

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**EPIDEMIOLOGÍA DE LOS PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO
VALORADOS EN LA CONSULTA EXTERNA DE REUMATOLOGÍA HOSPITAL
SAN JUAN DE DIOS DESDE ABRIL 2018 HASTA ABRIL 2019**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de
Posgrado para optar por el grado y el título de especialista en Medicina Interna

ORLANDO ESTEBAN QUINTANA QUIRÓS

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2019

DEDICATORIA

A Dios, por siempre acompañarme a donde quiera que vaya.

A Ma y a Pa, por todo su ayuda, cariño y consejos.

A Rebe, por acompañarme y apoyarme incondicionalmente.

A Paula porque a pesar de la distancia siempre está atenta y me aconseja

AGRADECIMIENTOS

A mi familia y pareja.

A Allan Ramos, por su ayuda y consejos en la elaboración de este trabajo.

Al servicio de Reumatología del Hospital San Juan de Dios por permitirme el desarrollo de esta tesis en su espacio.

A todos los tutores y profesores que contribuyeron a mi formación.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina Interna de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna. “

Dr. Allan Ramos Esquivel
Director de Tesis

Dr. Carlos Araya Fonseca
Asesor y lector de Tesis

Dr. José Alonso Acuña Feoli
Coordinador local del Posgrado en Medicina Interna- Hospital San Juan de Dios

Dr Stanley Grant Villegas
Coordinador local del Posgrado en Medicina Interna- Hospital Calderón Guardia

Dr Julián Peña Varela
Coordinador local del Posgrado en Medicina Interna-Hospital México

Dr. Daniel Murillo Castro
Coordinador Nacional del Posgrado en Medicina Interna

CUADRO DE CONTENIDOS

DEDICATORIA.....	ii
AGRADECIMIENTOS.....	iii
HOJA DE APROBACIÓN.....	iv
CUADRO DE CONTENIDOS.....	v
RESUMEN EN ESPAÑOL.....	vii
RESUMEN EN INGLÉS.....	ix
LISTA DE CUADROS.....	xi
LISTA DE FIGURAS.....	xiii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xiv
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	1
1. EPIDIMIOLOGÍA.....	1
2. RESEÑA HISTÓRICA.....	2
3. FISIOPATOLOGÍA.....	3
4. PRINCIPALES MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	5
5. OTRAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	5
6. EL SAAF CATASTRÓFICO.....	7
7. INTERPRETACIÓN DE ANTICUERPOS.....	7
8. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.....	9
CAPÍTULO II: MÉTODOS y MATERIALES.....	10
1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	10
2. OBJETIVOS.....	10
3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	11
4. METODOLOGIA.....	11

CAPÍTULO III: RESULTADOS.....	13
1. CARACTERÍSTICAS GENERALES.....	14
2. DETERMINACIÓN DE LA PRESCENCIA DE ANTICUERPOS.....	15
3. PERFIL DE ANTICUERPOS.....	18
4. MANIFESTACIONES TROMBÓTICAS.....	19
5. MANIFESTACIONES OBSTETRICAS.....	20
6. MANIFESTACIONES NO TROMBÓTICAS Y NO OBSTÉTRICAS.....	22
7. ASOCIACIONES ESTADÍSTICAS.....	24
8. COMPARACIÓN CON EL <i>EUROPHOSPHOLIPID PROJECT</i>	26
CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN.....	29
1. LIMITACIONES.....	32
2. RECOMENDACIONES.....	34
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES.....	35
BIBLIOGRAFÍA.....	36
ANEXOS.....	38

RESUMEN

Antecedentes: El síndrome antifosfolípidos es una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de anticuerpos dirigidos contra fosfolípidos de membrana o complejos fosfolípido-proteínas, que inducen a un estado protrombótico manifestado como trombosis o morbilidad obstétrica. En nuestro país no contamos con un perfil epidemiológico ni clínico de la enfermedad, por lo que debemos usar de referencia los datos obtenidos de poblaciones de otros países. El objetivo de este análisis es conocer el comportamiento clínico propio de esta enfermedad y determinar si existen diferencias con las poblaciones frecuentemente referenciadas en la literatura.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio observacional retrospectivo de los pacientes valorados en el servicio de Reumatología del Hospital San Juan de Dios desde abril 2018 hasta abril 2019. Se obtuvieron datos de 60 pacientes con diagnóstico del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Se tabularon las características clínicas, epidemiológicas y se relacionó el perfil de anticuerpos, con las manifestaciones clínicas reportadas. Se compararon los hallazgos obtenidos de este análisis con la población europea del *Europhospholipid Project*, publicado en la revista *Lupus* del año 2009.

Resultados: La muestra revisada estuvo constituida en su mayoría por mujeres (87%), con una relación femenino-masculina de 5:1. La edad promedio al diagnóstico fue de 33 años (+/- 11). Un 45% de la población tuvo manifestaciones trombóticas venosas y un 23% arteriales. En el lecho venoso, la mayoría de los casos fueron por TVP en extremidades (85%). En el territorio arterial, la manifestación más frecuente fue ECV (93%). El perfil de anticuerpo más frecuente fue el de alto riesgo (AL positivo). No se detectaron asociaciones estadísticamente significativas entre el tipo de anticuerpo y las categorías clínicas estudiadas ($p > 0.05$).

Las complicaciones obstétricas más frecuentes fueron las tardías, principalmente a causa de las pérdidas gestacionales, luego de 10 semanas (80%).

Las manifestaciones no trombóticas más frecuentes fueron VDRL falso positivo, plaquetopenia y TTP prolongado. Las principales diferencias con la población europea consistieron en una mayor frecuencia de manifestaciones obstétricas tardías vs tempranas en esa latitud, y mayor prevalencia de signos clínicos no trombóticos no obstétricos.

Conclusiones: El perfil local de los pacientes corresponde a femeninas con SAAF primario empezando la tercera década de la vida con anticoagulante lúpico positivo, TTP prolongado, VDRL falso positivo y trombocitopenia; asimismo con presencia de eventos trombóticos tipo venosos, sobre todo en miembros inferiores y con morbilidad obstétrica tardía principalmente a expensas de pérdidas gestacionales por arriba de las 10 semanas. Los hallazgos son muy similares a los de la población europea con excepción del perfil obstétrico y el no trombótico.

ABSTRACT

Background

The antiphospholipid syndrome is an autoimmune disease characterized by the presence of autoantibodies directed against membrane phospholipids or protein-membrane complex that induce a prothrombotic state manifested as thrombotic events or obstetric morbidity. In our country we have limited data of the clinical and epidemiologic characteristics of the patients with the disease and have no alternative but to use the information of other latitudes. The objective of this analysis is to create our own epidemiologic and clinical profile of the disease and establish if there is a major difference with the population commonly referred in the literature, for example, the European.

Materials and methods

An observational, retrospective study was carried out in the Rheumatology outpatient clinic of the Hospital San Juan de Dios between April 2018 and April 2019. Sixty patients with diagnosis of antiphospholipid syndrome were enrolled in the study and the clinical and epidemiological characteristics were tabulated. The results were compared with the Europhospholipid Project trial published in 2009.

Results

The sample revisited consisted in a majority of females (87%), with a 5:1 relationship with males. The mean age at diagnosis was 33 years old (+/- 11). 45% of the population had vein thrombosis and a 23% arterial thrombosis. In the venous bed, the most usual clinical mark was DVT in the lower extremities. For arterial episodes, the most common manifestation was stroke (93%). The antibody profile more frequently encountered was the high-risk category (positive LA). There were no statistically significant associations with the different types of antibodies and the clinical categories ($p > 0.05$).

The more prevalent obstetric complications were late fetal loss (80% of the late morbidity group), which is also accounting for the main differences to the European population. For the other types of signs and symptoms other than gestational thrombotic, prolongations of TTP, false positive VDRL and thrombocytopenia were the most prevalent.

Conclusions

The local profile of the disease is typically a female patient in their 30's, with no other autoimmune etiology (primary disease) and a positive lupus anticoagulant, prolonged TTP, and false positive VDRL. Usually the patients reveal vein thrombotic events, especially in lower extremities and late pregnancy losses. These findings are very similar with the European population except for the obstetric manifestations and the extra thrombotic markers.

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1

Distribución de pacientes con diagnóstico de SAAF según género y edad media a la valoración y edad promedio al diagnóstico. Servicio de Reumatología, HSJD, periodo de abril 2018 hasta abril 2019 (P. 14).

Cuadro 2

Distribución de SAAF según su origen en primario o secundario. Servicio de Reumatología, HSJD, periodo de abril 2018 hasta abril 2019 (P.15).

Cuadro 3

Distribución de pacientes con diagnóstico de SAAF según tipo de anticuerpos. Servicio de Reumatología, HSJD, periodo de abril 2018 hasta abril 2019 (P. 17).

Cuadro 4

Distribución de eventos tromبóticos según territorio vascular de los pacientes con diagnóstico de SAAF. Servicio de Reumatología, HSJD, periodo de abril 2018 hasta abril 2019 (P. 20).

Cuadro 5

Distribución de eventos obstétricos en los pacientes con diagnóstico de SAAF según temporalidad de presentación en el embarazo (tempranos vs tardíos). Servicio de Reumatología, HSJD, periodo de abril 2018 hasta abril 2019 (P. 21).

Cuadro 6

Manifestaciones clínicas no trombóticas ni obstétricas de los pacientes con diagnóstico de SAAF. Servicio de Reumatología, HSJD, periodo de abril 2018 hasta abril 2019 (P. 23).

Cuadro 7

Eventos trombóticos y recurrencias según presencia del tipo de anticuerpo en pacientes con diagnóstico de SAAF valorados en la consulta externa de Reumatología HSJD en el periodo de abril 2018 hasta abril 2019 (P. 25).

Cuadro 8

Eventos obstétricos tempranos y tardíos según presencia del tipo de anticuerpo en pacientes con diagnóstico de SAAF valorados en la consulta externa de Reumatología, HSJD en el periodo de abril 2018 hasta abril 2019 (P. 26).

Cuadro 9

Comparación porcentual entre las manifestaciones clínicas y epidemiológicas de los casos de SAAF valorados en la consulta externa de Reumatología, HSJD en el periodo de abril 2018 hasta abril 2019 y el *Europhospholipid Project*, publicado en la revista "Lupus" en el año 2009 (P. 27).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:

- Diagrama de flujo de los pacientes elegibles e incluidos en el presente estudio (P. 13).

Figura 2:

- Distribución del porcentaje de casos con AL positivo o presencia de ACL o AB2GP1 en títulos moderados o altos para la muestra de pacientes (n=60) con diagnóstico de SAAF, valorados en la consulta externa del HSJD desde abril 2018 hasta abril 2019 (P. 16).

Figura 3:

- Distribución del perfil de riesgo de SAAF según la positividad de anticuerpos. Servicio de Reumatología, HSJD, periodo de abril 2018 hasta abril 2019 (n=60) (P. 18).

Figura 4:

- Distribución porcentual de las categorías de manifestaciones clínicas presentados en la muestra (n=60) de pacientes con SAAF valorados en la consulta externa de reumatología desde abril del año 2018 hasta abril del año 2019 (P. 22).

Figura 5:

- Distribución porcentual de las manifestaciones clínicas no trombóticas y no obstétricas presentadas en la muestra (n=60) de pacientes con SAAF valorados en la consulta externa de Reumatología desde abril del año 2018 hasta abril del año 2019 (P. 24).

Figura 6:

- Comparación porcentual de las manifestaciones clínicas y epidemiológicas de los casos de SAAF valorados en la consulta externa de Reumatología HSJD desde abril 2018 hasta abril 2019 y el *Europhospholipid Project* publicado en la revista *Lupus* en el año 2009 (P. 26).

LISTA DE ABREVIATURAS

AL	Anticoagulante lúpico
APL	Antifosfolípidos
AB2GP1	Anticuerpos anti-B2 glicoproteína 1
ACL	Anticardiolipinas
DE	Desviación estándar
HSJD	Hospital San Juan de Dios
IgG	Inmunoglobulina G
IgM	Inmunoglobulina M
LES	Lupus eritematoso sistémico
RCIU	Restricción de crecimiento intrauterino
SAAF	Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos
TEP	Tromboembolismo Pulmonar
TTP	Tiempo de tromboplastina
TVP	Trombosis venosa profunda
ECV	Evento cerebrovascular

CAPITULO I: INTRODUCCIÓN

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF en sus siglas en español) es una enfermedad autoinmune caracterizada por eventos trombóticos u obstétricos asociados a la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra fosfolípidos de membrana, complejos fosfolípido-proteínas (proteínas que son cofactores de esos fosfolípidos como la B2 glicoproteína 1) o solo contra los cofactores(6). Usualmente se clasifica en primario o secundario. Se habla de secundario cuando se documenta en conjunto con otras enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico, padecimiento más frecuente(15).

Aunque existe una gran variedad de anticuerpos identificados, en la actualidad están estandarizadas la medición de tres para el diagnóstico de esta entidad: anti-B2 glicoproteína 1, anticardiolipinas y anticoagulante lúpico(5).

1. Epidemiología

De forma global, el SAAF presenta una incidencia de 5 casos por 100 mil y una prevalencia de 40-50 casos por 100 mil habitantes en países desarrollados. Alrededor de 1-5% de la población sana puede tener los anticuerpos positivos en títulos bajos sin asociar manifestaciones clínicas del síndrome clínico (15). En nuestro medio no hay datos a la fecha.

Las características epidemiológicas pueden variar dependiendo de la región geográfica. Uno de los estudios epidemiológicos más grandes y populares en la literatura es el *Euro-Phospholipid Project*, publicado en el 2009. En este estudio se analizaron, de forma prospectiva, las características clínicas y epidemiológicas del síndrome por un plazo de 10 años en múltiples sitios de Europa (se incluyeron 13 países). Se identificaron alrededor de 1000 pacientes que reunían los criterios de clasificación de síndrome antifosfolípido.

Se observó un predominio del género femenino con una relación 5:1 (82% vs 18%) y de la raza caucásica (98.5% de la muestra). La edad media de inicio de la enfermedad fue de 34 años. Más de la mitad de los pacientes fueron clasificados como SAAF primario (53%) y un 47 % como SAAF secundario.

2. Reseña Histórica

Los orígenes del síndrome datan de la época de los años 50 con el descubrimiento del anticoagulante lúpico por Conley y Hartmann. En esa misma década iniciaron las observaciones que relacionaban el VDRL falso positivo con enfermedades autoinmunes y el AL (8).

Inicialmente, se creía que el AL generaba predisposición a sangrado por su tendencia a prolongar el TTP y, no fue sino hasta 1964, cuando se estableció su asociación paradójica con trombosis (10). Posteriormente, en los años 70 se empezaron a incrementar los reportes que ligaban el AL con LES y con muertes fetales, pero no fue sino hasta la década de los 80 cuando se estableció el perfil clásico que se conoce hoy día de trombosis, morbilidad obstétrica y positividad de anticuerpos. También vale destacar que en 1983 se descubrió que los anticuerpos relacionados con el anticoagulante lúpico se unían a las “cardiolipinas”. La fuerte asociación entre positividad de AL y ACL ocasionó que por un tiempo se le llamara a la entidad como “síndrome anticardiolipina”. Inclusive se crearon ensayos en fase sólida para detectar anticuerpos en contra de estos fosfolípidos, en aras de reemplazar la medición tradicional del anticoagulante lúpico (8).

Es importante subrayar que por años se mantuvo la creencia de que la positividad del AL dependía únicamente de la presencia de ACL, sin embargo, a través de los años se documentó que, además de las anticardiolipinas, existían otros anticuerpos antifosfolípidos que ocasionaban las manifestaciones clínicas y la positividad del AL.

Continuando el recorrido, en la década de los 90 se descubre otro antígeno de importancia denominado la B2 glicoproteína 1 y se observa una estrecha asociación con las cardiolipinas (formación de complejos fosfolípidos proteína).

La unión a las cardiolipinas no fue el único factor vinculante con el fenotipo del SAAF, sino que también se observó que los anticuerpos dirigidos exclusivamente contra esta proteína (sin estar formando complejos con cardiolipina) podían prolongar los ensayos de anticoagulante lúpico y ser patógenos en sí mismos (8). Su descubrimiento fue tan relevante que se introdujo cerca de la década de los 2000 como parte de los criterios de clasificación y es considerado actualmente como uno de los principales antígenos de la enfermedad (16, 17).

Actualmente, se encuentran en estudio otra gran cantidad de anticuerpos que podría tener también una relación estrecha con esta entidad y en un futuro ser incluidos como parte del diagnóstico (7).

3. Fisiopatología

La formación de anticuerpos, si bien es lo característico de la enfermedad, no es el único mediador de este síndrome, pues no todas las personas que los presentan positivos desarrollan manifestaciones trombóticas u obstétricas. Se cree que además de su formación, se necesita otro factor precipitante para desarrollar un fenotipo clínico. Algunos autores han denominado este comportamiento como la “teoría del doble hit” (15,17).

El mecanismo por el cual se forman los anticuerpos no está claramente definido. Se proponen como *triggers* para su formación los agentes infecciosos. Se cree que puede deberse al mimetismo entre secuencias moleculares de antígenos microbianos o alteraciones del plegamiento de la B2 glicoproteína al unirse con epítomos bacterianos.

También está propuesta una base genética predisponente. Los principales genes identificados son los HLA, entre ellos el HLA-DR4 y HLA-DRw53. Otros genes no HLA que se han vinculado son el IRF5 y el STAT4 (15).

Una vez que los anticuerpos se unen a la B2 glicoproteína y/o a fosfolípidos de membrana (endotelio, plaquetas, leucocitos, trofoblastos) se desencadena una serie de mecanismos de transducción de señal que llevan a la célula hacia un fenotipo protrombótico e inflamatorio (5).

La interacción entre el complejo antígeno-anticuerpo y la célula se da inicialmente a través de los receptores tipo TOLL y NOD, sobre todo el TLR2 (receptor TOLL tipo 2), TLR4 (receptor TOLL tipo 4), Anexina 2 y LRP8 (receptor de lipoproteínas de baja densidad relacionado con la proteína 8). Luego de la activación de estos receptores ocurre regulación al alza de moléculas como E-selectina, factor tisular, regulación a la baja de inhibidores del factor tisular, activación del complemento, aumento de activadores de plasminógeno, aumento de receptores de fibrinógeno (por ejemplo, glicoproteína IIb/IIIa en plaquetas), activación de neutrófilos, monocitos, entre otros.(15).

Respecto de las complicaciones del embarazo, la patogénesis varía dependiendo del tiempo de presentación de las mismas (temprana vs tardía). Se propone que los abortos recurrentes están relacionados con un efecto inhibitorio directo de los anticuerpos sobre la proliferación de las células trofoblásticas. Las complicaciones tardías ocurren más que todo por un fallo, inducido por anticuerpos antifosfolípidos, de las vellosidades trofoblásticas para remodelar adecuadamente las arterias espirales maternas, lo que lleva a un compromiso del flujo sanguíneo materno y como consecuencia, lesión hipóxica, inadecuado aporte de nutrientes al feto y flujo de alta velocidad que ocasiona daño placentario.

La forma en que la presencia de anticuerpos antifosfolípidos afecta el remodelamiento de las arterias espirales maternas se ha investigado más ampliamente con los anticuerpos anti-B2 glicoproteína; ya que se expresa de forma constitutiva en la superficie de los trofoblastos de las células placentarias y también en las células endoteliales de la decidua materna. Al unirse los anticuerpos con el antígeno y activar de forma secundaria receptores como el LRP8 en modelos *in vitro*, ocurre inhibición de la migración trofoblástica, disminución de factores angiogénicos trofoblásticos y un deterioro en las interacciones del trofoblasto con el endotelio.(15).

4. Principales manifestaciones clínicas

Como se mencionó previamente, las manifestaciones que definen el síndrome se clasifican en trombóticas u obstétricas. Las trombóticas pueden ocurrir en el lecho venoso, arterial o en la microcirculación y deben ser confirmadas por estudios adecuados que pueden ser de imagen o histopatológicos (15,5). En caso de ser histopatológico, debe demostrarse la ausencia de inflamación de la pared del vaso. La trombosis venosa profunda de los miembros inferiores es el sitio de trombosis más frecuente, con una prevalencia del 39% en estudios epidemiológicos europeos(2).

Respecto al territorio arterial, las más frecuentes son ECV e ICT (20% y 11% respectivamente). Un 19-29% de los casos tienen episodios recurrentes en ausencia de tratamiento(2).

Las manifestaciones obstétricas se dividen en tempranas y tardías. La temprana es la más frecuente e involucra abortos recurrentes antes de las 10 semanas de gestación. Las tardías son manifestaciones de insuficiencia placentaria como restricción de crecimiento intrauterino, pre-eclampsia, eclampsia y pérdidas gestacionales(4).

5. Otras manifestaciones clínicas

Como el síndrome posee un espectro amplio, se han descrito gran cantidad de manifestaciones en múltiples sistemas como el renal, dermatológico, cardíaco y hematológico, entre otros.

Entre las manifestaciones hematológicas aparte de la trombosis, la más frecuente es la trombocitopenia, observada en un 30% de los pacientes. Es más pronunciada durante los episodios trombóticos y se observa de forma más frecuente en pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico.

Los conteos de plaquetas usualmente son mayores a 50 mil, por lo que rara vez ameritan intervención. A nivel cardíaco, existe un mayor riesgo de trombosis coronaria, formación de trombos intracardiacos y una mayor progresión de la enfermedad aterosclerótica que en la población general. Además, se ha observado con más frecuencia una serie de cambios estructurales cardíacos, principalmente a nivel valvular. Según Corban et al., (2017), a los cambios valvulares que aparecen en esta entidad se les conoce como endocarditis trombótica no infecciosa o de *Libman Sacks*. Las anomalías de las válvulas están presentes en el 15-30% de los pacientes, usualmente por engrosamiento, nódulos valvulares, estenosis y/o regurgitaciones. La válvula más afectada es la mitral y en segunda posición está la válvula aórtica. El corazón se afecta con más frecuencia en casos de SAAF secundario(4,15).

En el ámbito dermatológico, la manifestación más frecuente es livedo reticularis. Ocurre en 16-25% de los pacientes. Pueden observarse otras manifestaciones como gangrena digital, necrosis de piel, pioderma gangrenoso y lesiones pseudo-vasculíticas.

Desde el punto de vista renal, pueden ocurrir alteraciones por microangiopatía trombótica, que se manifiesta como proteinuria, hematuria, insuficiencia renal, entre otros. Estas alteraciones son difíciles de diferenciar de la nefritis lúpica en SAAF secundario por lo que en estos casos amerita biopsia.

Entre otras manifestaciones se incluyen: deterioro cognitivo por microtrombosis cerebral, cefaleas de difícil tratamiento, epilepsia, corea, hipertensión pulmonar, síndrome de distrés respiratorio agudo.(9,15).

6. El SAAF catastrófico

Existe una variante clínica del síndrome con una presentación severa y alto riesgo de mortalidad (17). Ocurre en menos del 1% de los pacientes y se define como la ocurrencia de trombosis intravascular que afecta 3 o más órganos, tejidos o sistemas (riñones 73% de los casos, 60% pulmón, 56% cerebro y 47% piel). Puede ocurrir de forma simultánea o dentro de un lapso de 1 semana (17). Es más frecuente que afecte vasos de pequeño calibre, pero puede afectar cualquier calibre. Se observa de forma predominante en los SAAF primarios (60% casos). Las infecciones son el precipitante más importante. Se ha registrado una mortalidad a 12 años de 37% de los casos(15,16).

7. Interpretación de anticuerpos

Siempre se recomienda medir los 3 tipos de anticuerpos estandarizados (mencionados al inicio) al unísono, con el fin de tener el perfil completo de los mismos. Además, algunos pacientes pueden ser positivos solo a un anticuerpo. Los anticuerpos anti-B2 glicoproteína y anti-cardiolipina se miden por inmunoensayos (ELISA) en fase sólida. Se consideran positivos si se detecta la presencia de IgG o IgM en títulos moderados o altos, aunque los IgG son los que tienen una mayor asociación con trombosis. Se definen como títulos moderados o altos aquellos >40 Unidades internacionales de IgG (GPL en sus siglas en inglés), IgM (MPL en sus siglas en inglés) o superiores al percentil 99. Los títulos bajos tienen poca correlación con los eventos clínicos por lo que no se incluyen en los criterios de clasificación y diagnóstico.

No se tiene claro el significado clínico de los tipos IgA por lo que no está incluida su tipificación en los ensayos de rutina (1,6).

Con respecto al anticoagulante lúpico (APL), como el término se refiere a un grupo heterogéneo de anticuerpos en quienes no ha sido posible generar una medición estandarizada directa, lo que se busca (de forma indirecta) es medir la capacidad de los anticuerpos del suero del paciente para prolongar las pruebas *in vitro* de coagulación dependientes de fosfolípidos.

Los ensayos *in vitro* más utilizados son dos: el tiempo del veneno diluido de Russel, y el tiempo de Tromboplastina activado (1,6). El paciente es considerado positivo si alguno de los dos está alterado. La prueba se afecta fácilmente ante la presencia de anticoagulantes, por lo que idealmente deberían ser suspendidos al menos 2 semanas para hacer la medición(3).

El tipo de anticuerpos antifosfolípidos positivos define el riesgo de eventos asociados al SAAF. Se han establecido tres perfiles en aras de ayudar en la toma de decisiones terapéuticas (16).

El perfil de alto riesgo se refiere a un APL positivo con o sin títulos moderados-altos de anticardiolipinas IgG/IgM o antiB2 glicoproteína IgG/IgM. Este último es el que se asocia a mayor probabilidad de trombosis. El perfil de moderado riesgo está definido como un anticoagulante lúpico negativo, pero alguno de los otros anticuerpos positivos en títulos moderados o altos (5,16). El perfil de bajo riesgo se observa cuando hay resultados negativos para el anticoagulante lúpico y solo títulos bajos de alguno de los otros anticuerpos. Existen muchos otros anticuerpos antifosfolípidos documentados, pero de momento, no han sido introducidos en el diagnóstico de SAAF, particularmente por la falta de estandarización en su medición(7).

8. Criterios diagnósticos

En la actualidad, se utilizan los criterios de Sapporo, establecidos en Japón 1998 y actualizados en la conferencia de *Sidney* en el 2006 (17). Estos son criterios de clasificación, es decir, se usan con el objetivo de homogenizar los casos para efectos de investigación (16). Como estos criterios no abarcan todo el espectro del síndrome, muchos clínicos los usan como una guía y no como una regla rígida para el diagnóstico (4,15).

Los criterios de Sapporo son los siguientes:

Criterios clínicos

- Trombosis vascular: ≥ 1 episodio clínico de trombosis arterial, venosa o de pequeño vaso. La trombosis debe ser corroborada objetivamente. Si se usan criterios histopatológicos, no debe existir inflamación de la pared vascular.
- Morbilidad obstétrica: Definida como ≥ 1 muerte no explicada de un feto morfológicamente normal ≥ 10 semanas de gestación. ≥ 1 parto pretérmino de un feto morfológicamente normal de < 34 semanas de gestación producto de pre-eclampsia, eclampsia o insuficiencia placentaria. ≥ 3 pérdidas gestacionales consecutivas de < 10 semanas de gestación habiendo excluido otras causas maternas y paternas.

Criterios de laboratorio

- Presencia de anticuerpos antifosfolípidos positivos en ≥ 2 ocasiones en un intervalo de 12 semanas y < 5 años antes de las manifestaciones clínicas. La positividad de anticuerpos se define como ≥ 1 de los siguientes:
 - Anticoagulante lúpico positivo
 - Títulos medios o altos de anti-cardiolipinas de tipo IgG o IgM
 - Títulos medios o altos de anti B2 glicoproteína I de tipo IgG o IgM

CAPÍTULO II: MÉTODOS Y MATERIALES

1. Pregunta de Investigación

¿Cuáles son las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con diagnóstico de síndrome antifosfolípidos valorados en la consulta externa de reumatología HSJD desde abril 2018 hasta abril 2019?

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Describir la epidemiología y las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de Síndrome Antifosfolípido valorados en la Consulta Externa de Reumatología del HSJD desde abril 2018 hasta abril 2019.

2.2 Objetivos específicos

- Conocer la distribución de sexo y edad al diagnóstico del Síndrome antifosfolípidos en la muestra definida.
- Identificar el perfil de anticuerpos antifosfolípidos de los pacientes con el diagnóstico de esta entidad y su asociación con las manifestaciones clínicas
- Describir las manifestaciones clínicas trombóticas y obstétricas reportadas en el expediente clínico y determinar qué proporción de pacientes son clasificados como un síndrome de anticuerpos antifosfolípidos secundario
- Comparar los datos epidemiológicos de la muestra a utilizar con la epidemiología reportada en el *Euro-Phospholipid Project 2009*.

3. Justificación del estudio

Las características que conocemos del Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido (SAAF en sus siglas en español) y su comportamiento clínico son derivadas de estudios de otros países, pero no conocemos la realidad de nuestra población en este aspecto. Es necesario establecer un perfil epidemiológico y clínico de los costarricenses que desarrollan la enfermedad para así tener un panorama local claro y orientar recursos y terapéutica según las necesidades específicas de nuestra población.

4. Metodología

Se realizó una búsqueda de los pacientes con diagnóstico de SAAF valorados en la consulta externa de Reumatología del Hospital San Juan de Dios desde abril 2018 hasta abril 2019. Se identificaron 67 pacientes, número que representa la totalidad de los pacientes registrados con ese diagnóstico de atención por el especialista. Posteriormente, se procedió a realizar una revisión del expediente clínico tomando datos como sexo, edad, años al diagnóstico, positividad para anticoagulante lúpico, anticuerpos tipo ACL o AB2GP1 en títulos moderados o altos, eventos trombóticos venosos, eventos trombóticos arteriales, complicaciones obstétricas tempranas y tardías, manifestaciones no trombóticas ni obstétricas y cantidad de recurrencias trombóticas.

Se incluyeron todos los pacientes mayores de 12 años que tuvieran el diagnóstico de SAAF realizado por un médico reumatólogo. No existió restricción con respecto a género, etnia, o clases especiales o vulnerables.

Una vez recolectados los datos, se realizó una descripción de los mismos utilizando la estadística descriptiva. Para la comparación de las asociaciones entre el tipo de anticuerpo positivo y la manifestación clínica, se utilizaron las pruebas chi cuadrado y T-student. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

Para el cálculo de las asociaciones, se utilizó el programa SPSS versión 21 para Mac (Chicago, USA).

El estudio contó con el visto bueno del Comité Ético Científico del Hospital San Juan de Dios (# 012 -2019) y se encuentra registrado ante el Consejo Nacional de Investigaciones en Salud del Ministerio de Salud de Costa Rica.

CAPÍTULO III: RESULTADOS

De los 67 casos recolectados, se excluyeron 7. Seis de ellos por descarte del diagnóstico de SAAF por el médico especialista y uno de ellos por extravío del expediente en archivo (Ver Figura 1). Se trabajó con una muestra de 60 pacientes para el análisis final de los resultados.

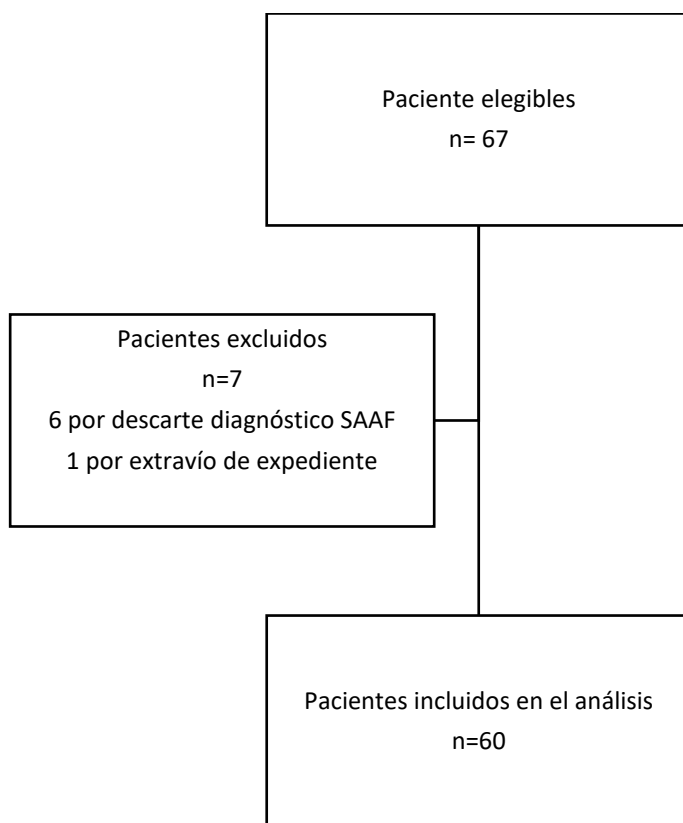


Figura 1: Diagrama de flujo de los pacientes elegibles e incluidos en el estudio

1. Características generales

Respecto a la distribución de género, se contabilizó un 87.7% (n=52) de la muestra para sexo femenino y 13.3% (n=8) para masculino. La edad media al momento de la valoración fue de 39.9 años (DE: 12.6) para mujeres, de 40.2 años (DE: 11.8) para varones y de 40.0 años (DE: 12.4) para el grupo en general. La edad media al diagnóstico fue de 33.1 años (DE: 11.1) (ver cuadro 1).

Cuadro 1: Distribución de pacientes con diagnóstico de SAAF según género y edad media a la valoración y diagnósticos en el Servicio de Reumatología, Hospital San Juan de Dios durante el periodo de estudio.

Variable	Número de pacientes (n)	Media	Valor Porcentual (%)	Desviación estándar
Género				
Femenino	52	-	87.7%	-
Masculino	8	-	13.3%	-
Edad				
General	60	40.0 años	-	12.4
Femenino	52	39.9 años	-	12.6
Masculino	8	40.2 años	-	11.8
Edad al diagnóstico	60	33.1 años	-	11.1

Al evaluar la causalidad de los casos de SAAF, un 90.0% (54/60) se catalogó como primario y un 10% (6/60) como secundario. De este último grupo, la totalidad se atribuyen a LES (ver cuadro 2).

Cuadro 2. Distribución de SAAF según su origen en primario o secundario. Consulta externa, Servicio de Reumatología, Hospital San Juan de Dios durante el periodo de estudio.

Origen de SAAF	Número de pacientes (n)	Valor porcentual
Primario	54	90%
Secundario	6	10%

2. Determinación de la presencia de anticuerpos

La determinación de la presencia de anticuerpos evidenció que, dentro de los pacientes estudiados, el AL está positivo en el 70.0% (42/60), las ACL IgM títulos moderados o altos en un 26.7% (16/60) y las ACL IgG en un 43.3% (26/60). El AB2GP1 en títulos moderados o altos IgM solo fue medido en 6 casos y ninguno presentó positividad. El AB2GP1 IgG se observa en el 20.0% de los individuos (12/60) (Ver cuadro 3 y figura 2).

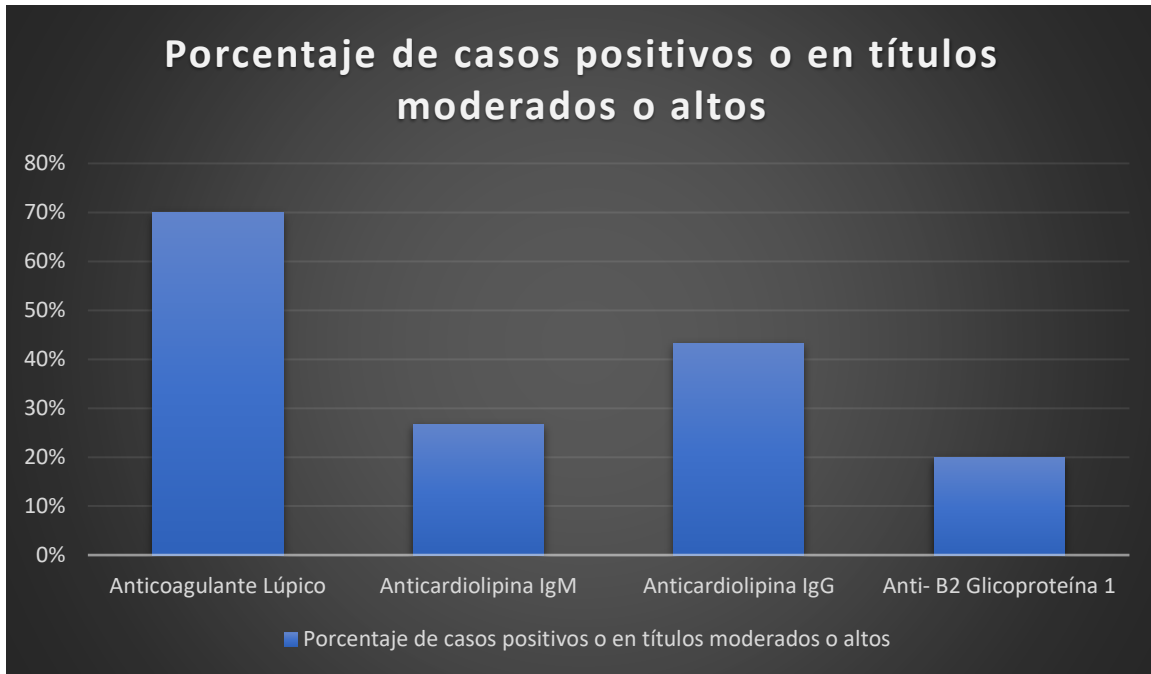


Figura 2. Distribución del porcentaje de casos con AL positivo o presencia de ACL o AB2GP1 en títulos moderados o altos para la muestra de pacientes (n=60) con diagnóstico de SAAF, valorados en la consulta externa del HSJD desde abril 2018 hasta abril 2019.

Cuadro 3: Distribución de pacientes con diagnóstico de SAAF según presencia de nivel de anticuerpos. Servicio de Reumatología, Hospital San Juan de Dios durante el periodo del estudio.

Anticuerpo	Número de pacientes (n)	Valor porcentual (%)
AL Positivo	42	70
AL Desconocido	11	18.3
ACL Títulos moderados o altos IgM presentes	16	26.7
ACL Títulos moderados o altos IgG presentes	26	43.3
AB2GP1 Títulos moderados o altos IgM presentes	0	0
AB2GP1 Títulos moderados o altos IgG no realizados	54	90
AB2GP1 Títulos moderados o altos IgG presentes	12	20
AB2GP1 Títulos moderados o altos IgG no realizados	8	13.3
Triple positivo	3	5

3. Perfil de anticuerpos

Según la categorización de riesgo asociado a los distintos anticuerpos, un 70% de los pacientes entrarían dentro de la clasificación de alto riesgo; un 10% de moderado riesgo y un 18.3 % tienen un perfil desconocido debido a que no se realizaron todas las pruebas de laboratorio establecidas para el diagnóstico de SAAF. Un caso de la muestra fue catalogado como SAAF seronegativo (Ver figura 2). Solo tres pacientes (5%) poseen el triple positivo.

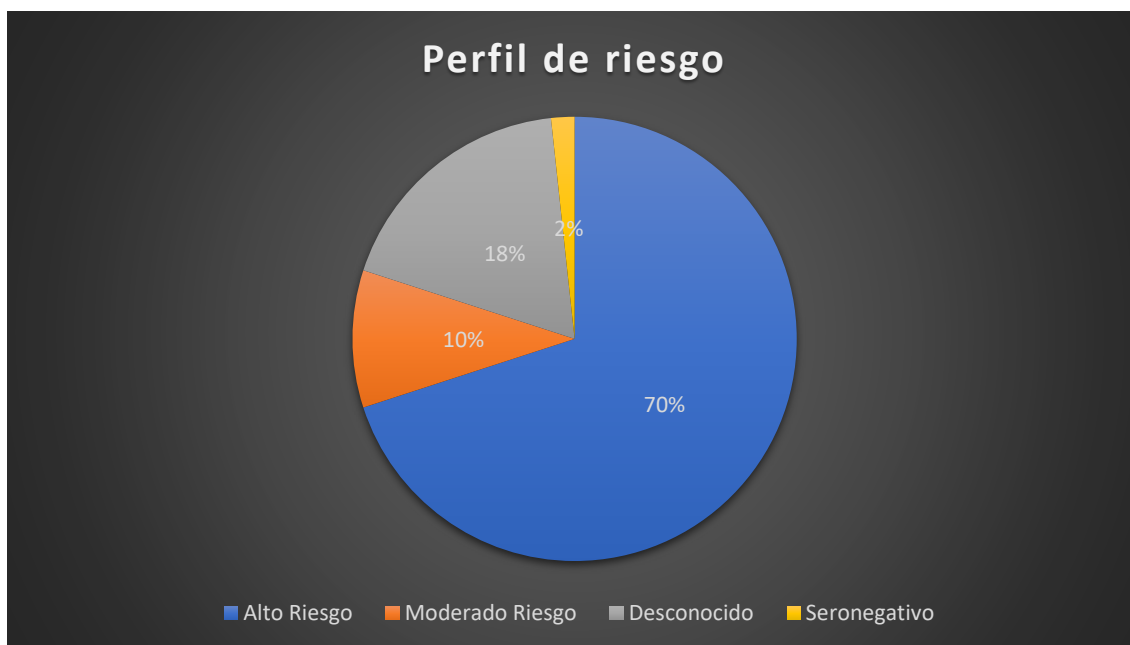


Figura 3: Distribución de perfil de riesgo de SAAF según la positividad de anticuerpos. Servicio de Reumatología. Hospital San Juan de Dios de abril 2018 hasta abril 2019 (n=60).

4. Manifestaciones trombóticas

Los eventos trombóticos se observaron en el 68.3% de los casos. Un 23.3% (14/60) en el territorio arterial y un 45.0% (27/60) en el venoso. El ECV fue el sitio más frecuente de trombosis del lecho arterial (92.8%) (ver figura 3). La forma de presentación más habitual en el territorio venoso fue la TVP (85.2% de los casos) (ver Cuadro 4). Un 18.3% de los individuos (11/60) experimentaron recurrencias trombóticas, con un promedio de 1.3 episodios por paciente (DE: 0.5). Las recurrencias del lecho venoso fueron las más usuales (81.8%, que equivale a 9/11 pacientes).

Cuadro 4: Distribución de eventos trombóticos según territorio venoso o arterial de pacientes con diagnóstico de SAAF. Servicio de Reumatología, Hospital San Juan de Dios. Periodo de abril 2018 hasta abril 2019.

Eventos trombóticos	Número de pacientes (n=60)	Valor porcentual (%)
Total de eventos Arteriales	14	23.3
ECV	13	92.8*
Trombosis extremidad	1	7.2*
Total de eventos Venosos	27	45.0
TVP	24	88.8**
TEP asilado	1	3.7**
TVP + TEP	7	25.9**
Trombosis senos derales	1	3.7**
Trombosis hemorroidal	1	3.7**

*Denominador: Total de eventos trombóticos arteriales, ** Denominador: Total de eventos trombóticos venosos.

5. Manifestaciones obstétricas

Las manifestaciones obstétricas tempranas (aborto recurrente) se presentaron en el 26.7% (16/60) de la muestra, con un promedio de pérdidas por paciente de 2.4 (DE: 2.1). Las manifestaciones obstétricas tardías se observaron en el 41.7% (25/60) de los casos, la pérdida gestacional fue la más frecuente con un 80.0% (20/25) (ver cuadro 5) (ver figura 3). Seis pacientes (24%) tuvieron más de una modalidad de complicación tardía.

Cuadro 5. Distribución de eventos obstétricos en los pacientes con diagnóstico de SAAF según si fueron tempranos o tardíos en el embarazo. Servicio de Reumatología, Hospital San Juan de Dios. Periodo de abril 2018 hasta abril 2019

Manifestación obstétrica	Número de pacientes (n=60)	Valor porcentual (%)
Temprana	16	26.7
Tardía	25	41.7
Pérdida gestacional	20	80*
Pre-eclampsia/eclampsia	5	20*
RCIU	5	20*
Parto pretérmino	1	4*

*Denominador: Total de complicaciones obstétricas tardías

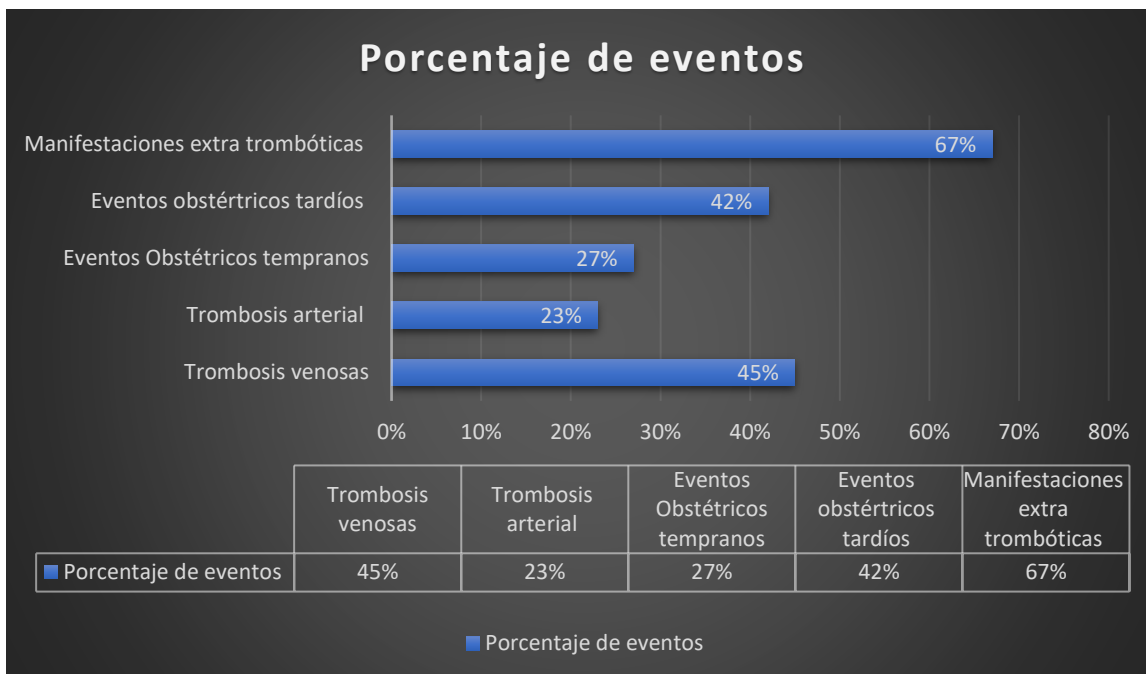


Figura 4. Distribución porcentual de las categorías de manifestaciones clínicas presentados en la muestra (n=60) de pacientes con SAAF valorados en la consulta externa de Reumatología desde abril del año 2018 hasta abril del año 2019.

6. Manifestaciones no trombóticas y no obstétricas

Este grupo se organizó en 7 apartados: plaquetopenia, livedo reticularis, gangrena digital, úlceras cutáneas, valvulopatía cardíaca, variante catastrófica y otros. La categoría de “otros” fue la más frecuente, sobre todo a expensas de positividad falsa del VDRL (33.3% de los casos) y prolongación del TTP (26.6%). Un 30.0% de los pacientes (18/60) asociaron plaquetopenia. El resto de las manifestaciones fueron infrecuentes (ver cuadro 6). En el 80% de los casos de TTP prolongado y VDRL falso positivo existió positividad para anticoagulante lúpico.

Cuadro 6. Eventos no trombóticos y no obstétricos de los pacientes con diagnóstico de SAAF valorados en la consulta externa de reumatología HSJD de abril 2018 hasta abril 2019.

Manifestación no trombótica no obstétrica	Número de pacientes (n=60)	Valor porcentual (%)
Plaquetopenia	18	30
Livedo reticularis	2	3.3
Úlceras cutáneas	1	1.7
Gangrena Digital	0	0
Valvulopatía por SAAF	0	0
Variante catastrófica	1	1.7
Otras manifestaciones	31	51.6
VDRL Falso positivo	20	33.3
TTP prolongado	16	26.6
Migraña	3	5
Hipertensión pulmonar	2	3.3
Corea	1	3.3
Raynaud	1	3.3
Deterioro cognitivo	1	3.3
Trombo intracardiaco	1	3.3



Figura 5. Distribución porcentual de las manifestaciones clínicas no trombóticas y no obstétricas presentadas en la muestra (n=60) de pacientes con SAAF valorados en la consulta externa de Reumatología desde abril del año 2018 hasta abril del año 2019.

7. Asociaciones estadísticas entre tipo de anticuerpo y manifestación clínica

Las asociaciones estadísticas entre la positividad de un determinado tipo de anticuerpo y las manifestaciones clínicas mayores se pueden presenciar en el cuadro 7 y 8. En el subgrupo de trombosis venosa un 95% estuvieron expuestos al AL ($p=0.13$), un 16% a las ACL IgM ($p=0.09$), un 44% a las ACL IgG ($p=0.62$) y un 17.4 % a los AB2GP1 ($p= 0.29$). Respecto a las trombosis arteriales, el 72 % de la muestra estuvo expuesto a AL ($p=0.18$), 9.1% a las ACL IgM ($p=0.13$), 18.2 % a las ACL IgG ($p=0.05$) y 50% a los AB2GP1 ($p=0.07$). En la categoría de complicaciones obstétricas tempranas, un 73% estuvo expuesta al AL ($p=0.11$), un 26.7 % a las ACL IgM ($p=0.62$), un 26.7% a las ACL IgG ($p= 0.11$) y un 30.8 % a los AB2GP1 ($p=0.32$).

Por último, para las complicaciones obstétricas tardías el 25 % estuvo expuesto a ACL IgM ($p=0.50$), un 45.8% al ACL IgG ($p=0.52$) y un 26.3% a los AB2GP1 ($P=0.46$).

Cuadro 7. Eventos trombóticos y recurrencias según presencia del tipo de anticuerpo en pacientes con diagnóstico de SAAF valorados en la consulta externa de reumatología HSJD de abril 2018 hasta abril 2019.

Anticuerpo	Trombosis arterial		Trombosis venosa		Recurrencias de eventos trombóticos	
	N (%)	Valor de p	N (%)	Valor de p	N (%)	Valor de p
AL	8 (72.7)	0.18	19 (95.0)	0.13	9 (90.0)	0.54
ACL IgM	1 (9.1)	0.13	4 (16.0)	0.09	2(18.2)	0.36
ACL IgG	2(18.2)	0.05	11 (44.0)	0.62	4 (36.0)	0.44
AB2GP1 IgG	4 (50.0)	0.07	4 (17.4)	0.29	1 (10.0)	0.24

Cuadro 8. Eventos obstétricos tempranos y tardíos según presencia del tipo de anticuerpo en pacientes con diagnóstico de SAAF valorados en la consulta externa de reumatología HSJD de abril 2018 hasta abril 2019.

Anticuerpo	Complicación obstétrica temprana		Complicación obstétrica tardía	
	N (%)	Valor de p	N (%)	Valor de p
AL	11 (73.3)	0.11	20 (90.9)	0.32
ACL IgM	4 (26.7)	0.62	6 (25.0)	0.50
ACL IgG	4 (26.7)	0.10	11 (45.8)	0.52
AB2GP1 IgG	4 (30.8)	0.32	5(26.3)	0.46

8. Comparaciones con Estudio *Europhospholipid project*

Con respecto al estudio *Europhospholipid Project*, la edad promedio al diagnóstico fue similar (tercera década de vida) y se mantuvo una marcada predisposición femenina al igual que la muestra extranjera. La incidencia de manifestaciones clínicas mayores como TVP, TEP, ictus isquémico y trombocitopenia fue semejante (ver cuadro 9). La variante catastrófica fue poco frecuente en ambas muestras. El resto de las manifestaciones aparecieron de forma inusual en los dos estudios. No se pueden comparar los eventos obstétricos debido a que la forma de cuantificación de casos varía en cada análisis (el presente utiliza cantidad de eventos por paciente, mientras que el estudio del 2009 utiliza casos por cantidad de nacimientos). Debido a que el *Europhospholipid Project* muestra un diseño con eventos acumulativos (a diferencia de la investigación en HSJD), no fue posible la aplicación de modelos estadísticos fiables para buscar asociaciones.

Cuadro 9. Comparación porcentual de las manifestaciones clínicas y epidemiológicas de los casos de SAAF valorados en la consulta externa de Reumatología HSJD desde abril 2018 hasta abril 2019 y el *Europhospholipid Project* publicado en la revista *Lupus* en el año 2009.

Variable categórica	Pacientes HSJD (N=60)	Población Europea (N=1000)
Género femenino	N= 52 (87%)	N=820 (82%)
Edad promedio al diagnóstico	33 años	34 años
TVP extremidades inferiores	N= 23 (38.3 %)	N=389 (38.9%)
TEP	N= 8 (13.3%)	N=141 (14.1%)
ECV	N= 13 (21.6%)	N=198 (19.8%)
Plaquetopenia	N=18 (30%)	N= 296 (29.6%)
Livedo reticularis	N=2 (3.3%)	N= 241 (24.1%)
Variante catastrófica	N=1 (1.7%)	N=8 (0.8%)
Gangrena digital	N=0	N=33 (3.3%)
Úlceras cutáneas	N=1 (1.7%)	N=55 (5.5%)
Valvulopatía cardiaca	N=0	N=116 (11.6%)
Migraña	N=3 (5%)	N=202 (20.2%)
Corea	N=1 (1.7%)	N= 13 (1.3%)
Hipertensión pulmonar	N= 2 (3.3%)	N= 22 (2.2%)

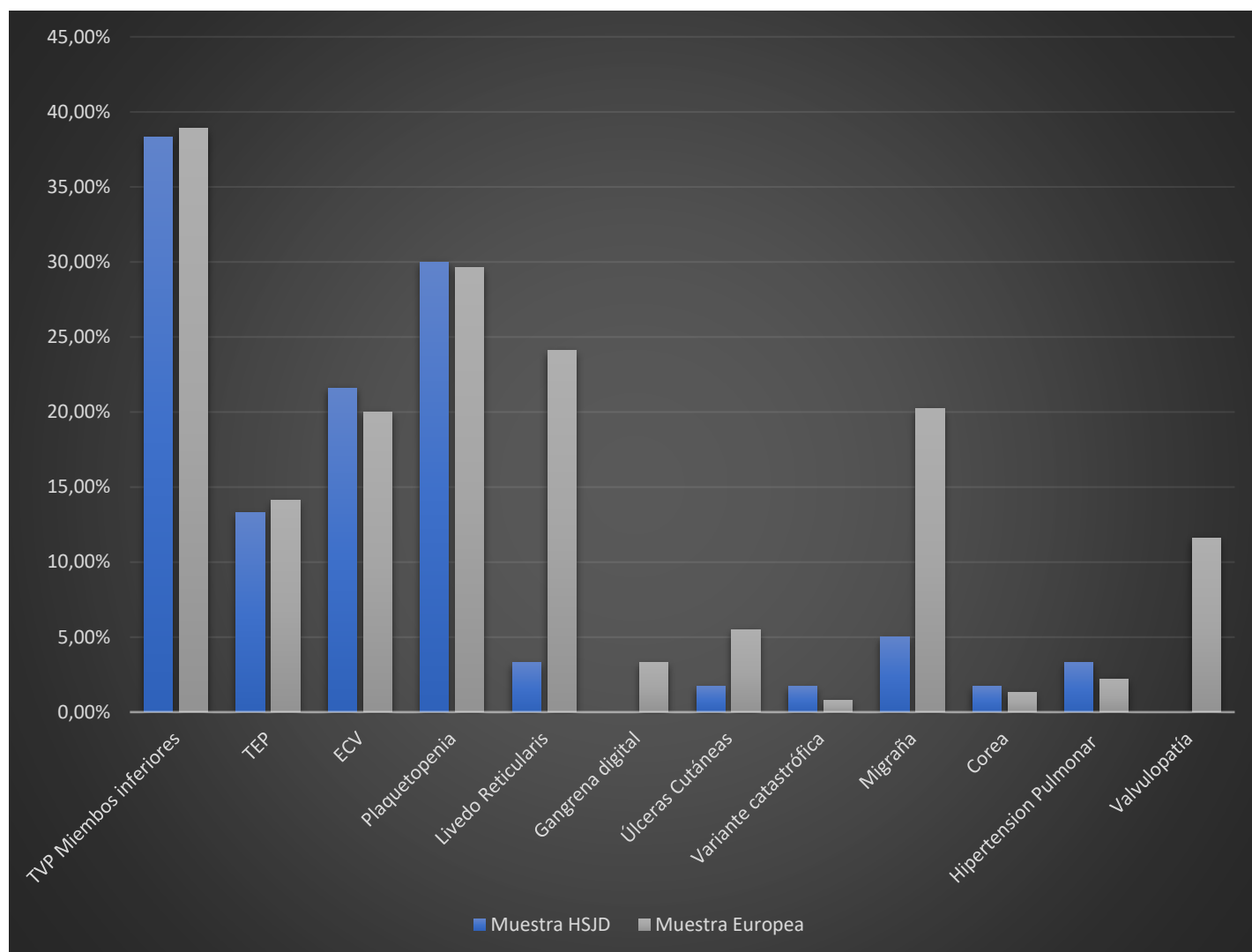


Figura 6. Comparación porcentual de las manifestaciones clínicas y epidemiológicas de los casos de SAAF valorados en la consulta externa de Reumatología HSJD desde abril 2018 hasta abril 2019 y el *Europhospholipid Project* publicado en la revista *Lupus* en el año 2009.

CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN

El presente estudio tuvo como objetivo principal definir las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con síndrome antifosfolípidos valorados en la consulta externa del servicio de Reumatología del Hospital San Juan de Dios en el periodo apuntado. En general, el perfil del paciente local se caracteriza por ser, en su mayoría, de género femenino, (con una relación hombre mujer 5:1) y que se presenta con manifestaciones que llevan al diagnóstico alrededor de la tercera década de la vida. La variante primaria resultó ser consistentemente más prevalente, sin poderse descartar que esto se trate de un sesgo de selección, producto de la falta de consignación del diagnóstico de SAAF en los casos secundarios. No se reportó atribución a otra enfermedad reumática más allá de LES en el 10% de la muestra.

El perfil de anticuerpos más frecuente es el de alto riesgo, que es el asociado a la positividad del AL. Desde el punto de vista descriptivo, cualquier grupo de manifestaciones clínicas investigadas (trombóticas, obstétricas u otras) tuvieron un mayor porcentaje de positividad para AL que para cualquier otro tipo de anticuerpo (ver figura 2). A pesar de esto, los modelos estadísticos no mostraron asociaciones significativas para AL (ni para ninguno de los otros anticuerpos) contrario a los que muestra la literatura mundial (9,14). Debido a que no correlaciona el alto porcentaje de positividad para el AL con la falta de significancia en los registros, es probable que sea un efecto de que la muestra sea pequeña. Posiblemente, de proseguir con el estudio y reclutar una mayor cantidad de pacientes, se llegaría a la significancia estadística. Este concepto también podría aplicarse para las anticardiolipinas, aunque en general, su positividad para títulos clínicamente significativos fue menor que el AL.

Llama la atención que pese a que la medición del AL esta fácilmente disponible en la CCSS, un tercio de la muestra no contaba con el estudio (aproximadamente un 20%). Curiosamente, en la mayoría de los casos ni siquiera fue consignada su solicitud en el expediente clínico a diferencia de las ACL que fueron solicitadas y estaban disponibles en, prácticamente, todos los casos. Este comportamiento podría explicarse por dos razones: la primera, es que en pacientes que se anticoagulan rápidamente posterior a un evento trombótico (antes de considerar SAAF), los estudios por AL pierden precisión y consecuentemente no se solicitan (5). La segunda razón es que, desde una perspectiva histórica, en la década de los 80, posterior al descubrimiento de las anticardiolipinas, se mantuvo durante algunos años la creencia de que el anticoagulante lúpico era producto únicamente de positividad para ACL (teoría que se refutó con los años), por lo que puede existir una creencia sistemática y erróneamente heredada de que las ACL tienen una mayor importancia e impacto clínico (8).

Con respecto a los AB2GP1, su medición estuvo sesgada por dos razones principales. La primera, es que el HSJD solo realiza anticuerpos AB2GP1 de tipo IgG; por tanto, la subclase IgM no estaba disponible en la mayoría de los pacientes. En los pocos casos en los que se encontró un reporte, este correspondía a otro centro médico fuera de la CCSS. El otro motivo es que, el reactivo de IgG se procesa hace relativamente pocos años, por tanto, los pacientes en los que se realizó el diagnóstico de forma más remota no se sometieron al estudio al momento de la presentación inicial. No se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre la positividad de este subgrupo de anticuerpos y las manifestaciones clínicas; aunque es posible que el modelo de asociación esté sesgado por lo reducido de la muestra

El comportamiento de las manifestaciones trombóticas mayores fue similar al de la población europea. El 45% presentó eventos venosos y el 23 % trombosis arteriales; en efecto, el sitio de trombosis más frecuente son las extremidades inferiores a manera de TVP (85%), seguido de TEP (11%).

Por otra parte, en la mayoría de los casos de embolismo pulmonar, existió una TVP documentada (el TEP aislado solo se reportó en 1 caso). En el lecho arterial, el SNC fue el principal territorio afectado (20% de la muestra total, 93% de los eventos arteriales). Cerca de un 40% de los casos con cuadros venosos tuvieron manifestaciones en más de una vena, algunas manifestadas como trombosis extensa de varios lechos venosos contiguos durante la presentación inicial y otras como recurrencias (15%), a pesar de tratamiento.

Respecto al SAAF obstétrico, nuestro perfil se caracteriza sobre todo por manifestaciones tardías a manera de pérdidas gestacionales luego de las 10 semanas de embarazo. Como se mencionó anteriormente, no existió asociación estadísticamente significativa con algún anticuerpo, aunque el AL fue el que estuvo positivo en mayor porcentaje. Al respecto, la población europea parece presentar más eventos tempranos a manera de pérdidas recurrentes y, en el caso del grupo de patología tardía en el embarazo, predomina la pre-clampsia/eclampsia y el parto prematuro. Se desconoce la causa de esta variación de perfil, no obstante, no se puede descartar que sea producto del sesgo de selección, porque por ejemplo, no todas las pacientes con pérdidas tempranas son estudiadas por SAAF y referidas a reumatología.

El comportamiento de las manifestaciones extratrombóticas (excluyendo las obstétricas) también obtuvo un resultado algo distinto. Llama la atención que los hallazgos reportados como más frecuentes en nuestro medio son aquellos que se pueden medir en el laboratorio (plaquetopenia, VDRL falso positivo, TTP prolongado). Otros signos como livedo reticularis, úlceras o síntomas de migraña fueron menos reportados.

Respecto a lo anterior, es difícil establecer la razón de este hallazgo, pero es posible que las limitaciones de tiempo para valorar pacientes en la institución jueguen un papel, pues es menos probable que se pase por alto un valor de laboratorio resaltado como anormal.

Respecto de la ausencia de reporte de lesiones cardíacas o renales atribuidas a SAAF, es bastante seguro que se trate de un sub-registro, pues en la mayoría de las ocasiones en que alguna alteración en estos dos aparatos se encontraba documentada, no se buscó atribución al síndrome, sino a otros factores de riesgo.

La variante catastrófica en nuestro país, al igual que en el *Europhospholipid Project* es muy infrecuente. Es interesante observar que en toda la muestra solo se reportó un caso, que se caracterizó por trombosis extensa de todo el aparato venoso de miembros inferiores, vena cava inferior, tromboembolismo pulmonar, evento cerebrovascular, lesión hepática y AL positivo. El paciente sobrevivió al episodio.

Valga añadir también que uno de los casos fue manejado como SAAF seronegativo, tema de discusión actualmente en la literatura internacional. En términos generales, este diagnóstico se atribuye a un comportamiento compatible con la entidad pero sin positividad para las serologías estandarizadas en los criterios diagnósticos. La entidad se atribuye a la presencia de anticuerpos distintos a los tradicionales que reaccionan contra fosfolípidos o complejos proteína-fosfolípidos (anticuerpos anti-protrombina, antifosfatidilenaolamina, anti-vimentina, anti anexina A5, entre otros)(7). Debe tomarse en cuenta que, como están en fase de investigación y estandarización, no se miden rutinariamente. En nuestro medio no contamos con esos reactivos; por tanto, se desconoce si este paciente tiene alguno de los marcadores mencionados.

1. LIMITACIONES

La principal limitación del presente estudio es la cantidad de pacientes. Al tener una muestra pequeña el poder estadístico del estudio cae y la probabilidad de presentar falsos negativos en las asociaciones aumenta sustancialmente (13).

Se suma a lo anterior su diseño enfocado a una sola institución de salud, lo que puede generar la posibilidad de que los resultados obtenidos, no reflejen necesariamente el comportamiento del resto de los hospitales del país. Además, no solo reumatología se encarga de esta enfermedad en el HSJD, sino que existen varios servicios como medicina interna o hematología que también valoran pacientes con SAAF, por lo que los casos recolectados pueden no representar la totalidad de los pacientes de este centro.

Como es bien conocido, el sub-registro de diagnósticos es un gran problema a nivel nacional y es probable que en parte sea el motivo de la desproporción tan grande entre casos de SAAF primario y secundario. A su vez, el diseño retrospectivo y observacional no permite el control de las variables, lo cual dificulta la interpretación de las asociaciones estadísticas.

Por último, aunque se utilizó como criterio de inclusión que los pacientes tuvieran el diagnóstico de SAAF por un reumatólogo, existe la posibilidad de que se hayan contabilizado pacientes de forma subjetiva, sin que cumplieran estrictamente con los criterios establecidos en la literatura internacional.

Aún con todas estas limitaciones, no se había intentado caracterizar y formar un perfil propio de nuestra población con SAAF, por lo que este es el primer paso para conocer el comportamiento clínico local. Esto es importante porque pareciera ser que en varios aspectos podríamos comportarnos un tanto distinto a los países desarrollados. Además, la presente investigación es útil para analizar el actuar médico de la zona desde el punto de vista diagnóstico y de adjudicación de manifestaciones clínicas, con el fin de redirigir la práctica clínica hacia lo que más van a necesitar los pacientes.

2. RECOMENDACIONES

A partir de los hallazgos de este análisis, se recomienda que, ante la sospecha clínica del síndrome, deben medirse siempre todos los anticuerpos y, sobre todo, no olvidar la medición del AL, ya que podría ser el más importante en nuestro medio.

Respecto de las complicaciones trombóticas, pareciera que el perfil propio es muy similar a la población europea, por lo que, dado que en esas latitudes existe mucho mayor trabajo de investigación en el campo, podemos beneficiarnos de los hallazgos que desde ahí se reporten.

Debe tenerse claro que el perfil obstétrico de nuestro medio puede ser distinto al reportado en la literatura y pareciera que tenemos que poner mayor atención a las presentaciones clínicas y complicaciones tardías del embazo compatibles con el síndrome, no solo para no pasar por alto el diagnóstico, sino para enfocar una monitorización gestacional más estricta durante este periodo.

Es posible que exista un sub-registro de signos clínicos extra trombóticos no cuantificables mediante valores de laboratorio, por tanto se debe ser más minucioso a la hora de establecer los hallazgos clínicos para que a futuro sea más sencilla y fidedigna la caracterización local.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES

El perfil local de los pacientes corresponde, predominantemente, a femeninas con SAAF primario, empezando la tercera década de la vida, con anticoagulante lúpico positivo (perfil de alto riesgo), TTP prolongado, VDRL falso positivo y trombocitopenia. Además, con una mayor predisposición a eventos tromboticos tipo venosos sobre todo en miembros inferiores y con morbilidad obstétrica tardía, principalmente, a expensas de pérdidas gestacionales por encima de las 10 semanas.

Los hallazgos que aporta esta investigación son muy similares a los de la población europea con excepción del perfil obstétrico y algunos signos clínicos no tromboticos. A diferencia de la literatura internacional, no se encontró relación estadísticamente significativa entre la presencia de determinado tipo de anticuerpo antifosfolípido y las manifestaciones clínicas. Sin embargo, este efecto posiblemente es atribuible a las limitaciones relativas al alcance de la muestra.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. An G, Lim H-H HJ. *Laboratory Diagnosis of Antiphospholipid Syndrome*. Clin Exp Thromb Hemost [Internet]. 2017; 3(1):2–7. Available from: <https://www.e-ceth.org/journal/view.php?number=31>.
2. Cervera R, Boffa MC, Khamashta MA, Hughes GRV. *The Euro-Phospholipid project: Epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe*. Lupus. 2009;18(10):889–93.
3. Connors JM. *Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis*. New England Journal of Medicine. 2017;377(12):1177–87.
4. Corban MT, Duarte-Garcia A, McBane RD, Matteson EL, Lerman LO, Lerman A. *Antiphospholipid Syndrome: Role of Vascular Endothelial Cells and Implications for Risk Stratification and Targeted Therapeutics*. J Am Coll Cardiol. 2017;69(18):2317–30.
5. García D, Erkan D. *Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome*. New England Journal of Medicine. 2018;378(21):2010–21. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1705454?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed.
6. Krilis SA, Giannakopoulos B. *Laboratory methods to detect antiphospholipid antibodies*. Hematology. 2014;2014(1):321–8.
7. Sciascia S, Baldovino S, Schreiber K, Solfietti L, Radin M, Cuadrado MJ, et al. *Thrombotic risk assessment in antiphospholipid syndrome: the role of new antibody specificities and thrombin generation assay*. Clin Mol Allergy. 2016; 14(6):1–9.
8. Harris N. *History of the Antiphospholipid Syndrome*. RevColombReumatol.. 1990; 16(4). Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232009000400001.

9. Limper M, Leeuw K De et al. *Diagnosing and treating antiphospholipid syndrome: a consensus paper*. The Netherlands Journal of Medicine. 2019; 77(3):98–108.
10. Molhoek JE, Groot PG De, Urbanus RT. *The Lupus Anticoagulant Paradox. Semin Thromb Hemost*. 2018; 44(5):445–52. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28898901>.
11. Pengo V, Denas G. PT SC. *Thromb Res* [Internet]. 2018; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30007134>
12. Radin M, Ugolini-lopès MR. *Extra-criteria manifestations of Antiphospholipid Syndrome : risk assessment and management. Semin Arthritis Rheum*. 2017; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29395258>.
13. Ramos A. *Estudios clínicos: Algunos Conceptos estadísticos*. EDNASSS. Primera Edición. 2018. Página 37
14. Santos S, Lorena A, Corrêa H, Carvalho D, Maria A, Valdrinez M, et al. *Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis*. J Reprod Immunol [Internet]. 2017; 123(January):78–87. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016503781630715X?via%3Dihub>.
15. Schreiber K, Sciascia S GP et al. *Antiphospholipid syndrome*. Nat Rev Dis Prim. 2018; 4(17103):1–20.
16. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-chalumeau N, et al. *EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults*. Ann Rheum Dis [Internet]. 2019; 78:1296–304. Available from: <https://ard.bmj.com/content/78/10/1296>.
17. Unlu O, Erkan D. *Catastrophic Antiphospholipid Syndrome : Candidate Therapies for a Potentially Lethal Disease*. Annu Rev Med 2017. 2017;68:287–96.

ANEXOS

Anexo 1: Hoja de recolección de datos

Anexo 2. Hoja de recolección de datos (Formato Excel)

Consecutivo	Edad	Sexo	Edad al diagnóstico	SAAF Primario	SAAF Secundario	APL
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
Hasta la totalidad de la muestra						

Consecutivo	sCL Titulos moderados o altos IgM	sCL Titulos moderados o altos IgG	Anti B2GP1 titulos moderados o altos IgM	Anti B2 B2GP1 titulos moderados o altos IgG	Eventos trombóticos arteriales*	Eventos trombóticos venosos†
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
Hasta la totalidad de la muestra						

Consecutivo	Manifestación obstétrica temprana (anotar cual)	Manifestación obstétrica tardía (anotar cual)	Otras Manifestaciones clínicas	Recurrencias
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
Hasta la totalidad de la muestra				

Significado de la simbología de la tabla del anexo 2:

- **I**: Debe anotarse la patología autoinmune asociada para ser clasificado como secundario
- *****: Debe anotarse alguna de las siguientes: ECV, ICT, IAM, trombo intracardiaco, isquemia arterial aguda de extremidades. Debe anotarse cual está presente. En caso de haber alguna manifestación trombótica arterial que no está dentro de las opciones anteriores debe anotarse "otras". En caso de no haber ninguna debe anotarse "ninguna"
- **‡**: Debe anotarse alguna de las siguientes: TVP de extremidades superiores, TVP extremidades inferiores, tromboembolismo pulmonar, trombosis senos **durales**, trombosis esplénica. En caso de haber alguna manifestación trombótica venosa que no está dentro de las opciones anteriores debe anotarse "otras". En caso de no haber ninguna debe anotarse "ninguna".
- **†**: Hace referencia con abortos atribuidos a SAAF antes de las 10 semanas de embarazo. En caso de no tener el antecedente de la manifestación, debe anotarse "ninguna".
- **‡**: Debe anotarse alguna de las siguientes: RCIU, **pre-eclampsia**, eclampsia, desprendimiento prematuro de placenta, pérdida gestacional luego de las 10 semanas de embarazo, parto pretérmino de menos de 34 semanas de gestación. En caso de haber alguna manifestación obstétrica tardía que no está dentro de las opciones anteriores debe anotarse "otras". En caso de no haber antecedente de ninguna debe anotarse "ninguna".
- **†**: incluyen **livedo reticularis**, gangrena digital, úlceras, trombocitopenia, valvulopatía asociada a SAAF. En caso existir una manifestación asociada a SAAF que no corresponda a ninguna de las anteriores, debe anotarse como "otras". En caso de no presentar ninguna debe anotarse como "ninguna".
- **‡**: Debe anotarse el número de recurrencias trombóticas arteriales o venosas.

Anexo 2: Carta de aprobación de investigación Comité Ético Científico HSJD



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
 HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS
 Tel: 2547-8217/25478830 - Fax: 2256-7603
 Email: rqu tierc@ccss.sa.cr / dmzumbad@ccss.sa.cr

FORMULARIO COM-II CARTA APROBACION DE INVESTIGACION

11 de julio del 2019
 DG-1986-2019

Doctor
 Orlando Esteban Quintana Quirós
 Médico Residente de Medicina Interna
 Hospital San Juan de Dios

Asunto: Aprobación del Protocolo de Investigación: N° HSJD-12-2019: *"Epidemiología de los pacientes con diagnóstico de Síndrome Antifosfolípido valorados en la Consulta Externa de Reumatología Hospital San Juan de Dios desde abril 2018 hasta abril 2019"*.

Estimado doctor:

De conformidad con lo establecido por la "Modificación y adición a la Normativa para la aprobación de estudios observacionales en los Centros Asistenciales de la CCSS" el Comité Ético Científico del *Hospital San Juan de Dios* ha revisado su propuesta de investigación y considera que esta cumple con los requisitos éticos y académicos, por tanto, no posee impedimento alguno para iniciarse, por lo cual esta Dirección General procede a aprobar su desarrollo.

Número de protocolo asignado: CEC-HSJD-12-2019

Número de sesión en que se aprobó este estudio: N° CEC-HSJD-07-2019

Fecha de sesión en que se aprobó este estudio: 17 de abril del 2019

Nombre del investigador principal: Dr. Orlando Esteban Quintana Quirós

Nombre de los otros subinvestigadores (si hubiera): Dr. Allan Ramos Esquivel

Nombre del tutor(a) (si aplica): Dr. Allan Ramos Esquivel

Nombre del centro(s) y el(los) servicio(s) donde se realizará la investigación: Hospital San Juan de Dios, Servicio de Reumatología.

Esta recomendación es válida hasta: 17/04/2020

Nombre de los miembros del CEC que participaron en el análisis de este estudio: Dr. Ronald Gutiérrez Cerdas, Dra. Cristina Fernández Barrantes, Dr. Allan Ramos Esquivel, Dra. Elizabeth Rojas Cordero, Licda. Sue Ellen Sequeira Navarro, Licda. Melissa Láscarez Abarca, Sra. Sonia Cerdas Duarte.

FORMULARIO COM-II
 Revisado 06/01/2012



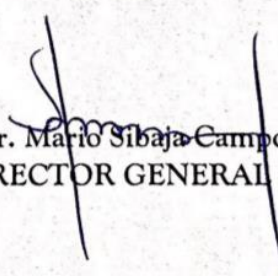
CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
 HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS
 Tel: 2547-8217/25478830 - Fax: 2256-7603
 Email: rgutierc@ccss.sa.cr / dmzumbad@ccss.sa.cr

No omito expresarle la obligatoriedad de enviar un informe trimestral mientras se desarrolle la investigación, en el **Formulario INF-I Presentación de Informes**, así como un informe anual si su investigación se prolonga por más de un año. El informe trimestral, debe ser presentado al CEC el tercer viernes de los **meses de enero, abril, julio y octubre**, independientemente de la fecha de inicio del estudio y constituye un factor condicionante para la continuación del mismo. Asimismo, al concluir la investigación debe adjuntar dos copias del trabajo final y dos copias del informe final de resultados en el **Formulario RES-II Presentación de Resultados (Observacional)**. Estos formularios están disponibles en el sitio Web www.cendeisss.sa.cr

Igualmente se le advierte sobre la discreción y ética en el manejo de la información obtenida en el estudio y el deber de cumplir las condiciones que versaron para su aprobación.

Atentamente,

DIRECCION GENERAL
 HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS


 Dr. Mario Sibaja Campos
 DIRECTOR GENERAL a.i.



C.C

- Dr. Jorge Villalobos Alpizar Jefe Área de Bioética, CENDEISSS.
- Dr. Ronald Gutiérrez Cerdas. Presidente CEC-HSJD

Archivo
 /dmzumbad