrollo de NAC, los más prevalentes fueron la corticoterapia, con 37 casos (28,7%), el alcoholismo, 26 casos (20,2%), y el traumatismo previo, 20 casos (15,5%). De los 18 pacientes (13,9%) con enfermedad autoinmune/inflamatoria, 3 (16,7%) tenían lupus eritematoso sistémico. Los 3 estaban tratados con corticoterapia y 2 de los 3 pacientes tenían anticuerpos antifosfolípidos positivos. En este sentido, Gontero et al.⁹ no encontraron diferencias en la dosis acumulada total, diaria, ni en la duración de tratamiento esteroideo o la presencia de anticuerpos antifosfolípidos.

En 17 pacientes (13,2%) no se consiguió identificar ningún FR (tabla 1). Sin embargo, hubo pacientes con varios FR, con un cúmulo

de hasta 6 en un 1,6%, siendo lo más prevalente el tener 2 y 3 FR asociados con 32 casos (24,8%) y 27 casos (20,9%), respectivamente.

Se dividió la muestra en 2 grupos para ver las diferencias entre jóvenes y mayores, marcando como punto de corte de forma aleatoria los 50 años; encontrándose de forma estadísticamente significativa ($p = 0,006$) la ausencia de FR conocido en la población mayor de 50 años.

De acuerdo con otros autores, se trata de una enfermedad con un inicio paulatino sin síntomas y signos específicos, lo que lleva a un diagnóstico tardío². Malizos et al.² refieren que, dados los numerosos factores asociados que se han descrito recientemente; hoy en día, es menos frecuente clasificar la osteonecrosis como idiopática. Lo que concuerda con los resultados de nuestro estudio en el grupo de pacientes de 50 años o menores (2,2%), asemejándose la prevalencia de NAC idiopática en mayores de 50 años en nuestra serie (19,3%) a la descrita por otros autores (20–25%)^{1,8,10}. Si bien es cierto que, al tratarse de un estudio retrospectivo, tiene sus limitaciones. Como por ejemplo, la pérdida de información por no hallarse descritos estos FR en la historia clínica, contribuyendo a aumentar el número de pacientes sin factores asociados. En nuestra serie, los FR asociados a NAC más prevalentes fueron: el tabaquismo, la dislipidemia, la corticoterapia y el alcoholismo. El conocimiento y la detección de los FR asociados a esta enfermedad favorecerán la toma de medidas preventivas para retrasar su aparición y mejorar el pronóstico.

Tabla 1

Factores de riesgo para la necrosis avascular de cadera

	Total (N = 129)	≤ 50 años (N = 46)	> 50 años (N = 83)	p
Tabaquismo	57 (44,2%)	24 (52,2%)	33 (39,8%)	0,198
Dislipidemia	46 (35,7%)	20 (43,5%)	26 (31,3%)	0,184
Corticoterapia/ hipercortisolismo ^a	37 (28,7%)	17 (37%)	20 (24,1%)	0,155
Alcoholismo	26 (20,2%)	13 (28,3%)	13 (15,7%)	0,11
Traumatismo	20 (15,5%)	4 (8,7%)	16 (19,3%)	0,133
Enf. autoinmune/inflamatoria	18 (13,9%)	8 (17,4%)	10 (12,1%)	0,434
Diabetes mellitus	13 (10,1%)	3 (6,5%)	10 (12%)	0,377
Cirrosis hepática	13 (10,1%)	6 (13%)	7 (8,4%)	0,543
Trasplante	11 (8,5%)	4 (8,7%)	7 (8,4%)	1,00
VIH	10 (7,8%)	5 (10,9%)	5 (6%)	0,327
Quimioterapia	9 (7%)	6 (13%)	3 (3,6%)	0,068
Trombofilia	8 (6,2%)	3 (6,5%)	5 (6%)	1,00
Radioterapia	6 (4,7%)	4 (8,7%)	2 (2,4%)	0,186
Fenómeno proembólico	2 (1,6%)	0 (0%)	2 (2,4%)	0,538
Sd. mieloproliferativo	1 (0,8%)	0 (0%)	1 (1,2%)	1,00
Desconocido	17 (13,2%)	1 (2,2%)	16 (19,3%)	0,006

^a Un caso de síndrome de Cushing ACTH dependiente.