

Incidencia de anticuerpos antifosfolipídicos y síndrome antifosfolipídico en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. Hospital Luis Vernaza. Enero a diciembre 2001

Incidence of antiphospholipidic antibodies and antiphospholipidic syndrome in patients with Systemic Erythematosus Lupus

William Oliveros *
 María Gabriela Altamirano Vergara **
 Luis Fernando Albán De la Torre **
 Renata Pacheco García **

Resumen

Tipo de estudio: retrospectivo, longitudinal y descriptivo, realizado en el hospital "Luis Vernaza", en el periodo comprendido entre enero a diciembre del 2001.

Objetivo: establecer la incidencia de anticuerpos antifosfolípidos y síndrome antifosfolípido en pacientes con lupus eritematoso sistémico y la relación entre los hallazgos de dichos anticuerpos y el desarrollo de complicaciones tromboembólicas.

Los anticuerpos anticardiolipina fueron valorados mediante el método ELISA y el anticoagulante lupico por el test de veneno de la víbora de Rusell

Resultados: 14 (17,5%) pacientes fueron anticoagulante lupico positivo y 25 (31,25%) anticardiolipina positivo. 14 pacientes reunieron los criterios para el diagnóstico del síndrome. La mayoría debutó como lupus. Los abortos y la trombosis venosa profunda fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes.

Conclusiones: se pudo correlacionar la presencia de los anticuerpos con la aparición de las complicaciones trombóticas del síndrome, lo cual puede ser susceptible de prevención.

Palabras claves: Lupus eritematoso sistémico (LES), Síndrome antifosfolido (SAF), Anticuerpos Antifosfolípido (AAF), Anticuerpos anticardiolipina (AAC), Anticoagulante lupico (AL), Trombosis venosa profunda (TVP).

Summary

Type of study: retrospective, longitudinal and descriptive study, at the "Luis Vernaza" Hospital, during the month of January until December 2001.

Objective: To establish the incidence of antiphospholipidic antibodies and antiphospholipidic syndrome in patients with systemic erythematosus lupus, the correlation between the findings of such antibodies and the progress of thromboembolic complications.

The anticardiolipine antibodies were studied using the Elisa method and the lupic anticoagulant using the Russell viper poison test.

Results: Fourteen (17.5%) patients were positive for lupic anticoagulant and 25 (31.25%) were anticardiolipine positive. Fourteen patients gathered the diagnostic criteria. The majority debuted as lupus. The miscarriages and deep venous thrombosis were the most common clinical manifestations.

Conclusions: It was possible to correlate the presence of antibodies with the development of thrombotic complications of the syndrome, which are susceptible of prevention.

Key words: Erythematosus systemic lupus (ESL), Antiphospholipidic syndrome (APS), Antiphospholipid antibodies (APA), Anticardiolipine antibodies (ACA), Lupic anticoagulant (LA), Deep venous thrombosis (DVT).

Introducción

Desde hace bastante tiempo se reconocen ciertas condiciones críticas asociadas a un incremento del riesgo trombótico, tales como: neoplasias, embarazo, trauma, cirugía, inmovilidad prolongada, síndrome nefrótico, así como defectos

congénitos en las proteínas sanguíneas, caracterizándose todos por trombosis venosas (4, 5, 9).

Pero no fue hasta hace tan sólo cinco décadas cuando se descubre por primera vez un factor anticoagulante in vitro en pacientes con lupus

* Médico Hematólogo. Profesor de Hematología Universidad de Guayaquil, Ecuador

** Doctor en Medicina y Cirugía, Universidad Católica Santiago de Guayaquil, Ecuador

eritematoso sistémico (LES), que contrario a las primeras afirmaciones, producía trombosis en aquellos casos. Es así como fue creciendo el interés por esta patología a la que se denominó finalmente síndrome antifosfolípido (SAF) (6).

El SAF está caracterizado por trombosis venosas y/o arteriales recurrentes, abortos recurrentes y trombocitopenia en pacientes que presentan títulos elevados de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) (5, 10, 12). Su importancia reside en la alta probabilidad de recurrencia y en la posibilidad de prevenirlo (3).

Como la mayoría de las enfermedades de naturaleza autoinmune, el SAF afecta sobre todo a las mujeres (80%), y aunque puede aparecer a cualquier edad es más frecuente entre los 20 y 40 años (2,3,5,6,7,9,10). Los estudios de los antígenos linfocíticos humanos sugieren asociaciones con HLA, DR7, DR4, DQW7 y DRW53, pero aún no se ha definido un patrón de herencia específico (3).

El SAF puede aparecer en pacientes que no presentan manifestaciones clínicas ni biológicas de ninguna otra enfermedad (SAF primario) ó asociarse a otras patologías (SAF secundario) fundamentalmente de naturaleza autoinmune entre las cuales la más frecuente es el LES (2, 3, 7, 9).

Los objetivos generales de este estudio son establecer la incidencia de AAF y SAF en pacientes con LES; y, determinar la relación entre el hallazgo de los AAF en pacientes con LES y el desarrollo de las complicaciones tromboembólicas del SAF.

Como objetivos específicos:

1. Comprobar los grupos etarios que desarrollan más frecuentemente este síndrome.
2. Identificar si el diagnóstico de SAF ocurrió antes, durante ó después del diagnóstico de LES.
3. Descubrir las manifestaciones clínicas más comúnmente observadas en pacientes con SAF.

Materiales y métodos

El estudio que se presenta es de carácter retrospectivo, longitudinal y descriptivo; fue

realizado en el hospital "Luis Vernaza", en el periodo comprendido entre enero a diciembre de 2001. El universo comprende 80 pacientes ingresados en las salas de medicina interna del hospital durante el lapso señalado.

Criterios de inclusión: para incluir a los pacientes en el estudio se requirió que cumplieran con los criterios de la Asociación Americana de Reumatología establecidos para el LES (tabla 1).

Tabla 1

Criterios de la Asociación Americana de Reumatología para el diagnóstico de LES

criterio	Definición
1.Eritema Malar	Fijo, bordes elevados o no, en región malar respetando el pliegue nasolabial.
2. Eritema Discoide	Placas eritematoescamosas sobreelevadas con hiperqueratosis y tapones foliculares cicatrización atrófica en esiones evolucionadas.
3. Fotosensibilidad	Erupción cutánea tras exposición solar (referida por el paciente u observada por el médico).
4. Ulceras Orales	Ulceras Orales o Nasofaríngeas usualmente indoloras, observadas por el médico.
5. Artritis	No erosiva, afectando dos o más articulaciones periféricas (edema, dolor a la presión o derrame).
6. Serositis	a) Pleuritis: dolor pleurítico o roce, o evidencia de derrame ó b) Pericarditis: EKG o roce o evidencia de derrame.
7. Enfermedad Renal	a) Proteinuria < a 0.5 g/dl o < 3+ persistente ó b) Cilindros Celulares (hematíes, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos).
8. Enfermedad Neurológica	a) Convulsiones (en ausencia de fármacos causantes o alteraciones metabólicas como uremia, cetoacidosis y alteraciones hidroelectrolíticas) ó b) Psicosis
9. Enfermedad Hematológica	a) Anemia hemolítica con reticulocitosis. ó b) Leucopenia < 4000/mm ³ (> dos determinaciones). ó c) Linfopenia < 1500/mm ³
10. Inmunológicos	A) Células LE +. ó b) Anti-ADN + ó c) Anti Sm +. ó d) Prueba serológica de sífilis falsamente positiva durante al menos 9 meses (confirmación por prueba de inmovilización por treponema pálido o la prueba fluorescente de Ac antitreponema)
11. ANA Positivos	En ausencia de fármacos o infecciones responsables.

Tomado de la Revista Medicine 7(52):2344-2350, 1997

Criterios de exclusión: de tal manera se excluyó a los pacientes que no completaron al menos 4 de los criterios establecidos, completándose una serie de 80 pacientes con diagnóstico de LES. En estos se estudió la incidencia de AAF y SAF, para lo cual se tomaron los criterios de Harris y se dio el diagnóstico de SAF a los que presentaban un criterio clínico más un criterio de laboratorio.

Tabla 2

Criterios de Harris para el diagnóstico de SAF

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SAF (HARRIS)	
Clinico	Laboratorio
Trombosis Venosa	Test de Anticoagulante Lúpico positivo
Trombosis Arterial	AAC IgG (títulos moderados/altos)
Pérdidas Fetales Recurrentes	AAC IgM (títulos moderados/altos)
Trombocitopenia	

Tomado de la Revista Medicine 7 (52), 1997

Los AAC fueron valorados mediante el método de ELISA. Los AL fueron evaluados en base al test de veneno de la víbora de Russel.

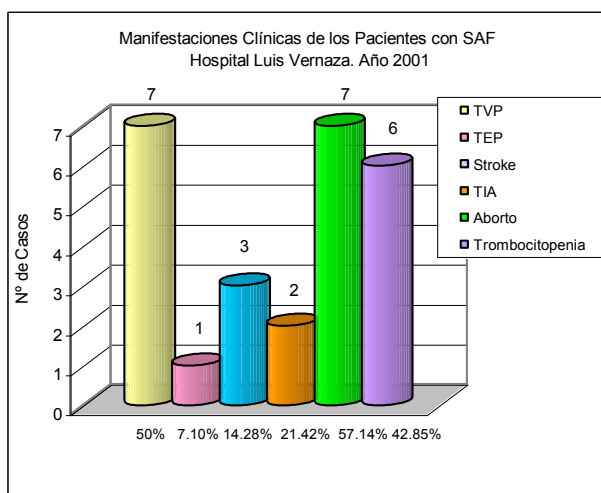
La información fue recopilada en un formulario previamente diseñado. En el análisis estadístico de los datos se incluyeron porcentajes, medidas de tendencia central, tablas de implicación, prueba de CHI cuadrado e índice de probabilidad.

Resultados

De los 80 pacientes con diagnóstico de LES, 14 (17.5%) fue AL positivo y 25 (31.25%) presentaron AAC positivo. De los pacientes que presentaron AAF positivos, sólo 14 (17.5%) de los casos de LES reunieron los criterios para el diagnóstico de SAF.

Gráfico1

SAF en el LES; hospital "Luis Vernaza". Año 2001

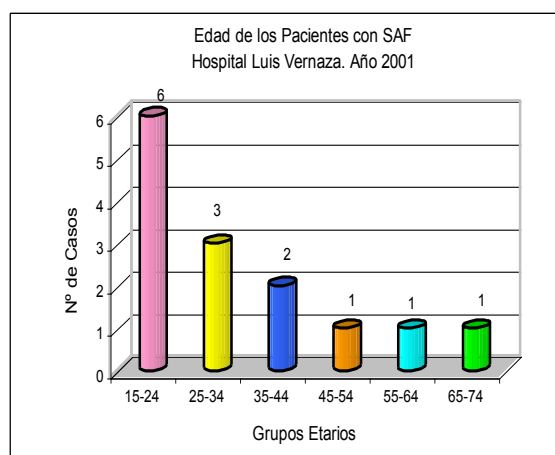


De los 14 pacientes AL positivos, 9 (64.28%) presentaron el SAF, mientras que de los 25 AAC positivos, 14 (56%) lo presentaron.

Refiriéndonos específicamente a los pacientes con SAF, todos pertenecieron al sexo femenino, encontrándose en un rango de edad entre los 15 a 72 años, distribuidos en grupos etarios de la siguiente manera: 15 a 24 años, 6 pacientes (42.8%); 25 a 34 años, 3 pacientes (21.4%); 35 a 44 años, 2 pacientes (14.2%); en los tres grupos etarios restantes se encontró un paciente por cada uno, lo que equivale al 7.14% para cada grupo estudiado. El promedio de edad fue de 31.8 años, con una desviación estándar de 12.

Gráfico 2

Grupos etarios de los pacientes con SAF

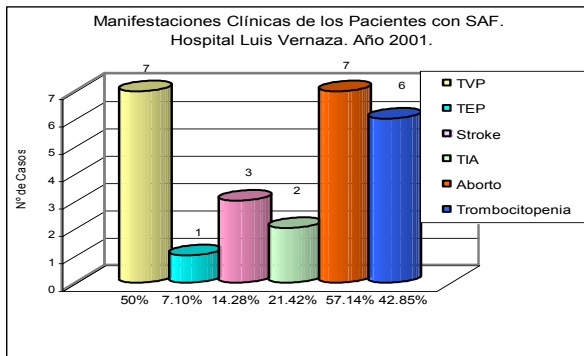


En cuanto a la forma de debut, 12 de los 14 pacientes (85.71%) iniciaron su cuadro clínico como LES y los 2 pacientes restantes (14.3%) debutaron como SAF.

Con relación a las manifestaciones clínicas de los pacientes con SAF, 7 (50%) presentaron trombosis venosa profunda, 1 (7.1%) presentó tromboembolismo pulmonar, 2 (14.28%) presentaron accidente isquémico transitorio, 3 (21.42%) evento cerebrovascular isquémico, 6 (42.85%) trombocitopenia, y 8 pacientes (57.14%) presentaron abortos.

Gráfico 3

Manifestaciones Clínicas más frecuentes en los pacientes con SAF



Se halló correlación estadística entre la presencia de AAF y el desarrollo de todas las manifestaciones clínicas mencionadas, excepto con la trombocitopenia.

Discusión

En el estudio realizado por Love y Santoro, sobre prevalencia y significancia clínica de los AAF en 29 series (que corresponde a más de 1000 pacientes con LES), se encontró una frecuencia promedio del 34% para la presencia del AL y del 44% para los AAC (11). En el presente trabajo la prevalencia del AL en el LES fue del 17.5% y de los AAC del 31.25%.

La incidencia de SAF en los pacientes con LES que se obtuvo en este estudio fue del 17.5%. En distintos estudios se informan datos que oscilan entre el 10 al 26%, aduciendo a las variaciones probablemente diferencias entre los métodos de laboratorio utilizados, criterios diagnósticos, así como también estudios influenciados por la producción transitoria de las AAF (1,11).

Tomando en consideración la alta incidencia de casos de SAF en el total de pacientes con AAF positivos (64.28% para el AL y 56% para los AAC), se señala que existe un riesgo elevado de trombosis en estos, a pesar que pueden haber individuos con alteraciones de laboratorio que no presentan sintomatología alguna, como se constata en el estudio de Love y Santoro (11).

Haciendo referencia al grupo de pacientes conformado en este estudio, la edad promedio de

los 14 pacientes fue de 35.2 años (rango: 15-72 años), siendo similar a la reportada por Alarcón-Segovia en su estudio en donde se estableció un promedio de 34.4 años (rango:12-70 años). En cuanto al sexo no hubo discrepancias, pues es ya conocido que la casi totalidad de los pacientes con SAF asociado a LES son de sexo femenino (1). De igual manera, casi todos los pacientes con SAF de este estudio, tuvieron antecedentes de LES, apoyando la afirmación que dicha patología es la que se asocia con más frecuencia al síndrome.

De los 14 pacientes con SAF; 12 es decir el 85.71% debutó como LES y los dos restantes debutaron como SAF. Nuestros resultados concuerdan con las publicaciones sobre el síndrome, donde se cita que por lo general el paciente ya ha sido diagnosticado de su LES cuando presenta complicaciones trombóticas (1,2,3,5,8,9,10,11).

En este estudio se corroboró que las manifestaciones clínicas más frecuentes de los pacientes con SAF son sin lugar a dudas los abortos recurrentes y la trombosis venosa profunda (1,5,9,10,11). El 57.14% de los pacientes con SAF presentaron abortos, que es un porcentaje bastante elevado si relacionamos los abortos presentados en las pacientes lúpicas sin SAF que correspondió al 13.75%. Entonces, la presencia de AAF incrementaría el riesgo de abortos en las pacientes con LES, sobre todo durante el primero y segundo trimestre del embarazo (1,3,4,6,7,11,12). El 50% de las pacientes con SAF presentó trombosis venosa profunda (TVP), lo cual coincide con la literatura. Sin embargo, en los textos se señala que los pacientes con TVP se complican con tromboembolismo pulmonar e infarto en el 33% de los casos, lo cual no ocurrió en nuestro estudio, ya que sólo una de las pacientes con TVP presentó esta complicación, luego de lo cual falleció (11). A esto se le atribuye el hecho que todos los pacientes que presentaron TVP acudieron tempranamente al hospital, siendo anticoagulados rápidamente y puesto en utilización medidas antiembólicas. El resto de complicaciones se observaron con menor frecuencia.

Conclusiones

En este trabajo luego del análisis estadístico se pudo constatar que sí hubo correlación entre la presencia de AAF y todas las complicaciones del

síndrome a excepción de la trombocitopenia, ya que muchas de las pacientes lúpicas que presentaron esta alteración hematológica tenían los anticuerpos negativos, lo que contrasta con estudios internacionales previamente realizados en donde sí se encontró asociación (1,11). Esta diferencia se explica debido a que en los pacientes con LES existen alteraciones inmunológicas que pueden ser causantes de procesos como anemia hemolítica ó púrpura trombocitopénica, sin necesidad de encontrar SAF asociado.

Recomendaciones

Existiendo evidencia de la relación entre la positividad de AAF y la aparición de manifestaciones tromboembólicas en pacientes con LES quienes en su mayoría son mujeres jóvenes con una vida productiva, se recomienda al clínico que solicite de forma rutinaria las pruebas de laboratorio para determinación de AAF a todos los pacientes lúpicos. De encontrarse positivos, se deberán tomar en consideración las situaciones en las que está aumentado el riesgo de trombosis para emprender un tratamiento de anticoagulación en forma precoz que permita prevenir complicaciones para mejorar la calidad de vida del paciente.

Referencias bibliográficas

1. Alarcón-Segovia D, Deleze M: Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid síndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective análisis of 500 consecutive patients. *Medicine* 68 (6): 353-364, 1997
2. Asherson R: Antiphospholipid antibodies and syndromes. *Reumatologic Diseases* 26: 587-623, 1997
3. Asherson R: Antiphospholipid Syndrome. *J Invest Dermatol* 100: 215-275, 1993
4. Bauer K, Goodnight S: Hypercoagulable States: Translation of risk factors to clinical practice. *Hematology* 11: 255-268, 1999
5. Canoso R, Olivera R: Síndrome antifosfolípido. *JAMA* 227: 1549-1551, 1996
6. Franco J, Cervera Segura R: Síndrome antifosfolípido. *Medicine* 7 (52): 2351-2357, 1997
7. García B, García K: Síndrome antifosfolípido. *Rev Medicina* 5 (3): 35-38, 1999
8. Harris E, Gharavi A: The International Anticardiolipin Standardization Workshop / The Kingston Antiphospholipid Antibody Study (KAPS) Group. *Journal Clinic Pathology* 94: 474-484, 1990
9. Hughes G: El Síndrome Antifosfolípido: 10 años de estudio. *The Lancet* 24 (1): 30-33, 1994
10. Lockshin M: Antiphospholipid antibody síndrome. *Rheumatic Disease Clinics of North Am* 20 (1): 45-49, 1994
11. Love P, Santoro S: Antiphospholipid antibodies: Anticardiolipin and Lups Anticoagulant in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and in NON-SLE Disorders. Prevalence and Clinical Significance. *Annals of Internal Med* 112: 682-698, 1990
12. Petri M: Diagnosis of Antiphospholipid Antibodies. *Rheumatic Disease Clinics of North Am* 20 (1): 443-469, 1994

Dr. Luis Fernando Albán De La Torre



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL