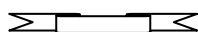




Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Estudio descriptivo de pacientes con anticuerpos antifosfolípidos en una unidad de enfermedades autoinmunes de Medicina Interna



Analysis of antiphospholipid antibodies in an autoimmunity disease department of Internal Medicine

Autora:

Ana Sarrato Sancho

Directora:

Adela Marín Ballvé

Facultad de Medicina / Universidad de Zaragoza

2016

ÍNDICE

RESUMEN	3
<i>Palabras clave:</i>	3
ABSTRACT	4
<i>Key words:</i>	4
INTRODUCCIÓN	5
1. Anticuerpos antifosfolípido	5
2. Síndrome Antifosfolípido (SAF)	8
OBJETIVOS	15
1. Objetivo principal	15
2. Objetivos secundarios	15
MATERIAL Y MÉTODOS	16
1. Diseño	16
2. Población de estudio y muestra	16
3. Variables	16
4. Categorías de Asociación	17
5. Relación con otras enfermedades autoinmunes	18
6. Análisis estadístico	18
RESULTADOS	19
1. RESULTADOS DE LA MUESTRA GENERAL	19
1.1 Edad, sexo y edad al diagnóstico	19
1.2. Factores de riesgo cardiovascular (FRCV)	20
1.3. Anticuerpos antifosfolípidos	20
1.4. Clínica trombotica y obstétrica	20
1.5. Clínica extradiagnóstica	20
2. RESULTADOS POR CATEGORÍAS DE ASOCIACIÓN DE AAF	21
2.1. Descriptiva de las categorías de asociación.	21
2.2. Descriptiva comparativa de las categorías de asociación	21
3. RESULTADOS RESPECTO DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES. SAF PRIMARIO Y SAF SECUNDARIO.	25
3. 1. Estudio comparativo entre SAF primario y SAF secundario	25
4. RESULTADOS RESPECTO A SAF BIOLÓGICO	25
4.1 Edad, sexo y edad al diagnóstico	25

4.2. Factores de riesgo cardiovascular (FRCV)	26
4.3. Anticuerpos antifosfolípido	26
4.4 Estudio comparativo entre SAF biológico y SAF.....	27
DISCUSIÓN.....	28
LIMITACIONES	31
CONCLUSIONES	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33

RESUMEN

Introducción. Los anticuerpos antifosfolípido son un grupo heterogéneo de autoanticuerpos relacionados con trastornos de la coagulación. Los más estudiados el Anticoagulante Lúpico, los anticuerpos anticardiolipina IgG e IgM y los anticuerpos anti β 2glicoproteína I, todos ellos se incluyen en los criterios diagnósticos del Síndrome Antifosfolípido que se define como un trastorno de origen autoinmune caracterizado clínicamente por la presencia de eventos trombóticos (arteriales o venosos) y/o morbilidad obstétrica y analíticamente por la presencia de anticuerpos antifosfolípido.

Material y métodos. Se realizó un estudio descriptivo, monocéntrico y transversal en una población de estudio de 313 pacientes en seguimiento en una consulta de enfermedades autoinmunes de Medicina Interna del HCU Lozano Blesa de Zaragoza. La muestra se compuso de 80 pacientes que cumplían criterios inmunológicos de Sydney. Las variables analizadas fueron demográficas, factores de riesgo cardiovascular, clínicas e inmunológicas. Para el análisis comparativo se propusieron distintas categorías de asociación de anticuerpos, basadas en aquellas propuestas en los criterios de Sydney. También se definió el término SAF biológico.

Resultados. De los 80 pacientes estudiados, 61 eran mujeres (76,3%). La edad fue de 57,2 años (SD 15,25), con un rango entre 18 y 83 años. El anticoagulante lúpico fue positivo en 73 pacientes (91,3%), los anticuerpos anticardiolipina se dieron en 51 pacientes (63,75%) y los anticuerpos anti β 2GPI en 25 pacientes (32,9%). Un 26% de los pacientes presentó triple positividad. 18 pacientes presentaron SAF primario (22,5%) y 28 presentaron SAF secundario (35%). Un total de 34 pacientes presentaron SAF biológico (42,5%).

Los episodios trombóticos se dieron en 38 pacientes (47,5%), predominando las trombosis venosas (23,8%) y los accidentes cerebrovasculares (20%). Los eventos obstétricos se dieron en 9 pacientes (14,8%). La clínica extradiagnóstica más prevalente fueron las alteraciones conductuales (40%) y la patología migrañosa (36,3%).

Conclusiones. La triple positividad se asoció con un mayor número de eventos trombóticos, la cual es la asociación menos frecuente en el SAF biológico.

Palabras clave:

anticuerpos antifosfolípido, síndrome antifosfolípido, síndrome antifosfolípido obstétrico, trombofilia adquirida, anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos anti β 2glicoproteína I.

ABSTRACT

Introduction. Antiphospholipid antibodies are a heterogeneous group of autoantibodies related to bleeding disorders. The main groups are lupus anticoagulant, IgG and IgM anticardiolipin antibodies, and anti- β 2 glycoprotein-I antibodies. They are some of the antiphospholipid syndrome criteria, which is an autoimmune disease characterized clinically by vascular thrombosis and pregnancy loss, and analytically by the antiphospholipid antibodies positivity.

Methods. We describe a cohort of 80 patients with immunological criteria of SAF followed by a consultation about autoimmune disease in the HCU Lozano Blesa, Zaragoza. A data base to register and analyze the demographic variables, cardiovascular risks and clinical and immunological manifestations was developed.

Results. 80 patients were evaluated, 61 patients were women (76,3%). The mean age was 57,5 years. Primary SAF was found in 18 patients (22,5%) and secondary SAF in 28 patients (35%). Biological SAF appeared in 34 patients (42,5%). Lupus anticoagulant were positive in 73 patients (91,3%), anticardiolipin antibodies in 51 (63,75%) patients and anti- β 2 glycoprotein-I antibodies were present in 25 patients (32,9%). Triple positivity was seen in 21 patients (26%).

Thrombotic events appeared in 38 patients (47,5%). The most common events were deep vein thromboses (23,8%) and strokes (20%). Obstetric events appeared in 9 (14,8%) patients. Most common extradiagnostical manifestations were behavioral disorders (40%) and migraine (36,3%).

Conclusions. Triple positivity was associated with highest number of thrombotic events, which is the least frequent association in the biological SAF.

Key words:

antiphospholipid antibody, antiphospholipid syndrome, obstetric antiphospholipid syndrome, acquired thrombophilia, lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, anti- β 2 glycoprotein-I antibodies

INTRODUCCIÓN

1. Anticuerpos antifosfolípido

Definición

Los anticuerpos antifosfolípido son un grupo heterogéneo de autoanticuerpos que tienen como antígenos diana diferentes tipos de fosfolípidos y proteínas de unión a fosfolípidos involucradas con la regulación de la coagulación. Estos anticuerpos antifosfolípido se unen a las plaquetas y a las células endoteliales, en un proceso mediado por la β 2glicoproteína I, las activan e inducen un estado procoagulante. Los complejos que forman inactivan los anticoagulantes naturales, como la proteína C; y activan la cascada de la coagulación hacia la trombosis, a la vez que activan el complemento e inhiben la diferenciación del sincitiotrofoblasto.^{1 2}

Prevalencia

Los anticuerpos antifosfolípido (AAF) aparecen en 1 a 5% de la población general. Su prevalencia aumenta con la edad. El 33% de los sujetos con lupus eritematoso sistémico (LES) presentan estos anticuerpos, y en otras enfermedades autoinmunes como el síndrome de Sjögren, la dermatomiositis o la artritis reumatoide su prevalencia varía de 6 a 15%.¹

Historia

Los primeros anticuerpos antifosfolípido se describieron en 1906 en un estudio realizado por Wasserman en pacientes portadores de sífilis³ aunque no fue hasta 1941 cuando Pangorn demostró que esas reaginas utilizadas en los ensayos de fijación del complemento para la sífilis eran un fosfolípido aniónico que se renombró como cardiolipina, puesto que se aislaba en el músculo cardíaco bovino.²

En 1952, Moore y Mohr describieron un grupo de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) que presentaban resultados falsamente positivos persistentes en la prueba de VDRL para la sífilis, lo que apoya que muchos falsos positivos estaban asociados a enfermedades autoinmunes independientes de la sífilis.² En ese mismo año, Conley y Hartmann describieron dos pacientes con LES que presentaban un inhibidor de la coagulación en el suero. Este anticoagulante descrito inhibía la coagulación in vitro, sin embargo no tenía acción individual sobre un factor de la coagulación específico³, y se relacionaba en mayor medida con la trombosis que con los episodios hemorrágicos. En 1963 se estableció la relación

entre este nuevo anticoagulante descrito en pacientes con LES y la trombosis, aunque no fue hasta 1972 cuando se definió el término Anticoagulante Lúpico (AL) por los investigadores Feinstein y Rapaport, quienes lo definían como un “fosfolípido inhibidor directo de la cascada de la coagulación”, identificado en la fracción gamma globulina del suero de los pacientes.²

En 1983 se realizó un inmunoensayo que detectaba los anticuerpos anticardiolipina (aCL) y en 1985 se llevó a cabo el primer test ELISA cuantitativo. Con la utilización de este test se relacionaron unos niveles elevados de anticuerpos anticardiolipinas con una elevada incidencia de episodios trombóticos así como complicaciones en el embarazo en un grupo de pacientes, lo que se describió como síndrome anticardiolipinas o síndrome antifosfolípido (SAF).

Durante esta misma época (1982/1983) fue cuando el doctor Graham R.V. Hughes del Hospital St. Thomas presentó un caso en la British Society of Rheumatology de una paciente de 16 años de edad con serología permanentemente negativa para LES que sin embargo, presentaba títulos positivos de anticuerpos anticardiolipina y cumplía los criterios que definían a este nuevo síndrome. Al año siguiente, Hughes publicó un artículo sobre un grupo de pacientes con episodios de trombosis (arterial y venosa), abortos de repetición, anticoagulante lúpico y lupus.⁴ Debido a la descripción que hizo del síndrome, éste también recibe el nombre de Síndrome de Hughes.

Más recientemente, en la década de los 90, se ha descubierto que algunos anticuerpos anticardiolipina necesitan la presencia de β 2glicoproteína I (proteína ligadora de fosfolípidos) para poder unirse a la cardiolipina, por lo que la β 2glicoproteína I sería un cofactor.²

Tipos de anticuerpos antifosfolípido

Los grupos más comunes y estudiados de anticuerpos antifosfolípidos, así como aquellos que componen los criterios diagnósticos de laboratorio del Síndrome Antifosfolípido son el Anticoagulante lúpico (AL), los anticuerpos anticardiolipina (aCL) en sus formas IgG e IgM y los anticuerpos anti β 2glicoproteína I (a β 2GPI). El primero interfiere en la cascada de la coagulación, mientras que los otros dos tipos actúan en las células endoteliales, plaquetas y células del trofoblasto.

Otros tipos de anticuerpos asociados al SAF que no se incluyen en los criterios diagnósticos son los anticuerpos aCL IgA, los anticuerpos anti β 2glicoproteína I IgA, los anticuerpos antifosfatidil-serina, los anticuerpos antifosfatidil-etanolaina, los anticuerpos específicos contra la protrombina y los anticuerpos del complejo de la fosfatidilserina-protrombina.²

Anticoagulante Lúpico (AL)

El anticoagulante lúpico es “un conjunto de anticuerpos que “in vitro” inhiben la reacción procoagulante dependiente de fosfolípidos en ausencia de la inhibición de un factor de la coagulación específico”.⁵ Estos anticuerpos elongan los tiempos de coagulación siguientes: el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT), el tiempo de coagulación con caolín (KCT) y la prueba con veneno diluido de serpiente de Russell (dRVVT) ¹

Criterios diagnósticos

Seguendo las guías de 1991 del Comité Científico y de Estandarización del Anticoagulante Lúpico/anticuerpos antifosfolípido de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia hay 4 pasos a seguir para la determinación positiva de estos anticuerpos:

1. Prolongación de una prueba de coagulación dependiente de fosfolípidos. Esta prueba puede ser el tiempo del veneno de víbora Russell diluido (dRVVT), el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT/ Silica) o el tiempo de protrombina (dPT).
2. No corrección de la prolongación del tiempo de coagulación en las pruebas de cribaje al añadirle plasma pobre en plaquetas.
3. Acortamiento o corrección de la prolongación del tiempo de coagulación en las pruebas de cribaje al añadir fosfolípidos.
4. Exclusión de otras coagulopatías. ^{5 6}

El tratamiento anticoagulante interfiere con las pruebas coagulométricas de determinación del AL, por lo que es conveniente empezar cualquier tratamiento antitrombótico después de la determinación de los anticuerpos en el laboratorio.⁶ Concretamente, los fármacos antagonistas de la vitamina K prolongan el tiempo de trombina y disminuyen los niveles del factor II, VII, IX y X, lo que altera el test dRVVT en gran medida, y en mucha menor medida el aPTT (Silica) por lo que en estos pacientes será recomendable la determinación del AL mediante el test Silica y no el dRVVT. ⁵

El anticoagulante lúpico es el predictor de trombosis más potente.

Valores de referencia AL ⁷	
Negativo	< 1.2 Ratio S/C
Positivo débil	1.2 – 1.5 Ratio S/C
Positivo moderado	1.5 – 2.0 Ratio S/C
Positivo fuerte	>2.0 Ratio S/C

Tabla 1. Valores de referencia de anticoagulante lúpico

Anticuerpos anticardiolipina (aCL) IgG e IgM

Los aCL se detectan mediante la técnica ELISA, un test en el que se emplea la cardiolipina como antígeno para la determinación.⁵ La cardiolipina es un fosfolípido con carga negativa¹ que se fija a los pocillos de la placa en la etapa de adhesión a la superficie (coating). Los aCL de la muestra se fijan en la cardiolipina adherida y luego se detectan con un anticuerpo antiIg marcado con un cromógeno.⁵

Algunos tipos de aCL dependen de la β 2GPI como cofactor plasmático, pues realmente no reconocen la cardiolipina, sino un neoepítipo que expresa la β 2GPI tras sufrir un cambio conformacional y una dimerización al unirse a la cardiolipina.

No hay una estandarización clara de los test de detección de aCL y el resultado depende en gran parte del técnico y del laboratorio que realiza el test.⁵ Para realizar este estudio tomamos los siguientes valores de referencia:

Valores de referencia aCL ⁷	
Negativo	<10 U/mL IgG o IgM
Positivo débil	10-40 U/mL IgG o IgM
Positivo moderado	40-80 U/mL IgG o IgM
Positivo fuerte	>80 U/mL IgG o IgM

Tabla 2. Valores de referencia de los anticuerpos anticardiolipina

Anticuerpos contra β 2GPI (anti- β 2GPI)

La β 2GPI es una proteína de control del sistema del complemento y se considera inhibidor de la coagulación. Los anticuerpos anti β 2GPI son un grupo heterogéneo que tiene como dianas diferentes dominios de esta proteína. Según han determinado diversos estudios, el subtipo Ac anti β 2GPI contra el dominio I es el que mayor valor predictivo tiene para el desarrollo de trombosis y pérdidas fetales. La determinación de los anticuerpos anti β 2GPI se lleva a cabo mediante la técnica ELISA y constituye un test de elevada especificidad para el SAF.⁵ La positividad de los β 2GPI se establece con valores iguales o mayores de 20 U/mL.

2. Síndrome Antifosfolípido (SAF)

El Síndrome Antifosfolípido (SAF) es un trastorno de origen autoinmune caracterizado clínicamente por la presencia de eventos trombóticos (arteriales o venosos) y/o morbilidad

obstétrica y analíticamente por la presencia de anticuerpos antifosfolípido.^{5 8} Se considera que el SAF es la trombofilia adquirida más frecuente.⁶

Es importante sospechar un posible SAF y por tanto realizar la determinación de AAF en pacientes con:

- Enfermedades Autoinmunes
- Enfermedad TromboEmbólica Venosa (ETEV) idiopática, recurrente o de localización atípica (axilar, cerebral, retina, porta, mesentérica)
- Tromboflebitis superficial recurrente en ausencia de neoplasia
- Complicaciones vasculares gestacionales (aborto, pérdida fetal tardía, preeclampsia, bajo peso) ⁶

En todos los pacientes con sospecha de SAF es necesario realizar una historia clínica y exploración física haciendo hincapié en posibles antecedentes trombóticos, obstétricos y otras manifestaciones sugestivas de SAF u otra patología autoinmune (principalmente LES).

Como pruebas complementarias son de realización obligatoria un estudio analítico básico (VSG, hemograma, bioquímica, coagulación y estudio básico de orina), un estudio inmunológico básico (ANA, antiDNA, FR y cuantificación de las fracciones C3, C4 y CH50, así como los anticuerpos antiENA (Sm, RNP, Ro, La) para valorar otras enfermedades autoinmunes asociadas), la determinación de los AAF, un estudio de trombofilia para descartar la coexistencia de otros factores (deficiencias de proteínas C y S y antitrombina III, mutación del gen de la protrombina, factor V Leiden...), una radiografía simple postero-anterior y perfil de tórax y un electrocardiograma.⁶

En dependencia de la clínica del paciente y el órgano afecta se realizan otras exploraciones complementarias como la ecografía-Doppler o flebografía convencional, una gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión o TC helicoidal si sospecha de TEP, TC o RM cerebral si sospecha afectación neurológica, etc.

Tras la confirmación diagnóstica está indicada la realización de una ecocardiografía de forma rutinaria para descartar lesiones valvulares debido a su mayor prevalencia en pacientes con AAF.⁶

Criterios diagnósticos de SAF

En el año 1999 se establecieron los criterios de clasificación del SAF de Sapporo, que fueron posteriormente modificados en el año 2006 (Criterios de Sydney). Según estos últimos, se clasifica a un paciente como SAF si cumple al menos un criterio clínico y un criterio analítico.

Criterios de Sydney (2006)

CRITERIOS CLÍNICOS	<ul style="list-style-type: none">• Trombosis arterial o venosa o de pequeño vaso, con evidencia radiológica o histológica de la misma. La trombosis superficial no se incluye como criterio.• Complicaciones obstétricas:<ul style="list-style-type: none">A. presencia inexplicada de una muerte fetal > semana 10 de un feto morfológicamente normal, oB. uno o más nacimientos prematuros antes de la semana 34 debido a eclampsia, preeclampsia o insuficiencia placentaria, oC. 3 o más abortos precoces (< semana 10) no explicados por anomalías cromosómicas maternas o paternas o causas maternas hormonales o anatómicas.
CRITERIOS ANALÍTICOS	<ul style="list-style-type: none">• Presencia de AAF, determinados en 2 o más ocasiones con 12 o más semanas de diferencia, de:<ul style="list-style-type: none">- Anticuerpos anticardiolipina IgG/IgM a títulos moderados/altos (>40) GPL o MPL o >P99) que considere el laboratorio.- Anticuerpos antiβ2glicoproteína IgG/IgM a un título mayor del P99 para el laboratorio, testado según los procedimientos recomendados.- Actividad anticoagulante lúpico detectada según lo establecido en las guías.

Tabla 3. Criterios de Sydney 2006 ⁵

La determinación de los anticuerpos antifosfolípido (AAF) para el diagnóstico de un SAF deberá realizarse en al menos dos ocasiones, en pruebas separadas distanciadas en el tiempo en más de 12 semanas. ⁶

No obstante, aparte de las manifestaciones clínicas incluidas en los criterios de Sydney, no hay que olvidar otra serie de cuadros clínicos vinculados al síndrome (non-criteria manifestations) como son la trombocitopenia, las lesiones valvulares cardíacas, manifestaciones neurológicas (migraña, epilepsia, mielopatía, etc), cuadros cutáneos (lívido reticularis, úlceras cutáneas, atrofia blanca, etc)⁵

El Síndrome Antifosfolípido puede darse de varias formas distintas, siendo una de ellas la forma aislada, también denominada SAF primario (presente en más del 50% de los pacientes); o bien la forma asociada (SAF secundario) a distintas patologías autoinmunes. Otra forma especial de SAF es el SAF Obstétrico, en la cual la clínica consiste principalmente en las complicaciones obstétricas descritas en los criterios diagnósticos de Sydney, pudiendo no presentarse en ningún momento clínica de trombosis. Por último, existe una forma aguda y grave, el SAF catastrófico, que produce una microangiopatía trombótica masiva e insuficiencia multiorgánica.³

SAF primario

El SAF primario podría definirse como la forma pura de presentación de este síndrome, pues los pacientes afectados de SAF primario cumplen criterios diagnósticos tanto clínicos como analíticos de síndrome, y no padecen ninguna otra patología autoinmune.

Criterios de exclusión de SAF primario
<i>Eritema malar</i>
<i>Lupus discoide</i>
<i>Úlceras orofaríngeas</i>
<i>Artritis franca</i>
<i>Pleuritis</i>
<i>Pericarditis</i>
<i>Proteinuria persistente >500mg/día debida a GNF mediada por IC</i>
<i>Linfopenia <1000/mm³</i>
<i>Anticuerpos anti-DNA y/o anti-ENA</i>
<i>Anticuerpos antinucleares >1/320</i>
<i>Tratamiento farmacológico inductor de anticuerpos antifosfolípido</i>

Tabla 4. Criterios de exclusión de SAF primario⁹ GNF: glomerulonefritis, IC: inmunocomplejos

Los criterios de exclusión de SAF primario coinciden con criterios diagnósticos de LES, pues es con esta enfermedad autoinmune con la que más se asocia el SAF. De hecho, los pacientes

diagnosticados de SAF primario, sobre todo aquellos con alguno de los criterios de sospecha de lupus, deben ser sometidos a un seguimiento estricto, ya que se ha descrito la evolución de SAF primario a LES tras un periodo de seguimiento incluso superior a 10 años.

SAF secundario o asociado

El SAF asociado es la presentación clínica y analítica de SAF en pacientes afectados de otras patologías autoinmunes como son el Lupus Eritematoso Sistémico, el Síndrome de Sjögren, la dermatomiositis, la esclerodermia, los diferentes tipos de vasculitis... . Se estima que la descripción de SAF en pacientes con LES es de alrededor del 30%, lo que supone la asociación más fuerte de las patologías autoinmunes.⁶

SAF obstétrico

Aunque el SAF obstétrico es la variante clínica que presenta una o varias de las complicaciones obstétricas definidas en los criterios de Sydney junto con una positividad de anticuerpos antifosfolípido, pueden darse otros escenarios clínicos tales como:

- Paciente con AAF persistentes pero sin criterios clínicos de SAF.
- Paciente con AAF pero con criterios clínicos o de laboratorio que no cumplen con los criterios diagnósticos de SAF (uno o dos abortos previos, trombosis dudosa o no confirmada, AAF a títulos bajos)
- Paciente con SAF

Según estos escenarios se decide el tratamiento de la paciente que tenga deseo gestacional.⁶

La fisiopatología de este síndrome se explica por un estado protrombótico que induce trombosis en los vasos placentarios, junto con un daño inflamatorio debido a la activación del complemento y a una alteración funcional del trofoblasto provocada en gran parte por los anticuerpos anti β 2GPI que inhiben la maduración, la secreción de GCH y la invasividad.^{2 10}

El riesgo de trombosis arterial durante la gestación aumenta entre tres y cuatro veces, y el riesgo de tromboembolismo venoso entre cuatro y cinco veces. A su vez, durante el postparto el riesgo de enfermedad trombótica aumenta hasta 20 veces.

El tratamiento durante la gestación puede realizarse con aspirina (AAS) 100mg/día en situaciones de bajo riesgo, o bien combinar esta con heparina de bajo peso molecular (HBPM)

a dosis profilácticas en situaciones de riesgo medio o bien a dosis anticoagulantes en situaciones de alto riesgo.⁶

SAF catastrófico

El SAF catastrófico es una forma aguda y grave, de presentación rara, que supone una insuficiencia multiorgánica brusca, que aparece en un periodo corto de tiempo y presenta una mortalidad del 50%. Por ello es importante tenerlo presente como sospecha clínica, según sus criterios clasificatorios (Tabla 5). Esta disfunción suele estar precedida por algún evento desencadenante, generalmente infecciones (seguidas de cirugías, traumas, neoplasias, complicaciones obstétricas, anticonceptivos orales, exacerbaciones del lupus y otras).

El tratamiento del SAF catastrófico se decide según la gravedad de la situación del paciente (peligro vital o no) y es una combinación de anticoagulantes, esteroides y plasmaféresis o inmunoglobulinas intravenosas.

Criterios clasificatorios del SAF catastrófico
<ol style="list-style-type: none"> 1. Evidencia clínica de alteración de tres o más órganos, sistemas o tejidos 2. Desarrollo de las manifestaciones simultáneamente o en menos de una semana 3. Confirmación anatomopatológica de la oclusión de los vasos de pequeño calibre en, al menos, un órgano 4. Confirmación analítica de la presencia de AAF
SAF catastrófico definitivo: Los cuatro criterios
SAF catastrófico probable: Los cuatro criterios, excepto afectación de sólo dos órganos, sistemas o tejidos Los cuatro criterios, excepto la confirmación en una segunda determinación de la presencia de los AAF al menos 12 semanas después, debido a muerte prematura del paciente Criterios 1, 2 y 4 Criterios 1, 3 y 4, y el desarrollo de la tercera trombosis después de la primera semana, pero antes de un mes, pese a anticoagulación

Tabla 5. Criterios diagnósticos del SAF catastrófico

El SAF catastrófico que se da durante el embarazo supone el 6% de todos los casos de SAF catastróficos registrados, la mitad se produce durante el puerperio y la otra mitad durante el segundo y tercer trimestre de embarazo. La estrategia terapéutica a llevar a cabo requiere la finalización de la gestación tras asegurar la madurez pulmonar fetal y a su vez, el tratamiento común del SAF catastrófico.

Tratamiento

Medidas generales

Los pacientes con SAF tienen un riesgo trombótico añadido al riesgo de la población general, que se identifica con los factores de riesgo vascular. Por ello, es necesario realizar un buen

control de los factores de riesgo vascular añadidos en todo paciente con AAF (tabaquismo, HTA, dislipemia, anticoncepción oral y obesidad) y de las situaciones que impliquen inmovilización.⁵

Tromboprofilaxis primaria

La tromboprofilaxis primaria se realiza en aquellos pacientes con AAF que no han sufrido trombosis. En el caso de pacientes portadores asintomáticos de AAF (sin antecedentes de trombosis ni complicaciones obstétricas), como tromboprofilaxis primaria puede ser suficiente el control de los factores de riesgo vascular, y se añadirá AAS 100mg/día en caso de aparición de algún factor de riesgo cardiovascular.

En el caso de pacientes con LES y SAF, o bien SAF obstétrico sin antecedentes de trombosis, el tratamiento profiláctico se realiza, habitualmente, con AAS a dosis de 100mg/día. Además, en pacientes con SAF asociado a LES, el tratamiento con hidroxicloroquina también puede tener un efecto protector de las trombosis.⁶

Tratamiento agudo

El tratamiento de un evento trombotico en un paciente con SAF es el tratamiento estándar de un cuadro de trombosis. Consiste en una primera anticoagulación con heparina (en perfusión o en bolo), seguida y complementada con anticoagulación oral. Al comenzar la segunda es necesario un control mantenido del INR, y cuando éste se normaliza (valores entre 2 y 3) se puede suspender el tratamiento con heparina.

Tromboprofilaxis secundaria

En un paciente con SAF, el riesgo de retrombosis es extraordinariamente elevado tras un episodio trombotico. Por ello, en estos pacientes debe efectuarse de forma indefinida una profilaxis secundaria de nuevas trombosis mediante anticoagulación.⁵

Esta profilaxis consiste en una anticoagulación sostenida, generalmente con Acenocumarol, controlando los valores del INR.

Si se producen fenómenos de retrombosis a pesar del tratamiento se deben seguir una serie de pasos: en primer lugar asegurarse de que el rango del INR sea el correcto. Si es efectivo se puede intentar aumentar el rango del INR de control a 2,5-3,5. Si a pesar de ello presenta recurrencias, se añade AAS 100mg/día.

Otra alternativa es añadir al tratamiento anticoagulante, hidroxicloroquina.⁶

OBJETIVOS

1. Objetivo principal

El objetivo principal de este estudio transversal es describir a una cohorte de pacientes seguidos en una unidad de enfermedades autoinmunes que presentan valores positivos (medios/altos) de anticuerpos antifosfolípido.

2. Objetivos secundarios

- Realizar una clasificación de los pacientes en función de los anticuerpos antifosfolípidos positivos que presenten, definiendo unas categorías de asociación basadas en las categorías de Sydney, y la descripción y comparación de aquellas más relevantes.
- Análisis de la presencia de AAF en distintas enfermedades autoinmunes. Descripción y comparación de SAF primario y SAF secundario.
- Definición de SAF biológico, descripción y comparación con SAF.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño

Estudio descriptivo, monocéntrico y transversal.

2. Población de estudio y muestra

La muestra del estudio se extrajo de las historias clínicas electrónicas (HCE) de una población de estudio de 313 pacientes en seguimiento en la consulta de enfermedades autoinmunes del servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza. El periodo de recogida se extendió desde febrero de 2016 hasta mayo de 2016.

La muestra se compuso de aquellos pacientes con dos determinaciones positivas de anticuerpos antifosfolípido: anticoagulante lúpico (AL), anticardiolipina (subtipos IgG e IgM) y anticuerpos anti β 2GPI (IgG); separadas por un mínimo de 12 semanas.

Los valores de positividad, para los distintos anticuerpos antifosfolípido tomados como referencia para este estudio fueron los establecidos por el laboratorio de Hematología e Inmunología del HCU Lozano Blesa, que se expresan en la siguiente tabla:

AL <i>Ratio Russell (S/C)</i>	aCL (<i>U/mL</i>)	anti β 2GPI (<i>U/mL</i>)
Valores medios >1,2 <2	Positividad débil >10 <40	Positividad débil >10 <40
Valores altos >2	Valores medios >40 <80	Valores medios >40 <80
	Valores altos >80	Valores altos >80

Tabla 6. Valores diagnósticos de los AFF establecidos por el laboratorio de Hematología e Inmunología de HCU Lozano Blesa de Zaragoza.

3. Variables

Las distintas variables evaluadas en el estudio fueron:

1. Epidemiológicas (sexo y edad, y edad al diagnóstico)
2. Inmunológicas: se tomaron las determinaciones de los distintos anticuerpos antifosfolípido, seleccionando para el estudio los valores más altos registrados en la HCE. Los valores recogidos fueron aquellos obtenidos de los tests de Silica y del veneno de víbora de Russell para el anticoagulante lúpico; y de la técnica ELISA para tanto los

subtipos IgM e IgG de los anticuerpos anticardiolipina como los anticuerpos antiβ2glipoproteína I (Ig G).

3. Clínicas:

a. Factores de Riesgo Cardiovascular (FRCV): tabaco, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia y otras trombofilias.

b. Clínica trombótica y obstétrica (clínica diagnóstica de los criterios de Sydney): es decir eventos trombóticos arteriales y venosos (accidente cerebrovascular (ACV), infarto agudo de miocardio (IAM) o trombosis venosas y tromboembolismo pulmonar (TEP)), y/o la presencia de eventos obstétricos, tanto el número de abortos de menos de 10 semanas de embarazo (<10S), las pérdidas fetales de más de 10 semanas de embarazo (>10S) y los nacimientos prematuros.

c. Situaciones clínicas diferentes de las de los criterios de Sydney, que llamaremos extradiagnósticas, como deterioro cognitivo, alteraciones conductuales (ansiedad, depresión), migrañas (cefaleas), valvulopatía, insuficiencia renal, livedo reticularis y las úlceras en extremidades.

d. Coexistencia con otras enfermedades autoinmunes (LES, Síndrome de Sjögren (Sjögren), Dermatomiositis/polimiositis (DM/PM), Esclerodermia (SCL) y Vasculitis (Vasc)

4. Categorías de Asociación

Para el análisis de las distintos grupos de pacientes según sus asociaciones con anticuerpos antifosfolípido posibles, se realizó una clasificación por categorías según los criterios de Sydney (I, IIA, IIB y IIC). El grupo I se desglosó en subcategorías (IA, IB, IC y ID) para un análisis más exhaustivo de cada una de las asociaciones de dos o más tipos de anticuerpos.

Categoría I	IA: asociación de AL y aCL (IgG y/o IgM)
	IB: asociación de AL y antiβ2GPI
	IC: asociación de aCL (IgG y/o IgM) y antiβ2GPI
	ID: combinación de los tres tipos de AAF
Categoría II	IIA: AL positivo aisladamente
	IIB: aCL positivo aisladamente
	IIC: antiβ2GPI positivo aisladamente

Tabla 7. Categorías de asociación de AAF basadas en categorías de Sydney.

Los grupos IB, IC y IIC se omitieron y no se realizó ni análisis descriptivo ni comparativo, de los mismos, pues se componían de muestras con un número muy reducido de pacientes (n=2, n=1 y n=1 respectivamente) y no podrían concluir resultados relevantes para este estudio.

5. Relación con otras enfermedades autoinmunes

Se definieron los grupos de SAF primario (SAF 1º) y SAF secundario o asociado (SAF 2º) para su posterior comparación. También se definió un nuevo grupo como SAF Biológico (SAF biol) que componían aquellos pacientes con positividad para AAF pero que nunca habían presentado clínica.

6. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 21.00. Los datos se compararon mediante la utilización de Chi-Cuadrado y T de Student. Para la comparación de las variables cuantitativas que no seguían la normalidad se utilizó el test no paramétrico de U de Mann-Whitney. La significación estadística se estableció en $p < 0,05$ para los test anteriores.

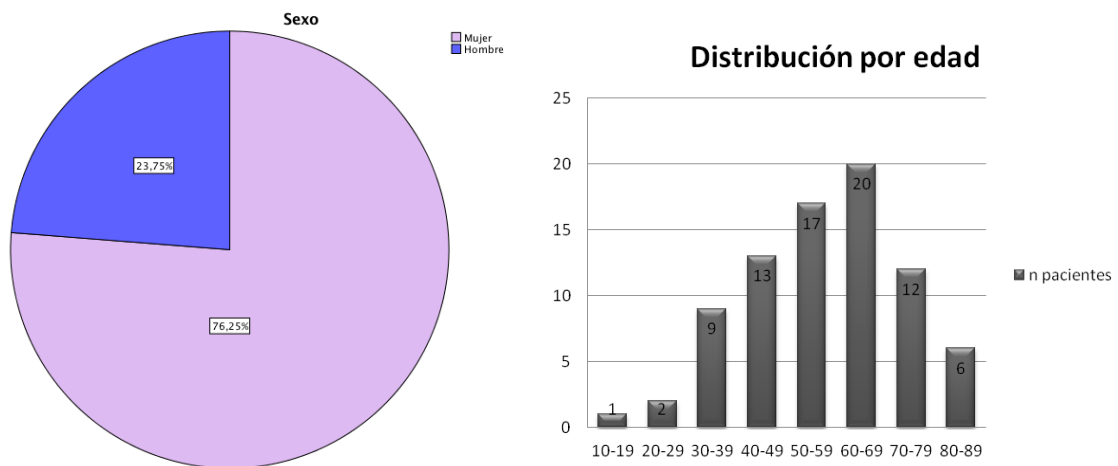
RESULTADOS

En total se revisaron las historias clínicas de 313 pacientes seguidos en la consulta de Enfermedades Autoinmunes.

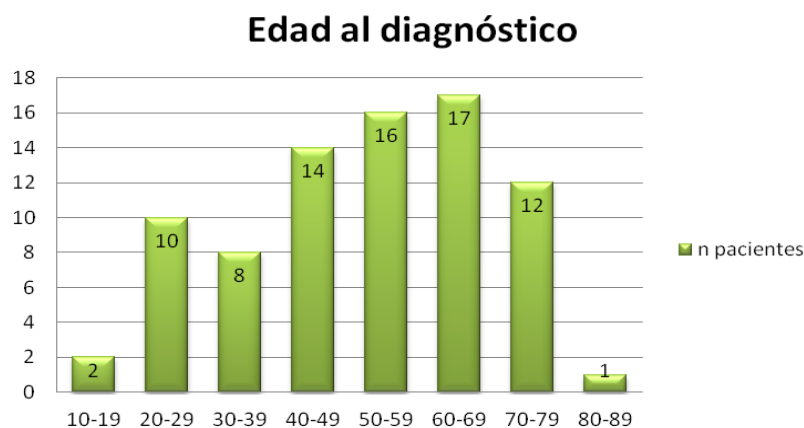
1. RESULTADOS DE LA MUESTRA GENERAL

1.1 Edad, sexo y edad al diagnóstico

Del total de los 313 pacientes, 80 presentaron AAF positivos en dos determinaciones separadas por más de 12 semanas (25,5%). La edad promedio de los pacientes fue de 57,2 años (SD 15,25), con un rango entre 18 y 83 años. En cuanto a la distribución por sexo, 61 (76,3%) de los 80 casos eran mujeres.



Respecto a la edad en el momento del diagnóstico de la positividad de anticuerpos antifosfolípido o bien de SAF, la edad media fue de 51,09 años (SD 16,25).



1.2. Factores de riesgo cardiovascular (FRCV)

En el análisis de los factores de riesgo cardiovascular presentes en la población a estudio, 16 (20,3%) de los pacientes eran fumadores, 13 exfumadores (16,5%) y 50 pacientes (63,3%) no habían fumado nunca. Un total de 44 pacientes (55,7%) eran hipertensos, 8 eran diabéticos (10,1%), 39 de ellos presentaban dislipemia (49,4%), 2 pacientes tenían una arritmia completa por fibrilación auricular (2,5%), 5 de las pacientes llevaron tratamiento anticonceptivo oral (un 8,2% de las mujeres). A su vez, 6 pacientes padecían además, otro tipo de trombofilia (7,5%).

1.3. Anticuerpos antifosfolípidos

En relación al estudio inmunológico general, un total de 73 pacientes presentaban títulos medios o altos de anticoagulante lúpico lo que supone un 91,3% del total; 51 pacientes (63,75%) presentaron títulos medios o altos de anticuerpos anticardiolipina, el subtipo aCL IgG estuvo presente en 33 pacientes (41,3%) mientras que el subtipo aCL IgM se dio en la mitad de los pacientes (40 casos). Por último los anticuerpos anti β 2-glicoproteína I, fueron positivos en 25 pacientes (32,9%).

Respecto a las categorías de combinación de los anticuerpos antifosfolípidos, se encontró que 24 pacientes presentaban a la vez positividad para AL y aCL o categoría IA (30%), 21 pacientes mostraron la triple positividad o categoría ID (26,25%), 26 únicamente fueron positivos para el AL aislado o categoría IIA (32,5%), 5 únicamente para aCL aislado o categoría IIB (6,25%) y únicamente 1 paciente presentó anticuerpos anti β 2-glicoproteína I de forma aislada (categoría IIC). EL estudio de los resultados de todas estas categorías se desarrollará más adelante.

1.4. Clínica trombótica y obstétrica

En el análisis descriptivo de la clínica diagnóstica de los criterios de Sydney, se observó que 38 pacientes (47,5%) sufrieron algún tipo de evento trombótico, mayoritariamente episodios de trombosis venosas (19 casos, 23,8%) y 4 de tromboembolismo pulmonar (5%). Accidentes trombóticos arteriales: accidente cerebrovascular (16 casos, 20%) y 5 casos de infarto agudo de miocardio (6,3%). En relación a los eventos obstétricos, se presentaron en 9 pacientes (14,8% de las mujeres), con los siguientes episodios: 4 cuadros de aborto de menos de 10 semanas (6,6%), 6 de pérdida fetal de más de 10 semanas (9,8%) y 3 nacimientos prematuros (4,9%).

1.5. Clínica extradiagnóstica

La clínica extradiagnóstica que presentaron los pacientes de este estudio fue variada, destacando las alteraciones conductuales en 32 pacientes (40%), siendo la depresión y/o la

ansiedad las más frecuentes, 21,3% y 17,5% respectivamente; la cefalea se presentó en 29 casos (36,3%). Otras manifestaciones clínicas fueron la insuficiencia renal en 6 casos (7,5%), las úlceras en extremidades en 5 casos (6,3%), el deterioro cognitivo, la epilepsia y las valvulopatías que se dieron 4 casos de cada una de ellas (5%) y solo hubo un caso de livedo reticularis (1,3%).

2. RESULTADOS POR CATEGORÍAS DE ASOCIACIÓN DE AAF

2.1. Descriptiva de las categorías de asociación.

Tras el análisis global, se realizó el consecuente análisis por categorías de asociación. Las categorías IB, IC y IIC no resultaron relevantes debido al reducido tamaño muestral por lo que se excluyeron de las tablas comparativas.

Las categorías IA (asociación AL y aCL), ID (asociación de los tres grupos de AAF o triple positividad), IIA (AL positivo aisladamente) y IIB (aCL positivo aisladamente) y sus características descriptivas se resumen en la tabla 7.

2.2. Descriptiva comparativa de las categorías de asociación

Para el estudio comparativo se utilizó como variable de referencia cada una de las categorías de Sydney, las cuales fueron comparadas con el resto de los pacientes. De la misma manera que en el estudio descriptivo de todas las categorías de asociación, las categorías IB, IC y IIC se excluyeron del estudio comparativo debido a su tamaño muestral.

En la tabla 8 se agrupan los resultados obtenidos.

		IA (n=24) AL+aCL		ID (n=21) TRIPLE		IIA (n=26) AL		IIB (n=5) aCL	
		N	%	N	%	n	%	N	%
Sexo	Mujeres	18	75	19	90,5	17	65,4	4	80
	Hombres	6	25	2	9,5	9	34,6	1	20
FRCV	Fumador	4	17,4	5	23,8	6	23,1	1	20
	EXfumador	6	26,1	0	0	5	19,2	2	40
	HTA	16	69,6	11	52,4	12	46,2	4	80
	DM	7	30,4	1	4,8	0	0	0	0
	DLP	13	56,5	9	42,9	12	46,2	4	80
	Trombofilia	1	4,2	1	4,8	4	15,4	0	0
	Pacientes con evento trombotico	11	45,8	18	85,7	8	21,1	1	20
Clínica diagnóstica	eventos trombosis venosas	6	25	9	42,9	3	11,5	1	20
	eventos ACV	4	16,7	8	38,1	4	15,4	0	0
	eventos IAM	3	12,5	1	4,8	1	3,8	0	0
	eventos TEP	1	4,2	2	9,5	1	3,8	0	0
	Pacientes con evento obstétrico	2	11,1	3	15,8	3	17,6	0	0
	Evento Aborto <10S	1	5,6	0	0	2	11,8	0	0
	Evento Aborto >10S	1	5,6	3	15,8	2	11,8	0	0
	Prematuridad	0	0	2	10,5	0	0	0	0
	Deterioro cognitivo	3	12,5	0	0	1	3,8	0	0
Clínica Extradiagnóstica	Alt conductual	13	54,2	10	47,6	5	19,2	3	60
	Depresión	7	29,2	5	23,8	3	11,5	2	40
	Ansiedad	5	20,8	5	23,8	1	3,8	2	40
	Epilepsia	2	8,3	2	9,5	0	0	0	0
	Cefalea/Migraña	9	37,5	8	38,1	10	38,5	2	40
	Valvulopatía	0	0	2	9,5	2	7,7	0	0
	Insuficiencia renal	1	4,2	3	14,3	2	7,7	0	0
	Livedo reticularis	1	4,2	0	0	0	0	0	0
	Úlceras EE	2	8,3	3	14,3	0	0	0	0

Tabla 7. Descripción de las características de las categorías de asociación de AAF IA, ID, IIA y IIB.

		IA (n=24) AL+aCL		ID (n=21) TRIPLE		IIA (n=26) AL		IIB (n=5) aCL	
		p	**	p	**	p	**	p	**
Sexo	Mujeres	1 NS		0,13 NS		0,16 NS		1 NS	
	Hombres								
FRCV	HTA	0,139 NS		0,8 NS		0,34 NS		0,38 NS	
	DM	0,001 **		0,67 NS		0,048 **		1 NS	
	DLP	0,5 NS		0,61 NS		0,81 NS		0,2 NS	
	OTRA Trombofilia	0,6 NS		1 NS		0,084 NS		1 NS	
Clínica diagnóstica	Pacientes con Evento cardiovascular	1 NS		0,36 NS		0,055 NS		0,362 NS	
	Eventos trombosis venosas	1 NS		0,033**		0,96 NS		1 NS	
	Eventos ACV	0,77 NS		0,025 **		0,56 NS		0,58 NS	
	Eventos IAM	0,156 NS		1 NS		1 NS		1 NS	
	Eventos TEP	1 NS		0,28 NS		1 NS		1 NS	
	Pacientes con Evento obstétrico	0,7 NS		1 NS		0,699 NS		1 NS	
	Evento Aborto <10S	1 NS		0,3 NS		0,31 NS		1 NS	
	Evento Aborto >10S	0,66 NS		0,36 NS		1 NS		1 NS	
	Prematuridad	0,548 NS		0,23 NS		0,55 NS		1 NS	
Clínica extradiagnóstica	Deterioro cognitivo	0,081 NS		0,57 NS		1 NS		1 NS	
	Alt conductual	0,135 NS		0,45 NS		0,014 **		0,38 NS	
	Depresión	0,371 NS		0,76 NS		0,24 NS		0,29 NS	
	Ansiedad	0,75 NS		0,5 NS		0,029 **		0,21 NS	
	Epilepsia	0,58 NS		0,28 NS		0,298 NS		1 NS	
	Cefalea/Migraña	1 NS		1 NS		0,81 NS		1 NS	

Tabla 8. Estudio comparativo de las categorías IA, ID, IIA y IIB con el resto de pacientes

2.2.1 Categoría IA

Aquellos pacientes con asociación de AL y aCL positivos (ya fuese IgG, IgM o ambos) presentaron una edad media al diagnóstico de 53,38 años (SD 14,04), 3 años mayor que la media del resto de grupos, aunque sin significación estadística ($p=0,097$). El grupo se compuso de 18 mujeres (75%) y 6 hombres (25%). En relación con los factores de riesgo cardiovascular, la diabetes, se observó en un 30,4%. No se hallaron asociaciones significativas con la aparición de eventos trombóticos ni obstétricos pero sí se halló una discreta tendencia a la significación con la clínica extradiagnóstica de deterioro cognitivo ($p=0,081$).

2.2.2 Categoría ID

Se objetivó una asociación significativa con los casos de trombosis venosa ($p=0,033$) y con los casos de ACV ($p=0,025$). Por otra parte, la asociación con los eventos trombóticos en general no dio diferencias significativas, de la misma manera que los eventos obstétricos y la clínica extradiagnóstica.

La edad media al diagnóstico fue de 48,81 años (SD 17,7), siendo tres años previa al resto de grupos. Esta categoría se compuso de 19 mujeres (90,5%) y dos hombres (9,5%).

2.2.3 Categoría IIA

La categoría IIA la componían aquellos pacientes que presentaron el AL positivo aisladamente, un total de 17 mujeres (65,4%) y 9 hombres (34,6%). La edad media al diagnóstico fue de 52,14 años (SD 17,33), lo que supone dos años más tarde que el resto de pacientes.

También se encontró una tendencia con la significación estadística en los eventos cardiovasculares ($p=0,055$), que no se repitió con el resto de factores

Con relación a la clínica extradiagnóstica, se encontró una asociación significativa con las alteraciones conductuales ($p=0,014$), destacando la asociación con la ansiedad ($p=0,029$). Los pacientes de esta categoría presentaban menor número de alteraciones conductuales que el resto.

2.2.4 Categoría IIB

La categoría IIB presentó una muestra más pequeña, compuesta por 4 mujeres (80%) y un hombre (20%) y con una edad media al diagnóstico de 54 años (SD 18,27). No se obtuvieron diferencias significativas con los eventos trombóticos, obstétricos ni con la clínica extradiagnóstica.

3. RESULTADOS RESPECTO DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES. SAF PRIMARIO Y SAF SECUNDARIO.

De los 313 pacientes de nuestra población a estudio, 115 presentaban diagnóstico de LES, 39 de síndrome de Sjögren, 13 de Dermatomiositis (DM/PM), 51 de Esclerodermia (SCL) y 71 de ellos presentaban algún tipo de Vasculitis (Vasc).

El número de pacientes con alguna positividad de AAF en cada grupo de enfermedad autoinmune se describe en la siguiente tabla (tabla 9):

	LES (n=115)	Sjögren (n=39)	DM/PM (n=12)	SCL (n=51)	Vasc (n=71)
AAF positivo (n)	40	11	1	2	6
AAF positivo (%)	34,7%	28,2%	8,33%	3,9%	8,45%

Tabla 9. Positividad AAF en el grupo de pacientes de cada enfermedad autoinmune estudiada

3. 1. Estudio comparativo entre SAF primario y SAF secundario

Los pacientes con SAF primario, es decir, aquellos que presentaron clínica y no asociaron ninguna otra enfermedad autoinmune, se dio en un total de 18 pacientes (22,5%). Por otro lado, el SAF secundario a otras enfermedades autoinmunes se dio en 28 pacientes (35%).

La distribución por sexos y la presencia de factores de riesgo cardiovascular fue similar en ambos grupos, aunque la DM y la DLP se observaron en porcentajes mayores en el SAF primario (22,2% vs 0% y 72,2% vs 35,7% respectivamente). Los eventos tromboticos fueron más frecuentes en el SAF primario (88,8% vs 78,5%), destacando la trombosis venosa y los ACV que se dieron hasta en un 15% más, aunque no hubo diferencias significativas. Por otro lado, la clínica obstétrica fue más frecuente en el SAF secundario. El resto de clínica diagnóstica y extradiagnóstica no presentó diferencias relevantes, y el estudio inmunológico también fue similar en ambos grupos.

4. RESULTADOS RESPECTO A SAF BIOLÓGICO

4.1 Edad, sexo y edad al diagnóstico

Del total de pacientes analizados, 34 pacientes cumplieron los criterios para su clasificación como SAF biológico (42,5%). La edad promedio de los pacientes con SAF biológico fue de 56,62

años (SD 16,28), con un rango entre 18 y 83 años. En cuanto a la distribución por sexo, 26 (76,5%) eran mujeres.

4.2. Factores de riesgo cardiovascular (FRCV)

En el análisis de los factores de riesgo cardiovascular presentes en la población a estudio, 6 (17,6%) de los pacientes eran fumadores, 5 exfumadores (14,7%) y 22 pacientes (64,7%) no habían fumado nunca. Un total de 16 pacientes (47,1%) eran hipertensos, 4 eran diabéticos (11,8%), 16 de ellos presentaban dislipemia (47,1%). Únicamente se encontró un paciente que asoció algún otro tipo de trombofilia (2,9%).

4.3. Anticuerpos antifosfolípido

En relación al estudio inmunológico general, un total de 29 pacientes presentaban títulos medios o altos de anticoagulante lúpico (AL) lo que supone un 85,3% del total; 17 pacientes (50%) presentaron títulos medios o altos de anticuerpos anticardiolipina, el subtipo aCL IgG estuvo presente en 8 pacientes (23,5%) mientras que el subtipo aCL IgM se dio en el 44,1% de los pacientes (15 casos). Por último los anticuerpos anti β 2-glicoproteína I, fueron positivos en 4 pacientes (11,8%).

Respecto a las categorías de combinación de los anticuerpos antifosfolípidos, se encontró que 11 pacientes (32,35%) presentaban a la vez positividad para AL y aCL (categoría IA), 1 único paciente mostró la triple positividad (categoría ID), hasta en 15 pacientes (44,11%) se objetivó positividad para el AL (categoría IIA), 4 para aCL (categoría IIB) (11,7%) y ninguno de ellos presentó anticuerpos anti β 2-glicoproteína I de forma aislada.

La distribución del SAF primario y secundario en relación con el SAF biológico y las categorías de asociación se resumen en la tabla que se presenta a continuación (tabla 10).

		IA		ID		IIA		IIB	
		N	%	N	%	n	%	N	%
Pacientes sin trombosis o SAF biológico	Total	11	45,8	1	4,7	14	53,8	4	80
	SAF biol 1º	3	12,5	0	0	2	7,6	1	20
	SAF biol 2º	8	33,3	1	4,7	12	46,1	3	60
Pacientes con trombosis	Total	13	54,2	20	95,2	12	46,1	1	20
	SAF 1º	7	29,1	5	23,8	6	23	0	0
	SAF 2º	6	25	15	71,4	6	23	1	20

Tabla 10. Distribución del SAF biológico (primario y secundario) y SAF general, en cada categoría de asociación.

4.4 Estudio comparativo entre SAF biológico y SAF

De los pacientes con SAF biológico, 8 de ellos (23,5%) eran SAF biol primario mientras que 26 pacientes (76,4%) eran SAF biol secundario o asociado.

Aquellos pacientes con SAF biol presentaron una edad media al diagnóstico de 50,53 años (SD 18), un año aproximadamente menor que el resto de SAF, aunque sin significación estadística ($p=0,272$). No se hallaron asociaciones significativas con los factores de riesgo cardiovascular, pero sí se hallaron diferencias respecto a la presencia de anticuerpos antifosfolípido, siendo menor en este grupo la presencia de anti β 2-glicoproteína I ($p= 0,001$) y de aCL IgG ($p=0,007$).

	SAF biológico	SAF	Total
No asociado a enf autoinmune	8	18	26
Asociado a enf autoinmune	26	28	54
Total	34	46	80

Tabla 11. SAF biológico y asociación a enf autoinmunes, comparativa con SAF

También se analizaron los pacientes respecto a la distribución de SAF y SAF biológico según las diferentes enfermedades autoinmunes. Del total de 40 pacientes con anticuerpos positivos y lupus, 15 de ellos presentaron criterios de SAF biológico. Respecto al grupo de pacientes con síndrome de Sjögren, de los 11 pacientes con AAF positivos, 7 de ellos se clasificaron dentro del grupo de SAF biológico. En el resto de grupos se encontraron hasta 6 pacientes sin clínica compatible con SAF y anticuerpos positivos, 2 de ellos afectados de esclerodermia, 1 con DM/PM y 3 con vasculitis.

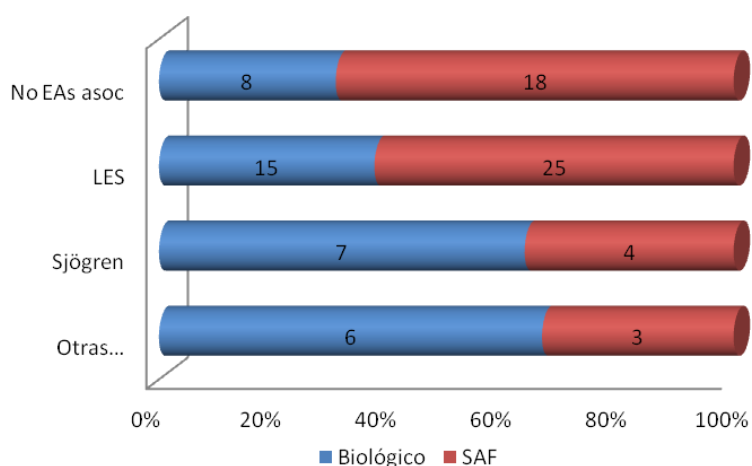


Tabla 12. Distribución de SAF y SAF biológico entre las diferentes enfermedades autoinmunes

DISCUSIÓN

Edad, sexo y año de diagnóstico

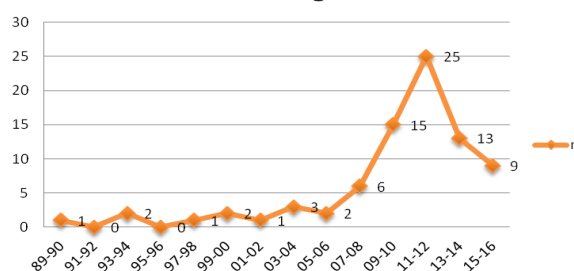
En este estudio se evaluaron 80 pacientes con positividad para anticuerpos antifosfolípido, independientemente de si habían presentado clínica diagnóstica de SAF. Estos pacientes presentaron una edad media de 57,2 años y más de tres cuartas partes fueron mujeres (76,3%), datos concordantes con otros estudios similares^{14 17}

En el análisis de las edades medias presentadas en las categorías propuestas, se observaron edades medias más altas en los pacientes con positividad para aCL, ya fuese aislado o asociado con AL, que fueron de 61,2 y 60,3 años respectivamente, presentando diferencias significativas. La asociación de anticuerpos anticardiolipina y edades medias más elevadas también se observó en un estudio de Pengo, en el cual los pacientes con predominio de aCL isotipo IgM presentaron una edad mayor al resto, con diferencia significativa¹¹. Los pacientes con valores positivos de β 2GPI mostraron una tendencia a tener una edad media menor, alrededor de 6 años menos que el resto, como en otros estudios, donde también se da la asociación de β 2GPI con pacientes de menor edad, generalmente mujeres jóvenes o niños.¹⁸

El estudio de los anticuerpos antifosfolípido, así como el síndrome antifosfolípido, es relativamente reciente y cada vez está adquiriendo mayor relevancia e importancia. En el análisis del año de diagnóstico de los pacientes de nuestro

estudio, se puede observar una tendencia creciente hacia estos últimos años, alcanzando su pico máximo en el año 2012. Esto puede verse influido tanto como por los avances que se dan en la investigación de esta patología, como con el hecho de que la historia clínica electrónica (donde se realizó la búsqueda de datos en este estudio) incorpora muchos más resultados de los últimos años.

Año de diagnóstico



Factores de riesgo cardiovascular

La proporción de los factores de riesgo cardiovascular en nuestra población de estudio difirió de la población general española en el caso de la HTA y la dislipemia. La HTA estuvo presente en un 55,7% frente a un 34% en la población general, y la dislipemia en un 49,4% frente al 23% de la población general. Los resultados en diabetes, sin embargo, fueron similares en ambas poblaciones.¹² Los pacientes con diabetes mellitus de nuestra serie se

agruparon en gran parte en el grupo AL y aCL positivo, de manera significativa. Estos datos son relevantes puesto que la mayor presencia de eventos arteriales en pacientes de mayor edad con AAF positivos se relaciona con la mayor presencia de FRCV concomitantes.¹⁸

La proporción de los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con SAF biológico no tuvo diferencias con el resto de pacientes.

Eventos trombóticos y obstétricos

Los eventos trombóticos fueron la manifestación clínica más frecuente (47,5%), concretamente, la trombosis venosa (23,8%). Estos resultados fueron similares a los descritos en otros estudios.^{9 15 16} Al igual que se observó en otros trabajos, los episodios de trombosis arterial se observaron en segundo lugar, siendo la circulación cerebral la afectada con mayor frecuencia (ACV 20%), otras localizaciones de trombosis arterial fueron mucho menos frecuentes (IAM, trombosis retiniana).^{9 10}

A pesar de que en otros artículos se ha descrito al anticoagulante lúpico como “el principal predictor de trombosis”,⁵ no se ha encontrado asociación significativa en este estudio. De hecho, los eventos trombóticos se han asociado significativamente a la positividad de aCL, así como a la de a β 2GPI. No hay un claro consenso sobre la asociación de cada tipo de AAF con los episodios de trombosis. En el metaanálisis de Galli, se observó una fuerte asociación de AL tanto para la trombosis arterial como para la venosa, mientras que los aCL se asociaban de manera mucho más débil, objetivando que solo uno de cada cuatro estudios mostraban asociación significativa. Sin embargo, otros estudios definían valores por encima del percentil 95 de aCL, como riesgo relativo de desarrollar TVP o TEP¹⁸. A su vez, una mayor frecuencia de trombosis en aquellos pacientes con aCL positivos se describió en un estudio de una consulta de medicina interna en el Hospital Infanta Leonor de Madrid.¹⁵ Respecto a los a β 2GPI, en otro metaanálisis, publicado en 2003 se encontraron 12 de 21 asociaciones significativas, y en otros dos estudios se describieron los a β 2GPI como factores de riesgo independientes para TVP¹⁸. En la literatura se encuentran diversos artículos que apoyan que no existe asociación entre las manifestaciones clínicas específicas y los subgrupos particulares de AAF.^{19 20}

La triple positividad de anticuerpos, sin embargo, merece una mención aparte, puesto que diversos estudios afirman que el riesgo de trombosis, aumenta con el número de test positivos para AAF, destacando aquellos casos de triple positividad, que suponen el riesgo más alto de trombosis.⁵ Esta afirmación se confirmó en este estudio, pues en el análisis por categorías, fue únicamente la categoría de triple positividad la que presentó asociación significativa con

eventos trombóticos, concretamente con trombosis venosa y accidente cerebrovascular. En el metaanálisis de Galli, de los pacientes que sufrieron un episodio de trombosis venosa, hasta el 30% presentaban tripe positividad. Por otro lado, casi un cuarto de los pacientes de este estudio presentaron tripe positividad de AAF, porcentaje similar al observado en otros estudios.¹⁵

Los eventos obstétricos estuvieron presentes en este estudio en un 14,8% de las mujeres y no se dieron asociaciones significativas con ninguna categoría concreta. Aunque el grupo de pacientes que presentó un mayor porcentaje de eventos obstétricos fueron aquellos con positividad para aβ2GPI con un 18,2%. En los estudios de Vora (*) también se observó una asociación significativa de los aβ2GPI con pérdidas fetales recurrentes y Faden los relacionó con la preeclampsia.¹⁸

La prevalencia del aborto menor de 10 semanas así como de la prematuridad fueron menores que en otros estudios realizados.²⁰ Respecto a las pérdidas fetales mayores de 10 semanas, según las series, el SAF puede causar de un 7 a un 48% de las pérdidas fetales recurrentes sin causa conocida ¹⁵, siendo en este estudio de un 9,8%.

Clínica extradiagnóstica

Las alteraciones conductuales, ansiedad y depresión, son las que más asociaciones significativas han presentado con los distintos grupos de anticuerpos. Por un lado, la positividad de AL se asoció significativamente con estas alteraciones, siendo la proporción de depresión y ansiedad menor en estos pacientes. Por otro lado, el grupo de pacientes con aCL positivo presentaron asociación con estas alteraciones conductuales, siendo en este grupo mucho más frecuentes, hasta en un 52,9%. La presencia del resto de manifestaciones clínicas extradiagnósticas fue similar a otros trabajos consultados.²⁰

ASOCIACIÓN CON OTRAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES. SAF PRIMARIO Y SAF SECUNDARIO

La proporción de pacientes con LES que asociaron positividad para AAF en este estudio fue de 34,7%, resultado que se observa en diversos estudios similares^{18 20}; y en este grupo, el SAF biológico estuvo presente casi en un 40%. La presencia de SAF biológico asociado a LES aparece en otros estudios hasta en un 30% ¹⁹, en los que se hace hincapié en la importancia del seguimiento de estos pacientes, pues estudios longitudinales muestran que un SAF se puede desarrollar en el 50-70% en pacientes con SAF biológico y LES tras 20 años de seguimiento¹⁸.

En la comparación entre SAF primario y SAF secundario destacó, aunque no significativamente, la mayor proporción de eventos trombóticos en el grupo de SAF primario. Sin embargo, otros estudios similares demostraron una mayor asociación de trombosis y pérdidas fetales en aquellos pacientes con SAF secundario.¹⁸ El SAF biológico fue más frecuente asociado a otras enfermedades autoinmunes (48% vs 30,7%), hecho que puede explicarse por los mayores controles analíticos y vigilancia a la que están sometidos los pacientes afectados de una enfermedad autoinmune, que permite la detección más temprana de estos anticuerpos incluso antes de desarrollarse clínica.

SAF BIOLÓGICO

La distribución por sexos, la edad media y la presencia de los factores de riesgo cardiovascular en el grupo de SAF biológico fue similar a las descritas en el grupo general. Sin embargo, hubo diferencias en el estudio inmunológico, puesto que la positividad de antiβ2-glicoproteína I y de aCL IgG fueron menores de manera significativa. Los valores de aCL IgM se encontraron alrededor del 50%. Quizá se podría explicar porque se conoce que los aCL IgM son los AAF que se observan más frecuentemente aumentados por otras causas diferentes como el cáncer o las infecciones.¹⁹

La mayor diferencia del grupo del SAF biológico respecto al general, fue la menor presencia de la triple positividad. De estos, tan sólo uno de ellos presentó la asociación de los tres anticuerpos antifosfolípido. Este hecho puede explicar la menor presencia de eventos trombóticos en este grupo, pues ya se ha comentado anteriormente que la triple positividad de AAF se asocia con la aparición de trombosis.

LIMITACIONES

Dadas las características del diseño del estudio, y a pesar de presentar una población mayor a otros trabajos^{13 15}, serían necesarios nuevos estudios longitudinales, prospectivos y multicéntricos con una población mayor para obtener una mayor potencia estadística. Otra limitación encontrada fue que no se analizaron los títulos de los distintos AAF, y no se valoró su asociación con la clínica. La obtención de los datos se limitó al uso de la plataforma Intranet, y la revisión de la Historia Clínica Electrónica de los pacientes, por lo que no se pudo tener acceso a aquellos datos más antiguos en pacientes con historia de diagnóstico de SAF, puesto que los datos en la plataforma electrónica datan de las últimas dos décadas.

CONCLUSIONES

o La presencia de AAF muestra una clara predilección por el sexo femenino, con una mayor frecuencia en la quinta década de la vida.

o Los factores de riesgo cardiovascular clásicos se presentan en una mayor proporción de pacientes con AAF positivos respecto a la población general, por lo que deberemos ser exigentes en su diagnóstico y control.

o Los episodios de trombosis predominantes se dan en los territorios venosos seguidos de los territorios arteriales cerebrales.

o La presencia de anticuerpos anticardiolipina se asoció significativamente a la ansiedad y la depresión.

o Los pacientes con triple positividad presentan, un mayor número de trombosis. Ésta es la asociación que mayor riesgo trombótico ha demostrado respecto al resto de AAF y sus combinaciones.

o Los pacientes con SAF biológico presentan, en menor proporción, triple positividad.

o En estos últimos años, el diagnóstico de positividad de AAF ha aumentado, lo que sugiere que la sospecha clínica de SAF está cada vez más presente en los profesionales de la salud ante trombosis arteriales o venosas u otras manifestaciones sugerentes. Este hecho permite la detección temprana de esta alteración, y consecuentemente la vigilancia de los pacientes con SAF biológico y una prevención secundaria en los pacientes con SAF.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Longo D., Fauci, A.S., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill; 2012.
2. Pouymiró Pubillones P, Pouymiró Brooks Y, Pouymiró Brooks I. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Artículo de Revisión. Medisan. 2012;16(3):429
3. Alfaro Pacheco R. Síndrome Antifosfolípido. Revisión Bibliográfica. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica. 2009;LXVI(589):313-317
4. Iglesia-Gamarra A, Restrepo J, Toro C, Rondón F, Caballero C, Yunez A et al. La historia del síndrome antifosfolipídico. Revista Colombiana de Reumatología. 2008;15(3):150-167.
5. Ugarte, A., Villar, I., Ruiz-Irastraiza, G. Manejo del embarazo en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Revista Clínica Española. 2012; 212(10), 491-498
6. Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M, Hernández-Rodriguez J, Cid M, Ingelmo M. Guías clínicas: Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. 4th ed. Barcelona: Panamericana; 2010.
7. Pruebas de sangre | [Internet]. Safespanya.org. 2016 [cited 2 June 2016]. Available from: http://safespanya.org/?page_id=338
8. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, De Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PF, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006; 4: 295-306
9. Calvo Romero J, Bureo Dacal J, Ramos Salado J, Bureo Dacal P, Pérez Miranda M. Síndrome antifosfolipídico primario: características y evolución de una serie de 17 casos. An Med Interna (Madrid). 2002;19(5).
10. Sánchez-Luceros A. Síndrome Antifosfolipídico y embarazo. Presentation presented at; 2016; Dto de Hemostasia y Trombosis Instituto de Investigaciones Hematológicas "Mariano R. Castex" Academia Nacional de Medicina.
11. PENGO, V., RUFFATTI, A., LEGNANI, C., GRESELE, P., BARCELLONA, D., ERBA, N., TESTA, S., MARONGIU, F., BISON, E., DENAS, G., BANZATO, A., PADAYATTIL JOSE, S. and ILICETO, S. (2010). Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 8(2), pp.237-242.

12. José Medrano, M., Cerrato, E., Boix, R. and Delgado-Rodríguez, M. (2005). Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *Medicina Clínica*, 124(16), pp.606-612.
13. Osio, L., Tobón, G., Posada, G., Toro, C. and Cañas, C. (2010). Síndrome antifosfolípido: descripción de una cohorte de 32 pacientes del suroccidente colombiano. *Revista Colombiana de Reumatología*, 17(3), pp.172-177.
14. Orts J, Zúñiga Á, Orera M. Actualización del síndrome antifosfolípido. *Medicina Clínica*. 2003;121(12).
15. García Navarro M, González de la Aleja García Luengo M, Mateo González J, Zurita Estarrón A, Pinargote Celorio H, Sempere A et al. Estudio descriptivo del síndrome antifosfolípido, evolución de los títulos de anticuerpos y asociación a factores de riesgo en una consulta monográfica de enfermedad tromboembólica venosa de medicina interna. *Revista Clínica Española*. 2014;214(1031).
16. Espinosa G, Cervera R, Font J. El pulmón en el síndrome antifosfolípido. *Arch Bronconeumol* 2002;38:27-32.
17. 5. García Sánchez A, Akasbi Montalvo M, Bascuñana Morejón de Girón J, Gil Gil F, Solís Villa J. Estudio descriptivo de los pacientes con anticuerpos antifosfolípidos en una consulta de medicina interna. *Revista Clínica Española*. 2014;215(672).
18. Biggoggero Meroni P. The geoepidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Autoimmunity Reviews*. 2010;9(5):A299-A304. Sdh
19. Levine J, Ware Branch D, Rauch J. THE ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME. Review Article. *The New England Journal of Medicine*. 2002;346(10).
20. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel G, Ceberio-Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramón E et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;74(6):1011-1018.