



ESTRATEGIA DE ESTUDIO DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPÍDICOS EN PACIENTES ASISTIDOS EN HOSPITAL PASTEUR



MONOGRAFÍA DE PREGRADO
CICLO METODOLOGÍA CIENTÍFICA II – 2019
GRUPO 87

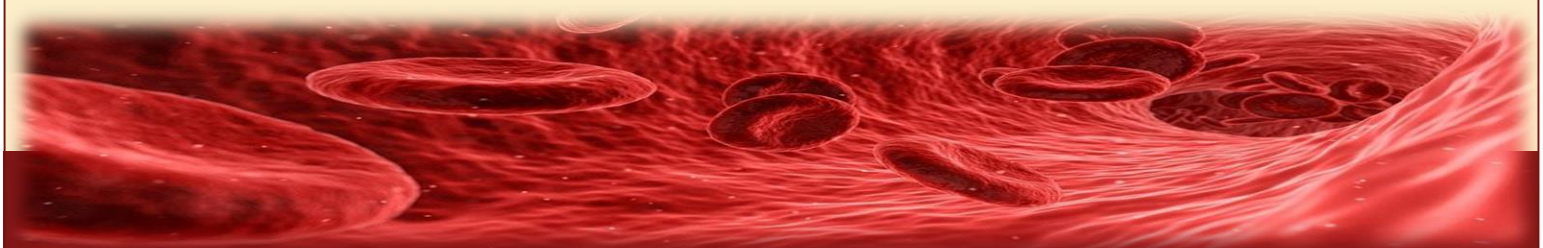
Autores

Dr. Federico Roca
Profesor adjunto clínica médica 2 Hospital Pasteur.
Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo

Dr. Gonzalo Silveira
Asistente clínica médica 2 Hospital Pasteur.
Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo

Estudiantes del Ciclo Metodología Científica II:

Aquino Diana	Bologna María	de Souza Valeria
Esteves Paola	Santini German	Torres Carolina



INDICE

RESUMEN.....	2
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	4
OBJETIVOS	6
METODOLOGÍA	7
RESULTADOS.....	9
DISCUSIÓN:	11
BIBLIOGRAFÍA.....	13

RESUMEN

Introducción: El Síndrome Antifosfolipídico (SAF) es una entidad clínica poco frecuente, con complejidad en su diagnóstico y manejo terapéutico.

Nos proponemos realizar un estudio descriptivo y analítico sobre características clínicas, epidemiológicas y estrategia diagnóstica de anticuerpos antifosfolipídicos en pacientes asistidos en el Hospital Pasteur en los últimos 12 meses.

Metodología: Estudio descriptivo retrospectivo. Se realizará un muestreo por conveniencia, se incluirán pacientes que se les solicite anticuerpos antifosfolipídicos en Hospital Pasteur durante un año.

Resultados: el 55% presentaron eventos clínicos con criterios clasificatorios donde el 29% corresponde a eventos venosos, el 19% a arteriales y el 7% a obstétricos. Un 33% presentó condiciones clínicas asociadas a Anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) y un 26% no presentó eventos que justificaran su solicitud. Otras condiciones que motivaron la solicitud fueron EAS un 9% y Glomerulopatías 12%. La proporción de solicitud adecuada en evento venoso fue significativamente mayor que en evento arterial (75% vs 12.5%, $p=0.0198$). Se constató SAF en un solo paciente, que presentó un perfil de triple positividad de los AAF y se confirmó a las 12 semanas.

Discusión: La enfermedad tromboembólica venosa fue la manifestación más frecuentemente constatada, lo cual coincide con estudios previos que muestran que el evento clasificador más frecuente al debut es venoso.

Los eventos arteriales se dieron en menor proporción, siendo el accidente cerebro vascular la presentación más frecuente. Considerando la media de edad y la alta prevalencia de FRCV en este subgrupo, la sobre indicación de AAF es un aspecto que merece ser destacado en pacientes con eventos arteriales.

En relación a la solicitud adecuada de AAF, fue significativamente mayor en eventos venosos en relación a los arteriales.

La estrategia de estudio de AAF sigue siendo subóptima, constatándose los pacientes con eventos arteriales un subgrupo de especial interés para optimizar los protocolos de solicitud de AAF.

Palabras clave: Síndrome antifosfolipídico (SAF), Anticuerpos antifosfolipídicos (AAF), Trombosis.

ABSTRACT

Introduction: Antiphospholipid Syndrome is a rare clinical entity, with complexity in its diagnosis and therapeutic management.

We propose to carry out a descriptive and analytical study on clinical, epidemiological characteristics and diagnostic strategy of antiphospholipid antibodies in patients assisted at Pasteur Hospital in the last 12 months.

Methods: Retrospective descriptive study. Sampling will be carried out for convenience, patients who are asked for antiphospholipid antibodies in Pasteur Hospital for one year will be included.

Results: 55% presented clinical events with classification criteria where 29% correspond to venous events, 19% to arterial events and 7% to obstetrics. 33% presented clinical conditions associated with AAF and 26% did not present events that justified their request. Other conditions that motivated the request were 9% EAS and 12% Glomerulopathies. The proportion of adequate request in venous event was significantly higher than in arterial event (75% vs. 12.5%, $p = 0.0198$). SAF was found in a single patient, who presented a triple positive profile of AAF and was confirmed at 12 weeks.

Discussion: Venous thromboembolic disease was the most frequently observed manifestation, which coincides with previous studies that show that the most frequent classifying event at debut is venous.

Arterial events occurred to a lesser extent, with the cerebrovascular accident being the most frequent presentation. Considering the average age and high prevalence of CVRF in this subgroup, the over indication of AAF is an aspect that deserves to be highlighted in patients with arterial events.

In relation to the appropriate request for AAF, it was significantly higher in venous events in relation to arterial ones.

The AAF study strategy remains suboptimal, with patients with arterial events being found a subgroup of special interest to optimize the AAF request protocols.

Keywords: Antiphospholipid syndrome (SAF), Antiphospholipid antibodies (AAF), Thrombosis.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome Antifosfolípídico (SAF) es una trombofilia adquirida, de patogenia autoinmune, caracterizada por la presencia de trombosis y/o manifestaciones obstétricas, en pacientes portadores de marcadores biológicos específicos denominados anticuerpos antifosfolípídicos (AAF). (1).

Su incidencia se ha estimado en 5 casos nuevos cada 100.000 personas-año. Se presenta habitualmente entre los 20 y 40 años, predominando el sexo femenino (relación femenino/masculino 3:1)(2,3). Puede presentarse en forma aislada (SAF primario) o en relación a una enfermedad autoinmune sistémica (SAF secundario), siendo la asociación más frecuente con el Lupus Eritematoso Sistémico (LES).(3).

Con respecto al diagnóstico, los criterios clasificatorios propuestos por el Consenso de Sydney son los más utilizados actualmente. Se basan en aspectos clínicos y analíticos, debiendo presentar al menos un criterio clínico y un marcador biológico analítico.(4).

Los criterios clínicos corresponden a la presencia de trombosis arteriales, venosas o de pequeño vaso en cualquier órgano o tejido del organismo y/o morbilidad obstétrica, dada por al menos 3 abortos consecutivos menores a 10 semanas de edad gestacional, al menos una pérdida fetal mayor a 10 semanas, y/o pretérmino menor a 34 semanas.

En una cohorte reportada por Cervera et al, en 2009, las manifestaciones más frecuentes fueron trombosis venosa profunda (31,7%), trombocitopenia (21,9%), livedo reticularis (20,4%), ictus (13,1%), tromboflebitis superficial (9,1%), embolia pulmonar (9,0%), pérdida fetal (8,3%), ataque isquémico transitorio (7,0%) y anemia hemolítica (6,6%).(2,5,6).

El pilar analítico se define por la presencia de al menos uno de los siguientes AAF: inhibidor lúpico (IL), títulos medios o altos de anticuerpos anticardiolipina (ACL) y anticuerpos anti-β2-glicoproteína-I (AB2GP1), en al menos dos determinaciones separadas por 12 semanas. (Anexo).(2).

Los marcadores biológicos diagnósticos o AAF han tenido modificaciones a lo largo de los años. Previamente se utilizó un compuesto de anticuerpos denominados antifosfolípídicos (aFL) cuya especificidad y sensibilidad son reducidas, lo cual llevó a no considerarlos dentro de los

criterios diagnósticos posteriormente. Actualmente el campo de los marcadores se encuentra en expansión, habiéndose descrito nuevos AAF. (7).

Los AAF tienen limitaciones bien definidas. Se ha detectado una prevalencia de AAF en la población general de entre 1 y 5%, de los cuales sólo una minoría desarrollará manifestaciones de SAF. Por otra parte, la presencia de falsos positivos es más frecuente en los pacientes mayores de 55 años en el sexo masculino y de 65 años en el sexo femenino. El ataque cerebrovascular (ACV) isquémico y la trombosis venosa en agudo también aumenta la incidencia de falsos positivos. (7).

Por lo anterior, es imprescindible adecuar la selección de pacientes a los cuales debería solicitarse estos anticuerpos, con el objetivo de optimizar recursos, evitar sobre-diagnóstico y tratamientos excesivos.

Actualmente están claramente definidos los criterios que justifican la solicitud de AAF (7). En este sentido, se recomienda solicitar los mismos a los pacientes con los siguientes criterios clínicos diagnósticos:

- a) evento trombotico venoso no provocado en menores a 60 años.
- b) evento trombotico arterial en pacientes menores a 45 años.
- c) complicaciones obstétricas referidas en los criterios clasificatorios diagnósticos.

También se recomienda su solicitud en pacientes en las siguientes situaciones clínicas: enfermedad autoinmune sistémica o glomerulopatía.

Finalmente, con respecto al tratamiento, el objetivo principal es prevenir nuevos episodios de trombosis debido al alto riesgo de recurrencia y por ende de morbi-mortalidad.(8).

Para ello, se encuentra validado el uso de anticoagulantes asociados o no ácido acetilsalicílico (AAS) en función del cuadro clínico. En pacientes no obstétricos, los anticoagulantes con mayor beneficio son los anti - vitamina K.(9).

En nuestro medio, no contamos con datos epidemiológicos con respecto a incidencia, prevalencia y manifestaciones clínico-epidemiológicas del SAF. Así mismo, no existen protocolos ni registros en cuanto a los criterios de solicitud de los AAF.

OBJETIVOS

- a) Analizar y describir las características clínicas y epidemiológicas de pacientes con SAF en un centro hospitalario de tercer nivel de atención.
- b) Analizar la estrategia diagnóstica y los criterios de solicitud de los AAF.

METODOLOGÍA

Se llevará a cabo un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

Se realizará un muestreo por conveniencia. Se estudiarán los pacientes a los cuales se les solicitó AAF en el período comprendido entre el 01/02/2018 al 28/02/2019, asistidos en el Hospital Pasteur.

Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años, a los cuales se les haya solicitado AAF en el período descrito.

Criterios de exclusión: no consentir su participación en el estudio, pacientes fallecidos.

Variables a registrar y operacionalización de las mismas:

Variables demográficas y socioeconómicas:

- Sexo: Cualitativa nominal.
- Edad: Cuantitativa continua.

Factores de riesgo cardiovascular:

- Hipertensión: Cualitativa nominal.
- Diabetes Mellitus: Cualitativa nominal.
- Dislipemia: Cualitativa nominal.
- Tabaquismo: Cualitativa nominal.
- Sobrepeso/obesidad: Cualitativa nominal.

Eventos clínicos:

- Evento clínico:
 - Trombosis arterial: Cualitativa, presentó 1- IAM 2- ACV 3-Otros.
 - Trombosis venosa: Cualitativa, presentó 1- TVP 2- TEP 3- Ambos.
- Evento obstétrico: Cualitativa nominal si/no.
- Tipo de evento obstétrico: Cualitativa nominal Aborto recurrente/Pérdida fetal/Pre-término.
- Recurrencia: Cualitativa nominal.
- Recurrencia bajo anticoagulación: Cualitativa nominal.
- Anticuerpos: Cuantitativa continua
 - Inhibidor lúpico.
 - Anti cardiolipina IgM.
 - Anti cardiolipina IgG.
 - Anti B2 Glicoproteína 1 IgM.
 - Anti B2 Glicoproteína 1 IgG.

- SAF primario / SAF secundario: Cualitativa nominal.
- SAF secundario:
 - Lupus eritematoso sistémico (LES).
 - Esclerodermia.
 - Enfermedad mixta del tejido conectivo.
 - Dermatomiositis.
 - Polimiositis.
 - Artritis reumatoidea.

Análisis estadístico.

El análisis estadístico se realizará con el software IBM SPSS 25. Se realizarán los estadísticos descriptivos correspondientes. Se realizará la comparación entre las variables individuales de cada grupo que se defina mediante de Test de Student para muestras no pareadas si se comprueba una distribución normal, de lo contrario se utilizarán pruebas no paramétricas como Mann-Withney. Para el análisis de muestras dependientes/pareadas se utilizará el test de Wilcoxon. Se establecerá como nivel de significancia estadístico un valor- $p < 0,05$.

Aspectos éticos:

El proyecto recibió aprobación por el Comité de Ética del Hospital Pasteur. Se solicitó aval de la Clínica Médica "2" y la Dirección de dicho centro.

Se solicitará consentimiento informado a los participantes previa inclusión en el estudio (Anexo 2).

Los resultados serán difundidos a través de un póster y en una jornada informativa en el Hospital Pasteur.

Para proceder con la investigación realizará una revisión de las historias clínicas de estos pacientes, a los que solicitaremos consentimiento informado. Los datos que se desean recolectar de la HC serán, basados en el decreto 379/008, anonimizados para proteger la información del paciente manteniendo así la confidencialidad.

El estudio pretende realizar un aporte al conocimiento biomédico con el fin de mejorar la atención de pacientes con SAF.

No presenta riesgos físicos, emocionales o psicológicos a los participantes debido a que los datos recolectados serán anonimizados.

El consentimiento informado será brindado en forma detallada a cada participante de la investigación, en forma escrita y oral, informando claramente los propósitos y procedimientos del estudio, y su validez para el participante y para la sociedad. Se explicará su derecho de retirarse de la investigación cuando así lo desee.

RESULTADOS

En el período de tiempo analizado se solicitaron AAF a 51 pacientes. Se excluyeron de este estudio a 9 pacientes debido a que no se pudieron obtener los resultados de los AAF.

Se incluyó un total de 42 pacientes, 33 (79%) de sexo femenino y 9 (21%) de sexo masculino, con una media de edad de 45,8 años (DE 13,9).

Con respecto al criterio de solicitud de anticuerpos, 23 (55%) presentaban eventos clínicos correspondientes a criterios clasificatorios, 14 (33%) presentaban condiciones clínicas asociadas a AAF y 11 (26%) no presentaban eventos o condiciones registradas que justifiquen la solicitud.

Si analizamos los criterios clínicos clasificatorios (Tabla 1), 12 (29%) corresponden a eventos venosos, 8 (19%) a eventos arteriales y 3 (7%) a eventos obstétricos. En relación a otras condiciones clínicas asociadas que motivaron la solicitud, se identificó la presencia de enfermedad autoinmune sistémica en 9 (21%) y glomerulopatías en 5 (12%). (Tabla 2).

En los pacientes con eventos arteriales, la media de edad fue de 48,8 años (DE 13,6 años), predominando el sexo femenino (SF:SM, 6:2). Se identificó al menos un FRCV asociado en la totalidad de estos pacientes. Sólo 1/8 se clasificó como solicitud adecuada (edad $\leq$ a 45 y sin FRCV).

En los pacientes con evento venoso, 8/12 fueron de sexo femenino, con una media de edad de 48 años (DE 7.7). De estos, en 8 se constató TVP, 1 presentó TEP y 3 ambos eventos. Con respecto a la clasificación etiológica, 9 de éstos fueron eventos no provocados. En este subgrupo se clasificaron 9/12 como solicitudes adecuadas (edad $\leq$ a 60 años y evento no provocado).

La proporción de pacientes con solicitud adecuada en evento venoso fue significativamente mayor que en evento arterial (75% vs 12.5%, $p=0.0198$).

De los pacientes sin evento clínico constatado, la media de edad es 45,1 años (DE 18,7). Se destaca que solamente 1 se encontraba en seguimiento en unidad de trombosis.

Se constató SAF en un solo paciente. El mismo, presentó un perfil de triple positividad de los AAF y se confirmó a las 12 semanas. El evento clínico clasificatorio asociado fue trombosis venosa profunda no provocada. El SAF fue clasificado como primario.

Se obtuvo informe de AAF cualitativo en 3 solicitudes, en los restantes se obtuvo título y tipo de anticuerpo correspondiente.

Del total de pacientes analizados, 13 (31%) se controlaron en Unidad de Trombosis al menos en una oportunidad.

Tabla 1. Criterios clínicos clasificatorios.

		Recuento
TA	IAM	2
	ACV	3
	Otros	3
ETEV	TVP	8
	TEP	1
	Ambos	3
EO	Aborto recurrente	2
	Pérdida fetal	1
	Preeclampsia	0

TA: Trombosis Arterial; ETEV: Enfermedad Tromboembólica venosa; EO: evento obstétrico.

Tabla 2. Condiciones clínicas asociadas.

		Recuento
EAS	AR	4
	LES	3
	EMTC	1
	Vasculitis ANCA	1
GMP	Presente	5

EAS: Enfermedad autoinmune sistémica; AR: Artritis reumatoidea; LES: lupus eritematoso sistémico; EMTC: Enfermedad mixta del tejido conjuntivo. GMP: Glomerulopatía; ANCA: anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos.

DISCUSIÓN:

En relación al análisis clínico epidemiológico de la población estudiada, se destaca una predominancia de pacientes de sexo femenino, lo cual es compatible con lo reportado en la literatura. (10).

Se destaca que la población estudiada presenta una media de edad superior a los 45 años, lo cual es mayor a lo descrito en los estudios epidemiológicos internacionales de los pacientes con SAF(10). Esto sugiere que la edad de presentación de los eventos arteriales y venosos no se está considerando en forma adecuada para la solicitud de los AAF.

Por otra parte, es un dato relevante que el 26% de los pacientes de la serie no presentaban un evento clasificador o patología asociada. Esto podría estar ligado a un subregistro en la historia clínica o a una solicitud inadecuada. El carácter retrospectivo de este estudio limita la posibilidad de discernir entre ambas hipótesis.

La ETEV fue la manifestación más frecuentemente asociada a la solicitud de AAF, lo cual coincide con estudios previos que muestran que el evento clasificador más frecuente al debut es venoso. (11,12).

En cuanto a las manifestaciones arteriales, estas se dieron en menor proporción, siendo la forma de trombosis arterial más frecuente en este caso el ACV, tal como se mostró en investigaciones anteriores. (13).

Considerando la media de edad y la alta prevalencia de FRCV en este subgrupo, la sobre indicación de AAF es un aspecto que merece ser destacado en pacientes con eventos arteriales.

En relación a la solicitud adecuada de AAF, fue significativamente mayor en eventos venosos en relación a los arteriales, para lo cual no hemos encontrado referencias bibliográficas que reporten este hallazgo, y podría tratarse de una nueva variable a observar en estudios prospectivos.

Otro punto a destacar, es que los AAF fueron realizados por diferentes laboratorios, algunos de los cuales informaron los ACL y AB2GP1 en forma cualitativa únicamente. Dado que el título de los anteriores es un factor determinante, el informe cualitativo por sí solo no permite

establecer un diagnóstico y obliga a repetir el estudio, con el consiguiente aumento de los costos. Por otra parte, podría determinar un sobre diagnóstico de esta patología.

A su vez, se encuentra estandarizado el método para realizar e informar los AAF, y estas recomendaciones se encuentran ampliamente difundidas en la literatura. Por tanto, debería ser una práctica habitual que se informen de manera estandarizada a un hospital terciario. (14).

En relación a las limitaciones del estudio, destacamos que no fue posible incluir a todos los pacientes correspondientes al período de tiempo establecido dado que no se accedió al resultado de AAF en 9 casos.

Nos parece relevante destacar como fortaleza, que este estudio vinculó la solicitud de AAF y al SAF, es el primero en realizarse a nivel nacional, contando con escasos reportes acerca de las manifestaciones clínico-epidemiológicas de nuestra población, así como estrategias de estudio de ETEV y eventos arteriales.

Sería importante realizar a futuro un nuevo análisis con una muestra poblacional mayor, para que los resultados puedan ser extrapolables y quizá, realizar un protocolo que permita orientar al clínico en la toma de decisiones frente a un paciente con sospecha de SAF.

A modo de conclusión, destacamos que la estrategia de estudio de AAF sigue siendo subóptima, constatándose los pacientes con eventos arteriales un subgrupo de especial interés para optimizar los protocolos de solicitud de AAF.

BIBLIOGRAFÍA

1. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. Longo DL, editor. N Engl J Med [Internet]. 2018 May 24;378(21):2010–21. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMr1705454>
2. Sobrino Grande C, Villalobos Sánchez L, Valero Expósito M, García Villanueva MJ. Síndrome antifosfolípido. Med [Internet]. 2017;12(27):1551–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2017.02.001>
3. J.A. Castellano Cuesta, A. Pérez Torres, A. Blanes Gallego, C. Carbonell Biot, R. Sánchez Roy EMC, F López Chuliá, E. Gimeno Carpio EEE. Capítulo 7: Síndrome Antifosfolípido. Med Interna (Bucur) [Internet]. 2014;(1):111–31. Available from: <https://svreumatologia.com/wp-content/uploads/2008/04/Cap-7-Sindrome-antifosfolipido.pdf>
4. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Derksen RHW, Groot PGDE, Koike T. 2006 APA consensus . 2006;(August 2005):295–306.
5. Uthman I, Noureldine MHA, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Management of antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis. 2019;78(2):155–61.
6. Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, Sebastiani GD, De Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. Arthritis Rheum. 2002;46(8):2121–31.
7. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. Lancet (London, England) [Internet]. 2010;376(9751):1498–509. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20822807>
8. Alonso Santor JE, Inglada Galiana L, Pérez Paredes G. Síndrome antifosfolípido, estado actual. An Med Interna. 2007;24(5):242–8.
9. Chighizola CB, Ubiali T, Meroni PL. Treatment of Thrombotic Antiphospholipid Syndrome: The Rationale of Current Management—An Insight into Future Approaches. J Immunol Res. 2015;
10. Cervera R, Khamashta M a, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Kiss E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. Ann Rheum Dis [Internet]. 2009;68(9):1428–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18801761>
11. 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.
12. Calvo Romero JM, Bureo Dacal JC, Ramos Salado JL, Bureo Dacal P, Pérez Miranda

- M. Síndrome antifosfolipídico primario: características y evolución de una serie de 17 casos. *An Med Interna*. 2010;19(5):226–9.
13. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gresele P, Barcellona D, Erba N, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2010;
 14. Omar P, Pubillones P, I IPB. Síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos (Syndrome of antiphospholipid antibodies). *Medisan*. 2012;