

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Síndrome antifosfolipídico: descripción de una cohorte de 32 pacientes del suroccidente colombiano

Antiphospholipid syndrome: description of a cohort of 32 patients in southwestern Colombia

Luis Fernando Osio¹, Gabriel Jaime Tobón¹, Gloria Posada¹,
Carlos Enrique Toro¹, Carlos Alberto Cañas²

Resumen

Introducción. El síndrome antifosfolipídico (SAF) es un desorden de origen autoinmune caracterizado por una combinación de fenómenos trombóticos, pérdidas fetales recurrentes y aparición de títulos elevados de anticuerpos antifosfolipídicos. La forma de presentación en nuestro medio es poco conocida.

Objetivo. Describir las manifestaciones clínicas e inmunológicas de una cohorte de pacientes con SAF en el suroccidente colombiano.

Métodos. Se hace una revisión retrospectiva de pacientes con diagnóstico de SAF en la Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia, evaluados entre agosto de 2001 y junio de 2007. Se realiza un registro y análisis de las manifestaciones clínicas e inmunológicas.

Resultados. Se evaluaron 32 pacientes, con un promedio de edad de 39.03 ± 12.6 años y una evolución de la enfermedad de 8 años en promedio. 28 pacientes fueron mujeres (87.5%). Se presentó SAF primario en 20 pacientes (62.5%). Las manifestaciones más frecuentes fueron las trombosis venosas (59.4%), arteriales (31.3%) y las complicaciones obstétricas (30% de las mujeres). Anticuerpos anticardiolipinas IgG fueron positivos en 20 pacientes (62.5%), anticardiolipinas IgM en 18 (56.3%), anticoagulante lúpico en 9 (28.1%) y VDRL falsamente positiva en 8 (25%). Las correlaciones más significativas fueron: trombosis venosa profunda (TVP) con tromboembolismo pulmonar ($p 0.01$), positividad para anticardiolipina del tipo IgG con manifestaciones cutáneas y TVP ($p 0.05$ respectivamente), positividad para anticardiolipina IgM con trombosis en el sitio de los accesos vasculares ($p 0.05$) y compromiso neurológico con presencia de ACL ($p 0.05$).

Conclusiones. Las características clínicas e inmunológicas de los pacientes con SAF en el suroccidente colombiano no difieren mayormente de otras series similares en Colombia u otros países. Existen algunas correlaciones entre autoanticuerpos y aspectos clínicos particularmente relevantes.

Palabras clave: síndrome antifosfolípidos, anticuerpos antifosfolípido, Colombia.

1. Residente de Medicina Interna, CES - Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.
2. Internista Reumatólogo, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.
Correspondencia: Carlos A. Cañas: Fundación Valle del Lili. Cra. 98 No. 18-49. Teléfono: (2) 3317474. Cali, Colombia.

Recibido: Diciembre 15/2009
Aceptado: Julio 23/2010

Summary

Introduction. The antiphospholipid syndrome (SAF), is an autoimmune disorder characterized by a combination of thrombosis phenomena, recurrent fetal losses and elevated titles of antiphospholipid antibodies. The form of presentation in our country is little unwell known.

Objective. To describe the clinical and immunological manifestations of one cohort of patients with SAF in the colombian southwest.

Methods. We describe a cohort of patients with diagnosis of SAF in the Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia, evaluated between august 2001 and june 2007. A data base to registry and analysis of the clinical and immunological manifestations was performed.

Results. 32 patients were evaluated. Average of age was $39,03 \pm 12,6$ years. The average time of evolution of disease was 8 years. 28 patients were women (87,5%). Primary SAF appeared in 20 patients (62,5%). The most frequent manifestations were the venous thrombosis (59,4%), arterial thrombosis (31,3%) and the obstetrical complications (30% of the women). Antibodies anticardiolipins IgG were positive in 20 patients (62,5%), IgM in 18 (56,3%). 9 patients (28.1%) were VDRL falsely positive. Lupus anticoagulant (LAC) was presented in 8 (25%). The most significant correlations were: deep venous thrombosis (TVP) with pulmonary tromboembolism ($p 0,01$), positivity for anticardiolipin of the IgG type with cutaneous manifestations and TVP ($p 0,05$ respectively), positivity for anticardiolipina IgM with thrombosis in the site of vascular accesses ($p 0,05$) and neurological manifestations with LAC presence ($p 0,05$).

Conclusions. The clinical and immunological characteristics of the patients with SAF in the colombian southwest do not defer from other similar series in Colombia or other countries. Some correlations between particular autoantibodies and clinical aspects are report.

Key words: antiphospholipid syndrome, antiphospholipids antibodies, Colombia.

Introducción

El síndrome antifosfolipídico (SAF) es el tipo de trombofilia adquirida más frecuente y obedece a un desorden autoinmune caracterizado por la presencia de fenómenos trombóticos venosos y/o arteriales, pérdidas fetales recurrentes, trombocitopenia y anticuerpos dirigidos contra proteínas relacionadas con fosfolípidos (cofactores)¹, entre los que se incluyen: anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico (ACL) y anti $\beta 2$ - glicoproteína 1^{2,3}. Existen, además de las características anotadas, manifestaciones en diferentes órganos ocasionadas por la interacción de los anticuerpos con los tejidos y la presencia de complejos inmunes como son algunos compromisos cardíacos, pulmonares, renales, cutáneos, neurológicos o hematológicos^{4,5}. El SAF puede presentarse como patología aislada y se denomina SAF primario; o estar relacionado con otra enfermedad autoinmune, frecuentemente el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y se denomina SAF secundario⁶. La presencia de un síndrome de presentación aguda con trombosis y disfunción

de múltiples órganos asociado a una alta mortalidad, se ha denominado SAF catastrófico⁷.

Como puede deducirse, la complejidad y diversidad de los síntomas y los signos al igual que la presencia de diversas alteraciones en los exámenes de laboratorio, hacen del SAF una entidad que en múltiples ocasiones es de difícil enfoque diagnóstico. La revisión de los casos que se evalúan y diagnostican en nuestro medio es importante para advertir sobre sus manifestaciones más relevantes y las estrategias diagnósticas empleadas.

Materiales y métodos

Se hace una revisión retrospectiva de los pacientes tratados en la Fundación Valle del Lili, centro hospitalario de cuarto nivel en Cali, Colombia, con diagnóstico de SAF desde agosto de 2001 hasta junio de 2007. Los pacientes cumplían los criterios clasificatorios de Sapporo⁸ para su inclusión. Se realiza un registro de las manifestaciones clínicas y paraclínicas para el análisis respectivo, utilizando un protocolo que se

elabora para tal fin. Para la definición de SAF primario o secundario se tuvo en cuenta la presencia de criterios según el American College of Rheumatology (ACR) para la enfermedad de base (Ej. LES). Se cataloga como morbilidad fetal o pérdida fetal recurrente a los casos que cumplan alguno de los siguientes criterios: una o más pérdidas fetales de 10 semanas o más de embarazo con feto normal, una o más pérdidas fetales de 34 o menos semanas con feto normal por pre-eclampsia o insuficiencia placentaria y tres o más pérdidas fetales inexplicables de 10 semanas o menos.

Las variables discretas se analizan con porcentajes, las variables continuas se analizan basadas en promedios, rangos y desviaciones estándar. Se realizan correlaciones entre las diferentes variables utilizando el software SSPS (Version 11.0 SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Se consideran diferencias estadísticamente significativas con valores de $p < 0.05$.

Resultados

En total se evaluaron los registros de 47 pacientes con diagnóstico de SAF. De estos, 32 pacientes cumplían adecuadamente los criterios para este diagnóstico y tenían en la historia clínica los datos requeridos para su ingreso al estudio.

La edad promedio de los pacientes al momento de la inclusión en el estudio fue de 39 años (± 12.6) con un rango entre 18 y 65. El inicio de la enfermedad fue en promedio a los 30 años (± 11.7). En cuanto a la distribución por sexo, 28 (87.5%) de los 32 casos eran mujeres. Se diagnosticó SAF primario en 20 casos (62%). 29 pacientes (91.6%) presentaron manifestaciones trombóticas. Las trombosis venosas se dieron en 19 casos (59.4%) y las arteriales en 10 (31.2%). Dos pacientes cursaron con fenómenos hemorrágicos. Trombocitopenia se presentó en 6 casos (18.8%). La piel fue afectada en 16 pacientes (50%), con livedo reticularis en 15 (46.9%), úlceras en miembros inferiores en 4 (12.6%) y necrosis digital en 2 (6.3%); el sistema nervioso central (SNC) fue afectado en 15 casos (46.9%); los pulmones en 9 (tromboembolismo pulmonar - TEP)

(28.1%); los riñones en 3 (9.4%); el corazón en 4 (12.6%), 2 con infarto del miocardio (6.3) y 2 con enfermedad valvular (6.3%); el sistema musculoesquelético en un paciente (3.1%) y los ojos en 1 (3.1%). Complicaciones obstétricas se presentaron en 9 casos (28.1%), siendo las más frecuentes la pérdida fetal recurrente en 6 (18.8%). El SAF catastrófico se diagnosticó en 2 pacientes que tenían SAF primario (6.3%). En la Tabla 1 se exponen estas características.

Los principales hallazgos inmunológicos fueron la presencia de anticuerpos anticardiolipinas IgG en 20 pacientes (62.5%), anticardiolipinas IgM en 18 (56.3%) y VDRL falsamente positivo en 8 (25%). El ACL fue positivo en 9 de 18, al cual se le realizó el análisis (Tabla 2).

Entre las correlaciones importantes debemos destacar la asociación de trombosis venosa profunda (TVP) con TEP ($p 0.01$). Además, la correlación entre la positividad para anticardiolipina del tipo IgG y manifestaciones cutáneas ($p 0.05$); así mismo, asociación entre esta inmunoglobulina y TVP ($p 0.05$). Por último, cabe destacar la relación entre anticardiolipina IgM y trombosis en el sitio de los accesos vasculares ($p 0.05$) y compromiso neurológico y presencia de ACL ($p 0.05$).

Discusión

En este estudio evaluamos las características clínicas e inmunológicas de 32 pacientes con diagnóstico de SAF, diagnosticados y tratados en un centro de atención médica de cuarto nivel en el suroccidente colombiano. El SAF se presenta en todos los grupos étnicos aunque su distribución real no se conoce bien. Su prevalencia general es mayor en mujeres jóvenes; sin embargo, en nuestro grupo de pacientes se presentó en promedio más frecuente hacia la cuarta década de la vida, un poco tardío si se compara con otras series nacionales⁹⁻¹⁰. En general no existen diferencias clínicas entre el SAF primario y el secundario¹¹, situación que está acorde con nuestra serie (dato no referido en los resultados). En el estudio de Grajales y col.⁹ en Medellín, Colombia, se encontró una mayor presencia de pérdidas fetales en pacientes con SAF primario que en secundarios. Los pacientes con SAF tienen fenómenos

Tabla 1. Características clínicas de 32 pacientes con SAF en esta serie.

Característica	(N=32)
Sexo femenino No. (%)	28 (87.5%)
Edad promedio (rango, DE)	39 (18-65) \pm 12.6
SAF Primario No. (%)	20 (62%)
SAF Secundario No. (%)	12 (38%)
Manifestaciones trombóticas No. (%)	29 (91.6%)
Trombosis venosa No. (%)	19 (59.4%)
Trombosis arterial No. (%)	10 (31.2%)
Fenómenos hemorrágicos No. (%)	2 (6.3%)
Trombocitopenia No. (%)	6 (18.8%)
Livedo reticularis No. (%)	15 (46.9%)
Necrosis digitales No. (%)	2 (6.3%)
Úlceras en MsIs No. (%)	4 (12.6%)
ACV No. (%)	15 (46.9%)
TEP No. (%)	9 (28.1%)
Compromiso renal No. (%)	3 (9.4%)
Enfermedad valvular cardíaca No. (%)	2 (6.3%)
Infarto del miocardio No. (%)	2 (6.3%)
Necrosis ósea avascular No. (%)	1 (3.1%)
Trombosis vasos retinianos No. (%)	1 (3.1%)
Pérdida fetal recurrente No. (%)	9 (28.1%)
SAF catastrófico No. (%)	2 (6.3%)

Tabla 2. Características inmunológicas de los pacientes con SAF en esta serie.

Característica	Frecuencia (%)
Anticardiolipinas IgG positivas No. (%)	20/32 (62.5%)
Anticardiolipinas IgM positivas No. (%)	18/32 (56.3%)
VDRL falso + No. (%)	8/32 (25%)
ACL positivo No. (%)	9/18 (50%)

trombóticos espontáneos. En un estudio imagenológico, el 59% de los casos presentaron trombos en el sistema venoso, 28% a nivel arterial y 13% con compromiso de ambos tipos¹². En nuestro medio no identificamos pacientes con compromiso mixto aparente; sin embargo, la relación de los sitios venosos y arteriales fueron similares a los hallados en el estudio anotado (59.4% y 31.2% respectivamente). Se encontró una asociación significativa entre TVP y TEP, hecho que ya ha sido informado¹³. Tuvimos dos casos con manifestaciones hemorrágicas, seguramente en el contexto de síndrome de anticuerpo antiprotombina¹⁴. Uno de

estos casos motivó previamente su publicación¹⁵. La trombocitopenia, la livedo reticularis, la necrosis digital, el compromiso vascular cerebral y el compromiso renal no presentaron diferencias significativas con respecto a la mayoría de las series¹⁶⁻¹⁹. En nuestra serie fueron relevantes las correlaciones entre la positividad para anticardiolipina tipo IgG y las manifestaciones cutáneas (p 0.05) y la positividad para ACL y compromisos neurológicos vasculares (p 0.05). 4 pacientes presentaron úlceras en miembros inferiores (12.6%), se realizaron biopsias que correspondían una forma particular de pioderma gangrenoso que

responde al tratamiento con anticoagulación, ácido acetilsalicílico y ciclosporina. Esta modalidad de tratamiento fue informada recientemente por nosotros²⁰.

El compromiso cardíaco puede deberse a fenómenos trombóticos coronarios o a la presencia de lesiones valvulares. En nuestra serie se diagnosticó enfermedad valvular en dos casos (6.3%), dado que las lesiones estaban ocasionando disfunción y manifestaciones clínicas relevantes. Se sabe que la prevalencia de lesiones valvulares es alta, tanto como prevalencias hasta del 35% si se realiza en todos los casos ecocardiografía transesofágica. La mayoría de estos casos cursa asintomática^{21,22}.

El SAF es asociado con complicaciones del embarazo como pérdida fetal recurrente, parto prematuro, bajo peso al nacer, preeclampsia y mortinato. La presencia de trombosis placentaria está implicada en la fisiopatología de estas complicaciones²³. Entre nosotros se presentaron 9 casos (28.1%) de pérdida fetal recurrente, un poco menor con respecto a la serie de Medellín (19.4%).

El SAF catastrófico se presentó en 2 pacientes (6.3%), tenían SAF primario como habitualmente se ha informado²⁴.

La manifestación inmunológica más frecuente en nuestra serie fue la presencia de anticardiolipina IgG (62.5%), lo cual ha sido similar en otras series^{25,26}.

En conclusión, el SAF es una enfermedad con una amplia gama de presentaciones clínicas, inmunológicas y epidemiológicas. De su conocimiento y caracterización dependerá su adecuado manejo. En Colombia existen pocos estudios sobre el SAF; sin embargo, al intentar su descripción, son evidentes algunas características que difieren de lo generalmente informado, descripciones que de alguna manera aportan hitos para el entendimiento de esta heterogénea y fascinante enfermedad.

Referencias

1. Cañas CA, Jiménez C, Chalem P, Restrepo JF, Rondón F, Peña M, Chalem F, Iglesias A. Síndrome antifosfolípido/cofactor. *Acta Méd Col* 1997;22: 188-198.
2. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
3. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y. The antiphospholipid syndrome: history, definition, classification, and differential diagnosis. En: Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, editors. *The antiphospholipid syndrome*. Boca Raton (FL): CRC Press; 1996. pp. 3-12.
4. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1.000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:1019-1027.
5. Khamashta MA, Bertolaccini ML, Hughes GR. Antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Autoimmunity* 2004;37:309-312.
6. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derksen RHW, Machin SJ, Barquinero J, et al. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)* 1989;68: 366-374.
7. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Font J, Lie JT, Burcoglu A, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:195-207.
8. Wilson WA, Gharavi AE, Koite T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-1311.
9. Grajales FV, Pinto LF, Molina JF, Donado JH, Eraso R, Tobón A, Ramírez P. Síndrome Antifosfolípido: morbilidad y evolución de una cohorte de pacientes del Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín – Colombia. *Revista Colombiana de Reumatología* 2006;13:109-119.
10. Escobar J, Forero Y, Vernot JP, Restrepo JF, Rojas C, Cañas CA, Iglesias A, Barrera N, Chalem F. Frecuencia de anticuerpos antifosfolípidos en enfermedades autoinmunes y sífilis. Correlación con características clínicas y de laboratorio. *Acta Med Col* 1998; 23:110-117.
11. Alarcón-Segovia D, Perez-Vasquez ME, Vila RA, Drenkard D, Cabiedes D. Preliminary classification criteria for antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1992;21: 275-286.
12. Provenzale J.M., Ortel T.L. and Allen N.B. Systemic thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: lesion distribution and imaging findings. *Am J Roentgenol* 1998;170:285-290.
13. Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Font J, Cervera R, Lopez-Soto A, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European multicenter study of 114 patients. *Am J Med* 1994;96:3-9.

14. Vivaldi P, Rossetti G, Galli M, Finazzi G. Severe bleeding due to acquired hypoprothrombinemia-lupus anticoagulant syndrome: case report and review of literature. *Haematologica* 1997;82:345-347.
15. García JA, Cañas CA. Anticoagulante lúpico asociado a diátesis hemorrágica. Informe de un caso. *Rev Col Reum* 2003;10:226-228.
16. Nochy D, Daugas E, Hill G, Grunfeld JP. Antiphospholipid syndrome nephropathy. *J Nephrol* 2002;15: 446-461.
17. Briley DP, Coull BM, Goodnight SJ Jr. Neurological diseases associated with antiphospholipid antibodies. *Ann Neurol* 1989;25:221-227.
18. Bick RL. Antiphospholipid thrombosis syndromes: etiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Int J Hematol* 1997;65:193-213.
19. Eng AM. Cutaneous expressions of antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost* 1994;20:71-78.
20. Cañas CA, Tobón GJ, Durán CE. Leg ulcers in the antiphospholipid syndrome as a form of pyoderma gangrenosum and their respond to immunosuppressive therapy and anticoagulation. *Arthritis Rheum* 2007;56:S555-S556.
21. Chartash EK, Lans DM, Paget SA, Qamar T, Lockshin MD. Aortic insufficiency and mitral regurgitation in patients with systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Am J Med* 1989;86:407-412.
22. Galve E, Ordi J, Barquinero J, Evangelista A, Vilardell M, Soler-Soler J. Valvular heart disease in primary antiphospholipid syndrome. *Ann Intern Med* 1992;116:293-298.
23. Luzzana C, Gerosa M, Riboldi P, Meroni PL. Up-date on the antiphospholipid syndrome. *J Nephrol* 2002;15:342-348.
24. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome, 1998: a review of the clinical features, possible pathogenesis and treatment. *Lupus* 1998; suppl 2:S55-S62.
25. Muñoz-Rodríguez FJ, Cervera R, Reverter JC, Espinosa G, Lopez - Soto A, Carmona F, Balasch J, Ordinas A, Ingelmo M. Clinical Study and Follow-Up of 100 Patients with the Antiphospholipid Síndrome. *Seminars in Arthritis Rheum* 1999;129: 182-190.
26. Calvo Romero JM, Bureo Dacali JC, Ramos Salado JL, Perez Miranda P. Síndrome antifosfolipídico primario: características y evolución de una serie de 17 casos. *An Med Interna (Madrid)* 2002;19:226-229.