

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Síndrome Antifosfolípido: morbilidad y evolución de una cohorte de pacientes del Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín-Colombia

Francisco Vargas Grajales¹, Luis Fernando Pinto Peñaranda²,
José Fernando Molina Restrepo², Jorge Hernando Donado Gómez³,
Ruth Eraso⁴, Andrés Tobón Ramírez⁵, Paola Ramírez⁶

Resumen

Objetivo: describir las manifestaciones clínicas y de laboratorio del síndrome antifosfolípido (SAF) en una cohorte de pacientes, y explorar asociaciones entre el perfil de autoanticuerpos y el desarrollo de complicaciones del SAF.

Métodos: se realizó un estudio analítico de corte transversal en pacientes con criterios de Sapporo para SAF.

Resultados: un total de 62 pacientes se incluyeron, con una distribución por sexo del 83,9% mujeres y 16,1% hombres con una mediana de la edad al inicio del estudio de 28 años. De los criterios de SAF la trombosis venosa fue el criterio clínico más frecuente y los anticuerpos anticardiolipina fueron la manifestación inmunológica más común. El SAF primario (SAFP) se presentó en 32,3% de los pacientes y el SAF secundario (SAFS) se presentó en el 67,7% de ellos. Los pacientes con SAFP te-

nían una enfermedad de inicio más tardío y mayor número de pérdidas fetales que pacientes con SAFS. La recurrencia de los eventos tromboticos fue mayor para los venosos que para los arteriales.

Conclusiones: el SAF puede presentarse con un amplio espectro de manifestaciones clínicas y comprometer cualquier órgano de la economía. La asociación con otras enfermedades autoinmunes puede crear subgrupos de la enfermedad. Se encontraron algunas diferencias clínicas y pronósticas entre SAPP y PAPS.

Palabras clave: síndrome antifosfolípido primario, síndrome antifosfolípido secundario, anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico.

Summary

Objective: describe the clinical and laboratory characteristics in a cohort of patient with SAF and explore possible association between autoantibodies and clinical complications.

Methods: this assay have been based in analytic study of transversal cohort in patients with a criterion of Sapporo of SAF.

1 Residente de la Especialización en Medicina Interna. Facultad de Medicina, UPB, 2004.
2 Médicos internistas Reumatólogos. Hospital Pablo Tobón Uribe.
3 Médico Internista. Magíster Epidemiología Clínica, Universidad de Antioquia. Jefe de Investigación, Hospital Pablo Tobón Uribe.
4 Médica Pediatra Reumatóloga. Hospital Pablo Tobón Uribe.
5 Residente de la Especialización en Medicina Interna. Facultad de Medicina, UPB, 2004.
6 Estudiante medicina, décimo semestre, UPB.

Recibido para publicación: febrero 2/2006
Aceptado en forma revisada: abril 28/2006

Results: a total of 62 patients are described, with a 83.9% of women and 16.1% of men. The patients were 28 years old at inclusion.

The primary antiphospholipid syndrome (PAPS) was observed in 32.3% of patients and the secondary antiphospholipid syndrome (SAPS) were found in the 67.7% of patients.

The patients with PAPS were older and have more fetal losses than SAPS.

The risk of recurrence venous thrombosis was major than arterial thrombosis.

Conclusions: antiphospholipid syndrome have a big spectrum of clinicals manifestation affecting any organ. The association with autoimmune disease can create subgroups of this disease. Some differences were found between SAPS and PAPS in prognosis and clinical compromise.

Key words: antiphospholipid syndrome, antibodies anticardiolipin, lupus coagulation inhibitor.

Introducción

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una condición autoinmune sistémica caracterizada por la combinación de trombosis arterial o venosa, pérdidas fetales recurrentes, y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AFL) como anticoagulante lúpico (AL) y anticuerpos anticardiolipina (aCL)¹. El SAF puede presentarse como una enfermedad primaria en pacientes sin enfermedad de base (síndrome antifosfolípido primario –SAFP)² o como un desorden secundario (síndrome antifosfolípido secundario –SAFS) asociado principalmente a otros desórdenes autoinmunes, más frecuentemente lupus eritematoso sistémico (LES)³. La acción pleiotrópica de los anticuerpos antifosfolípidos en las diferentes vías de la coagulación y en las membranas celulares explica la amplia variedad de presentaciones de este síndrome que incluyen trombosis venosa superficial y profunda, trombosis arteriales en múltiples localizaciones, lesiones valvulares cardíacas, trombocitopenia y anemia hemolítica entre otros⁴.

Existe un subgrupo de este síndrome caracterizado por múltiples oclusiones microvasculares, falla multiorgánica y frecuentemente la muerte. Asherson

ha propuesto el nombre de “Síndrome Antifosfolípido Catastrófico” para definir a este subgrupo de pacientes⁵.

Aunque una gran variedad de presentaciones clínicas han sido descritas en pacientes con síndrome antifosfolípido, la prevalencia de muchas de estas manifestaciones continúa siendo desconocida⁶. Varios investigadores han publicado resultados distintos probablemente por diferencias en el número de pacientes, en los criterios de selección de los mismos, o en la definición de variables^{7, 8, 9}. En nuestro medio no hay estudios que evalúen el comportamiento clínico del SAF y el pronóstico de los pacientes o que exploren la asociación entre los diferentes autoanticuerpos y las manifestaciones clínicas del SAF.

El objetivo principal del presente estudio fue analizar la prevalencia y características de las principales manifestaciones clínicas e inmunológicas del SAF al comienzo de la enfermedad y durante su evolución en una serie de pacientes de la ciudad de Medellín, evaluar el pronóstico de los pacientes y detectar posibles asociaciones entre los APL y subgrupos clínicos.

Materiales y Métodos

Pacientes

Un estudio analítico de corte transversal fue conducido entre los meses de junio y agosto del 2004.

Sesenta y dos pacientes fueron identificados en el Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín – Colombia, Institución universitaria de cuarto nivel de atención.

Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de síndrome antifosfolípido primario o secundario (de acuerdo con los criterios de Sapporo)¹⁰. Los pacientes fueron definidos como síndrome antifosfolípido secundario si cumplían los criterios del American College of Rheumatology (ACR) para lupus eritematoso sistémico o para otras enfermedades del tejido conectivo (Artritis Reumatoide, Polimiositis, Dermatomiositis y Esclerosis Sistémica). Adicionalmente se incluyeron en el grupo de SAPS, los pacientes clasificados como “Lupus-Like” (pacientes que cumplían con dos o tres criterios de ACR para Lupus).

Tabla 1. Características clínicas al inicio de la enfermedad en 62 pacientes con síndrome antifosfolípido.

Mediana (RIQ) de la edad al inicio de la enfermedad.	28,00 (23-42)
Mediana (RIQ) de la edad al diagnóstico de la enfermedad.	28,00 (23-42)
Mediana (RIQ) de la edad en años de pacientes con SAFP (n = 20)	39,83 (29,5-47)
Mediana (RIQ) de la edad en años de pacientes con SAFS (n = 42)	27,24 (21-38,75)
Sexo femenino n (%)	52 (83,9)
Manifestación inicial evento trombotico n (%)	34 (54,8)
Manifestación inicial evento obstétrico n (%)	10 (16,1)
Manifestación inicial no vascular no obstétrico n (%)	19 (30,6)

RIQ = Rango intercuartílico (P_{25} - P_{75}).

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad fueron confirmadas por laboratorio, imaginología, Doppler, y anatomía patológica cuando se contó con las biopsias. Todos los datos fueron revisados y registrados por uno de los autores (FVG, LFP, AT, PR).

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se describieron como frecuencias absolutas y relativas. A las variables cuantitativas se les realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov con corrección de Lilliefors con el fin de determinar el supuesto de normalidad y se describió como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico según correspondieran.

Para el análisis bi-variado, las proporciones se exploraron con la prueba de Chi cuadrado de independencia o exacta de Fisher y para las variables cuantitativas con la prueba de t student o U de Mann - Whitney según estén distribuidas normalmente o no.

Para el ajuste de las variables independientes sobre el desenlace (presencia de complicaciones) se realizó, en forma exploratoria, una regresión logística binaria, usando el modelo Forward Stepwise, incluyendo en dicho modelo sólo las variables estadísticamente significativas del análisis bivariado con un valor de $p < 0,05$. Todas las pruebas fueron de dos colas y con un error tipo 1 de 0,05.

Resultados

La población (n. 62) incluye 52 mujeres (83,9%) y 10 hombres (16,1%). La mediana de la edad al inicio de la enfermedad y el diagnóstico fue 28 años (ver tabla 1). La manifestación clínica inicial más

frecuente fue la trombosis que se presentó en 34 pacientes (54,8%) (ver tabla 1).

Entre los criterios de Sapporo, la manifestación clínica más frecuente fue trombosis venosa que se presentó en 31 pacientes (50%) y la manifestación inmunológica más frecuente fue la presencia de anticuerpos anticardiolipina (ACL) en 58 pacientes (93,4%) (ver tabla 2).

La tabla 3 resume las manifestaciones clínicas durante la evolución posterior al diagnóstico de SAF. La manifestación clínica no obstétrica más frecuente durante la evolución de la enfermedad fue la trombosis venosa en 28 pacientes (45,2%), siendo el territorio más comprometido los miembros inferiores con 24 pacientes (38,7%) y la segunda manifestación el tromboembolismo pulmonar con 15 pacientes (24,2%). Los eventos vaso-oclusivos arteriales comprometieron principalmente el SNC y fueron mucho menos frecuentes en la circulación periférica.

El 29,1% de los pacientes con historia de trombosis presentaron recurrencia de estos eventos. La recurrencia de la trombosis venosa fue más frecuen-

Tabla 2. Criterios de Sapporo en 62 pacientes con Síndrome Antifosfolípido.

Criterio	No. (%)
Evento trombotico venoso	31 (50,0)
Morbilidad gestacional	14 (22,6)
Evento trombotico arterial	13 (21,0)
Anticuerpos anticardiolipina	58 (93,4)
Anticoagulante lúpico	32 (52,5)

Tabla 3. Características clínicas durante la evolución de la enfermedad en 62 pacientes con síndrome antifosfolípido.

Características	No. pacientes (%)
Trombosis y morbilidad no obstétrica	
Trombosis venosa de cualquier lecho no arterial	28 (45,2)
Trombosis venosa miembros inferiores	24 (38,7)
Tromboembolismo pulmonar	15 (24,2)
Enfermedad cerebro vascular	13 (21,0)
Trombosis venosa en otro sitio (cerebral, hepático)	3 (4,8)
Livedo reticularis	5 (8,1)
Evento microvascular	2 (3,2)
Trombosis arterial	2 (3,2)
Trombosis miembros inferiores y superiores	1 (1,6)
Recurrencia de trombosis en lecho arterial	4 (6,5)
Recurrencia de trombosis en lecho venoso	14 (22,6)
Morbilidad gestacional y obstétrica	
Pérdida fetal	12 (19,4)
Preclampsia	2 (3,2)
Cesárea (n = 61)	2 (3,2)
Bajo peso al nacer	2 (3,2)
Prematurez	1 (1,6)
Síndrome Hellp	1 (1,6)
Manifestaciones hematológicas	
Trombocitopenia	15 (24,2)
Trombocitopenia leve (< 150 mil)	4 (26,7)
Trombocitopenia moderada (< 100 mil)	4 (26,7)
Trombocitopenia severa (< 50 mil)	7 (46,7)
Anemia hemolítica autoinmune (n = 61)	7 (11,3)
Síndrome de Evans	4 (6,5)
Manifestaciones cardiacas renales o catastrófico	
Valvulopatía (n = 60)	8 (12,9)
Nefropatía (n = 61)	10 (16,4)
Nefropatía lúpica (n = 61)	7 (11,3)
Síndrome antifosfolípido catastrófico	0
Manifestaciones neurológicas	
Enfermedad cerebro-vascular	13 (21,0)
Corea	5 (8,1)
Mielopatía o mielitis transversa	3 (4,8)
Neuritis óptica	2 (3,2)
Demencia	1 (1,6)
Mioclonias	1 (1,6)
Síndrome Sneddon	0

te que la arterial: 14 pacientes (22,6%) frente a cuatro pacientes (6,5%) $p < 0,05$.

La manifestación hematológica más frecuente fue la trombocitopenia se presentó en 15 pacientes (24,2%) y en la mayoría de ellos (46,7%) hubo recuentos de menos de 50 mil plaquetas por mm^3 al menos una vez durante el seguimiento.

Una gran variedad de manifestaciones neurológicas fueron encontradas, siendo la enfermedad cerebro-vascular la más común [13 pacientes (21,0%)], seguida por la corea, mielopatía y neuritis óptica. No quedaron incluidos pacientes con síndrome de sneddon y convulsiones.

Las principales características inmunológicas son presentadas en la tabla 4.

La presencia de anticuerpos anticardiolipina Ig G fue detectada en 54 pacientes (88,1%) y anticardiolipina Ig M, en 57 pacientes (95,0%). En 17 pacientes (42,5%) se encontró falso positivo para VDRL.

De los 62 pacientes, el 32,3% (n: 20) tenían SAFP y el 67,7% (n: 42), SAFS asociado a Les, "Lupus like" y otras enfermedades del tejido conectivo (ver tabla 5). Las manifestaciones clínicas durante la evolución fueron similares en ambos grupos. Los pacientes con SAF primario tenían mayor edad al inicio de la enfer-

Tabla 4. Hallazgos inmunológicos en pacientes con síndrome antifosfolípido.

Parámetro	No. pacientes (%)
Anticardiolipina Ig G (n = 61)	54 (88,1)
Pacientes no Ig G (n = 61)	7 (11,5)
Niveles anticardiolipina Ig G (n = 50)	
20-39 GPL	17 (29,8)
40-80 GPL	13 (22,8)
> 80 GPL	20 (35,1)
Anticardiolipina Ig M (n = 60)	57 (95,0)
No anticardiolipina Ig M (n = 60)	3 (5,0)
Niveles Anticardiolipina Ig M (n = 54)	
20-39 MPL	16 (28,1)
40-80 MPL	22 (38,6)
> 80 MPL	16 (28,1)
Anticoagulante lúpico (n = 60)	30 (5,0)
Detección de anticoagulante lúpico (n = 60)	
TPT alargado	27 (45,0)
Víbora de Russell	3 (5,0)
Otros test inmunológicos	
ANAS (n = 54)	38 (70,4)
Anti Smith (n = 49)	18 (36,7)
Anti DNA (n = 53)	22 (41,5)
Anti Ro (n = 48)	15 (31,3)
Anti La (n = 48)	13 (27,1)
Anti RNP (n = 48)	13 (27,1)
Anti B2 GP I (n = 26)	3 (11,5)

Tabla 5. Clasificación de pacientes con síndrome antifosfolípido de acuerdo a la enfermedad subyacente.

Características	No. pacientes (%)
Síndrome antifosfolípido secundario	42 (67,7)
Síndrome antifosfolípido primario	20 (32,3)
Distribución de los pacientes con síndrome antifosfolípido secundario (n = 42)	
LES	29 (69,0)
LES Like	11 (26,2)
Otras enfermedades tejido conectivo	2 (4,7)

medad (35,25 años frente a 27,21 años, $p = 0,01$) y al momento del diagnóstico (36,3 años frente a 27,9 años, $p = 0,01$). Las pérdidas fetales fueron más frecuentes en las pacientes con SAFP (OR 3,98 IC. 95% 1,07-14,76. Valor $p = 0,04$) (ver tabla 6).

Aunque en ambos grupos hubo predominio de las mujeres, este fue más marcado en el grupo de SAFS (93% frente a 65%, $p = 0,001$).

Las características inmunológicas de los pacientes con SAFP y SAFS son presentadas en la tabla 7. No se encontraron diferencias entre ambos grupos en lo referente a la presencia de anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico. Se encontraron diferencias entre SAFP y SAFS en la presencia de ANAS (OR 0,09 IC. 95% 0,02 - 0,31 $p = 0,0001$), anti DNA (OR 0,12 IC 95 % 0,02 - 0,5 $p = 0,006$), Smith (OR 0,18 IC 95% 0,03 - 0,88. $p = 0,04$) los cuales fueron más frecuentes en SAFS, como era de esperarse.

Los factores de riesgo para trombosis son presentados en la tabla 8. El único factor de riesgo identificado para eventos trombóticos arteriales en pacientes con SAF fue la Diabetes Mellitus (OR 5,45 IC 95% 3,19 - 9,30. $p = 0,041$). Ninguno de los factores de riesgo tradicionales se asoció a mayor incidencia de trombosis venosa. El número de eventos no fue suficiente para hacer análisis multivariado de los factores de riesgo para trombosis.

Las características del tratamiento en pacientes con síndrome antifosfolípido son presentadas en la tabla 9. Los tratamientos más frecuentemente encontrados fueron la aspirina en 29 pacientes (46,77%) y la warfarina en 23 pacientes (37,09%).

Discusión

En el presente estudio, analizamos la prevalencia y características más relevantes de la presentación clínica e inmunológica de un grupo de pacientes con síndrome antifosfolípido. Basados en los criterios de clasificación de Sapporo¹⁰ para síndrome antifosfolípido, realizamos un estudio de corte transversal en 62 pacientes con anticuerpos antifosfolípidos en la ciudad de Medellín.

La edad promedio de nuestro grupo de pacientes difiere de la edad de otros grupos reportados (28 años frente a $42,1 \pm 15,4$ años)^{8, 11}. Diferencias que son explicables por ser un grupo que tomó pacientes tanto pediátricos como adultos. La enfermedad fue más frecuente en mujeres que en hombres, lo cual está de acuerdo con los informes de otros investigadores¹². La manifestación inicial más frecuente fueron los eventos trombóticos. La baja incidencia de morbilidad obstétrica reportada es explicable por el hecho de que nuestro servicio de reumatología está en un centro donde no hay atención de pacientes obstétricas.

Algunos pacientes presentaron, como manifestación inicial del SAF, manifestaciones “menores”, no incluidas en los criterios de Sapporo, tales como livedo reticularis (5 pacientes) y trombocitopenia (15 pacientes).

Dentro de los criterios de Sapporo, la manifestación clínica más frecuente fue la trombosis venosa, y el criterio inmunológico más común fue la presencia de anticuerpos anticardiolipina, lo cual concuerda con otros reportes⁸.

Tabla 6. Comparación de características clínicas en pacientes con síndrome antifosfolípido primario (SAFP) y secundario (SAFS).

Características	SAFP (n=20)	SAFS (n=42)	OR (IC 95)	Valor p
Edad de pacientes al inicio de enfermedad (media)	35,25	27,21		0,01
Edad al dx enfermedad (media)	36,30	27,79		0,01
Sexo M / F	7 / 13	30 / 39	7 (1,57-31,09)	0,001
Trombosis y morbilidad no obstétrica				
Trombosis venosa	11	17	1,79 (0,61-5,26)	0,28
Trombosis arterial	2	0	0,90 (0,77-1,04)	0,10
ECV	3	10	0,56 (0,13-2,33)	0,52
TEP	3	12	0,44 (0,10-1,78)	0,34
Livedo reticularis	2	3	1,44 (0,22-9,41)	0,65
Microvascular	0	2	1,05 (0,98-1,12)	1,00
Recurrencia arterial	1	3	0,68 (0,67-7,02)	1,00
Recurrencia venosa	5	9	1,22 (0,34-4,27)	0,75
Morbilidad gestacional				
Pérdida fetal	7	5	3,98 (1,07-14,76)	0,04
Prematurez	0	1	1,02 (0,97-1,07)	1,00
Bajo peso al nacer	1	1	2,15 (0,12-36,37)	0,54
Preclampsia	0	2	1,05 (0,98-1,12)	1,00
Hellp	0	1	1,02 (0,97-1,07)	1,00
Cesárea	1	1	2,10 (0,12-35,50)	1,00
Manifestaciones hematológicas				
Trombocitopenia	5	10	1,06 (0,31-3,67)	1,00
Anemia autoinmune	1	6	0,30 (0,03-2,74)	0,40
Síndrome de Evans	1	3	0,68 (0,06-7,02)	1,00
Manifestaciones cardíacas y renales				
Valvulopatía	2	6	0,63 (0,11-3,44)	0,70
Nefropatía	1	9	0,18 (0,02-1,59)	0,14
Manifestaciones neurológicas				
Demencia	0	1	1,02 (0,97-1,07)	1,00
Corea	1	4	0,50 (0,052-4,78)	1,00
Mioclonias	0	1	1,02 (0,97-1,07)	1,00
Convulsiones	0	5	1,13 (1,01-1,26)	0,16
Neuritis óptica	0	2	1,05 (0,98-1,12)	1,00
Mielopatía y mielitis transversa	0	3	1,07 (0,99-1,17)	0,54

Este estudio permitió, además, estimar la prevalencia de la gran variedad de manifestaciones clínicas de los pacientes con SAF, lo cual ha sido informado en otros estudios¹³. Dentro de las manifestaciones

trombóticas, la trombosis venosa profunda de miembros inferiores fue la manifestación más frecuente al igual que en otras series publicadas^{2-4, 6, 8, 9}; sin embargo, los eventos oclusivos vasculares se presenta-

Tabla 7. Comparación de características inmunológicas en pacientes con síndrome antifosfolípido primario y secundario.

Parámetro	SAFP (n = 20) No. (%)	SAFS (n = 42) No. (%)	OR (IC 95)	Valor p
aCL Ig G	18 (90,0)	34 (80,9)	2,10 (0,40-11,04)	0,61
aCL Ig M	18 (90,0)	37 (88,0)	1,20 (0,21-6,88)	1,19
AL	11 (55,0)	19 (30,6)	1,40 (0,50-4,31)	0,65
B2GP 1	1 (5,0)	2 (4,7)	1,0 (0,08-12,34)	1,39
ADNA	2 (10,0)	20 (47,6)	0,12 (0,02-0,59)	0,00
ANAS	5 (25,0)	33 (78,5)	0,09 (0,02-0,31)	0,00
Ro	2 (10,0)	13 (30,9)	0,24 (0,05-1,22)	0,129
La	2 (10,0)	11 (26,1)	0,31 (0,06-1,57)	0,25
Smith	2 (10,0)	16 (38,0)	0,18 (0,03-0,88)	0,04
RNP	1 (5,0)	11 (26,1)	0,14 (0,01-1,24)	0,08

Tabla 8. Asociación entre varios factores de riesgo y ocurrencia de eventos trombóticos arteriales en 62 pacientes con síndrome antifosfolípido.

Variable	OR (IC 95%)	Valor p
Factores de riesgo y evento arterial		
Tabaquismo y evento arterial	2,64 (0,54-12,91)	0,34
Hipertensión arterial y evento arterial	1,80 (0,39-8,21)	0,42
Dislipidemia y evento arterial	1,95 (0,16-23,44)	0,51
Diabetes Mellitus y evento arterial	5,45 (3,19-9,30)	0,04
Anticonceptivos orales	1,28 (1,12-1,46)	1,00
Factores de riesgo y evento venoso o TEP		
Tabaquismo y evento venoso	0,55 (0,12-2,56)	0,70
Hipertensión arterial y evento venoso	0,61 (0,15-2,44)	0,49
Dislipidemia y evento venoso	2,06 (0,17-24,07)	1,00
Diabetes Mellitus y evento venoso	0,61 (0,15-2,68)	0,49
Anticonceptivos orales y evento venoso	2,06 (0,17-24,07)	1,00

Tabla 9. Características del tratamiento en 62 pacientes con síndrome antifosfolípido.

Características	No. pacientes (%)
Aspirina	29 (46,77)
Aspirina más Warfarina	4 (6,45)
Warfarina	23 (37,09)
Heparina	3 (4,83)
Otros	2 (3,22)

ron en múltiples territorios como miembros superiores, lecho pulmonar y diferentes territorios cerebrales. Cabe mencionar que en dos pacientes se documentó síndrome de Budd Chiari (SBC) como manifestación trombótica venosa. El SAF es una causa importante de este síndrome y es considerada la segunda causa no tumoral del mismo¹⁴. En ninguno de los pacientes con SBC se documentó un segundo estado trombofílico, lo cual ya ha sido reportado hasta el 33% de los pacientes con SBC¹⁵.

De las manifestaciones obstétricas encontradas, la pérdida fetal fue la más frecuente. La trombocitopenia fue la manifestación hematológica más frecuente encontrada en el 22,4% de los pacientes, lo cual es similar a estudios ya publicados (23,4%)¹⁶. En la mayoría de series publicadas, la trombocitopenia asociada a SAF es leve a moderada^{2,4,6,8}. En el grupo del hospital Saint Thomas (Londres-Inglaterra)¹⁶ solo el 17,6% de los pacientes tuvo trombocitopenia severa a diferencia de nuestros pacientes en los cuales esta complicación se observó en el 46,7% de los casos. Este fenómeno se puede explicar por el hecho de que nuestro grupo de pacientes tenían en su mayoría SAF asociado a LES. Uno de nuestros pacientes tenía trombocitopenia como única manifestación de SAF asociado a anticoagulante lúpico persistentemente positivo sin presencia de LES u otra enfermedad del tejido conectivo. Aunque este paciente no cumplía con los criterios de Sapporo, varios autores sugieren incluir como SAF a pacientes con anticoagulante lúpico y/o anticuerpos anticardiolipina si estos se acompañan de manifestaciones menores como trombocitopenia, corea, livedo reticularis y úlceras en los miembros inferiores. Algunas publicaciones han interpretado este fenómeno como un incremento en la activación plaquetaria en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos¹⁷. El síndrome de Evans se presentó en cuatro pacientes (dos hombres y dos mujeres). En tres de los pacientes el síndrome de Evans se presentó en el contexto de SAFS y solo uno como SAFP. La presentación de este síndrome se asoció a la presencia de anticuerpos anticardiolipina Ig M en los cuatro pacientes, lo cual ya se ha descrito en otros estudios¹⁸.

Las manifestaciones neurológicas del síndrome antifosfolípido son principalmente, pero no exclusivamente, asociadas a eventos oclusivos trombóticos¹⁹. La manifestación más frecuentemente encontrada fue la enfermedad cerebro-vascular. La corea, otra manifestación neurológica frecuentemente reportada²⁰, se encontró en el 8,1% de nuestros pacientes tanto en pacientes con SAFP como en pacientes con SAFS. En dos de los pacientes, ambos con SAFS a LES, la corea fue la manifestación inicial de la enfermedad. Tres pacientes presentaron mielitis transversa o mielopatía, siendo los tres pacientes con SAFS, lo cual ya ha sido reportado en

pacientes con LES y denominado por algunos autores como “esclerosis lupoide”²¹.

La presentación inmunológica encontrada fue similar a la reportada en otros estudios. Los anticuerpos antifosfolípidos más frecuentes fueron anticuerpos anticardiolipina (93,4% frente a 87,9%) y la presencia de anticoagulante lúpico se presentó en 50% frente a 53,6%⁸. De manera interesante nuestro grupo mostró mayor presencia de ANAS (70,4% frente a 59,7%), Anti DNA (41,5 frente a 29,2) Anti Ro/ SSA (31,3% frente a 14,0%) Anti La /SSB (27,1 frente a 5,7) Anti Smith (36,7 frente a 5,5%), lo cual es explicable por el número de pacientes de nuestro grupo con SAFS principalmente asociado a LES. En este estudio se encontraron diferencias en la presencia de ANAS anti DNA y anti Smith entre pacientes con SAFP y pacientes con SAFS. Estas diferencias ya han sido informadas en otros estudios^{8,9} y son producto de la presencia de pacientes con LES en el grupo de SAFS.

La mayoría de nuestro grupo estaba constituido por pacientes con SAFS (67,7%) principalmente asociado a LES (69%); sin embargo, dos de nuestros pacientes tenían otras enfermedades del tejido conectivo (artritis reumatoide y esclerosis sistémica), lo cual ha sido informado²². Esta distribución ha sido informada en otros estudios: en el grupo de Soltesz, el 65,7% de los pacientes presentaron SAFS dentro de los cuales 45,21% presentaban LES⁹. Sin embargo, el “Euro-Phospholipid project” halló que el SAFP era más común que el SAFS⁸. Esta diferencia puede ser consecuencia de la composición de la población de estudio con una alta prevalencia de LES.

Muchos estudios han mostrado diferencias entre los pacientes con síndrome antifosfolípido primario al compararlos con pacientes con síndrome antifosfolípido secundario⁷. La presencia de enfermedad autoinmune asociada ha sido considerada importante no sólo por el diagnóstico sino también por su papel en el enfoque terapéutico y pronóstico. Nosotros encontramos diferencia en las características generales de los pacientes con SAFP y SAFS en términos de edad al inicio de la enfermedad (35,25 frente a 27,21), edad al diagnóstico de la enfermedad (36,3 frente a 27,79) y distribución en el predominio del sexo femenino (relación 1:1.8 frente a 1:13). En términos clínicos, los pacientes con SAFP presentaron más pérdidas fetales que los pacientes con SAFS.

No encontramos diferencias en la presentación clínica en lo referente a livedo reticularis, trombocitopenia, como lo informó el “Euro-Phospholipid Project”⁷⁸ ni diferencias en la presencia de enfermedad cerebro-vascular como lo informó Soltesz⁹. No se encontró diferencia en la incidencia de trombosis arterial o venosa ni de trombocitopenia entre los pacientes con SAFP y pacientes con SAFS.

Se han descrito factores de riesgo para la ocurrencia de eventos trombóticos en pacientes con síndrome antifosfolípido²³. Nosotros encontramos recurrencia tanto arterial y venosa en pacientes con SAF. El 6,5% de los pacientes tuvieron recurrencia de trombosis arterial y el 22,6% recurrencia de trombosis venosa ($p < 0,05$). Esta complicación es similar a lo descrito por otros estudios. En nuestro estudio sólo encontramos la diabetes como factor de riesgo para eventos oclusivos de tipo arterial. No encontramos que otros factores de riesgo (hipertensión arterial, tabaquismo, uso de anticonceptivos orales o dislipidemia) afectaran la tasa de recurrencia para eventos trombóticos arteriales o venosos.

En conclusión, este estudio identificó la prevalencia y características principales en las manifestaciones clínicas y de laboratorio en pacientes con síndrome antifosfolípido tanto al inicio como durante la evolución de la enfermedad; esto evidencia la heterogeneidad del síndrome.

Demostramos que en nuestro medio los pacientes con SAFP se manifiestan y se diagnostican a mayor edad que los pacientes con SAFS y tienen mayor riesgo de sufrir pérdidas fetales recurrentes; mientras que el grupo de SAFS tiene una mayor representación del sexo femenino.

Los pacientes con historia de trombosis venosa tienen mayor riesgo de recurrencia que aquellos que han sufrido trombosis arterial.

Entre los factores de riesgo tradicionales para trombosis, sólo se encontró asociación entre diabetes mellitus y trombosis arterial.

Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento al Hospital Pablo Tobón Uribe y su grupo de registro hospitalario.

Referencias

1. Lockshin MD. Antiphospholipid antibody syndrome. *Rheuma Dis Clin North Am* 1994; 20: 45-60.
2. Asherson RA, Kamastha MA, Ordi-Ros J. The “primary” antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)* 1989; 68: 366-372.
3. Asherson RA, Cervera R. “Primary”, secondary and other variants of the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1994; 3: 293 -298.
4. Hughes GRV. The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet* 1993; 342: 341-344.
5. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 508-512.
6. Alarcón-Segovia D, Delezé M, Oria CV, Sánchez-Guerrero J, Gomez-Pacheco L, Cabiedes J, et al. Antiphospholipid antibodies syndrome in systemic lupus erythematosus: a prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 1989; 68: 353-365.
7. Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Font, Cervera R, Lopez-Soto A, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European multicenter study of 131 patients. *Am J Med* 1994; 96: 3-9.
8. Cervera R, Jean Charles P, Font J, Khamashta M, Shoenfeld Y, Camps M, et al. Antiphospholipid syndrome. Clinical and Immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 4: 1019-1027.
9. Soltesz P, Veres K, Lakos G, Muszbeck L, Szegedi G. Evaluation of clinical and Laboratory features of antiphospholipid syndrome: a retrospective study of 637 patients. *Lupus* 2003; 12: 302-307.
10. Wilson WA, Gharavi AE, Koite T, Lockshin MD, Branch DW, Piette J-C, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309-1311.
11. The Antiphospholipid Antibodies in the Stroke Study Group. Clinical and Laboratory findings in patients with antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia. *Stroke* 1990; 21: 1268-1273.
12. Font J, et al. The “primary” antiphospholipid syndrome: Antiphospholipid antibody pattern and clinical features of a series of 23 patients. *Autoimmunity* 1991; 9: 69-75.
13. Levine J, Branch W, Rauch J. The Antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 752-763.
14. Pelletier S, Landi B, Piette JC, Ekert P, Coutellier A, Desmoulin C, Fadlallah JP, Herson S, Valla D. Antiphospholipid syndrome as the second cause of non-tumorous Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 1994; 21: 76-80.
15. Denninger MH, Chait Y, Casadevall N, Hillaire S, Guillin MC, Bezeaud A, Erlinger S, Briere J, Valla D. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: The role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000; 31: 587-591.
16. Cuadrado M, Mujic F, Muñoz E, Munther A, Khamashta M, Hughes GRV. Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 194-196.
17. Martinuzzo ME, Macluof J, Carreras LO, Levi-Toledano S. Antiphospholipid antibodies enhance thrombin-induced platelet activation and thromboxane formation. *Thromb Haemost* 1993; 70: 667-671.

18. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Systemic lupus erythematosus: Clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine* 1993; 72: 113-124.
19. Tanne D, Hassin-Baer S Neurologic manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Current Rheumatology Reports* 2001; 3: 286-292.
20. Cervera R Asherson RA, Font J, et al. Chorea in the antiphospholipid syndrome: clinical, radiologic, and immunologic characteristics of 50 patients from our clinics and the recent literature. *Medicine* 1997; 76: 203-212.
21. Kovacs B, Lafferty TL, Brent LH, et al. Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: analysis of 14 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 120-124.
22. Ambrozic, Bozic B, Hojnik M, Kveder T. Antiphospholipid antibodies and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 85-96.
23. Krnic-Barrie S, O'Connor CR, Looney SW, Pierangeli SS, Harris EN. A retrospective review of 61 patients with antiphospholipid syndrome. *Arch Inter Med* 1997;157: 2101-2108.