

La Prevalencia del Síndrome de Antifosfolípidos en Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en el Hospital Universitario de Puerto Rico.

IRIS I. CARMONA CRUZ, BS, MT, (ASCP)*; ESTHER GONZÁLEZ-PARÉS, MD†

Objetivo. Identificar la incidencia del síndrome de antifosfolípidos en la población de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico del Hospital Universitario de Puerto Rico durante el período de 1995 al 1997.

Antecedentes. El síndrome de antifosfolípidos se caracteriza por la producción de anticuerpos de anticoagulantes lúpicos y anticardiolipinas en asociación con la producción de trombos arteriales o venosos, con trombocitopenia y abortos espontáneos, cuya mayor incidencia ocurre entre los pacientes de lupus y de otras condiciones asociadas a tejido conectivo. La presencia del síndrome de antifosfolípidos está asociado a una serie de manifestaciones clínicas que son de importancia en el manejo del paciente.

Método. Mediante un estudio retrospectivo, se analizaron los expedientes de ochenta pacientes del Hospital Universitario de Puerto Rico, a los que se le habían realizado las pruebas de anticuerpos de

anticardiolipinas en el Laboratorio de Reumatología del Recinto de Ciencias Médicas, durante los años 1995 al 1997. Aunque los resultados de las pruebas fueron limitados, a este período de tiempo, los expedientes de los pacientes fueron verificados hasta el 1999.

Resultados. De los 80 pacientes, 19 (30.2%) de ellos tenían una de las pruebas de laboratorio, LA o ACA, positiva. La incidencia del síndrome antifosfolípido de la población total fue de 13.8%, entre los pacientes de lupus eritematoso sistémico fue de 12.9% y dentro de la población que no tenía lupus era 5.5 %.

Conclusiones. Este estudio demostró que la incidencia del síndrome de antifosfolípidos tiene una mayor prevalencia entre los pacientes de lupus eritematoso sistémico que en pacientes con otros diagnósticos clínicos.

Palabras clave: Antifosfolípidos, Lupus eritematoso sistémico, Hospital Universitario de Puerto Rico

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria multisistémica caracterizada por una alta variedad de manifestaciones clínicas asociadas a la producción de anticuerpos antinucleares (1). Entre los autoanticuerpos desarrollados en los pacientes con lupus eritematoso sistémico se encuentran los anticuerpos antifosfolípidos (APA). El anticoagulante de lupus fue descrito por primera vez en 1952 por Conley y Hartmann (2), aunque

los relacionaron erróneamente a hemorragias ocurridas en pacientes de lupus eritematoso sistémico (3). No fue hasta el 1960, que Bowie et al. pudieron asociar manifestaciones de trombosis con los anticuerpos de lupus (4); y en 1972 Feinsten y Rapaport sugieren el nombre de anticoagulantes de lupus (2). Los antifosfolípidos son inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA, o mezclas de éstas) que pueden inhibir *in vitro* más de una prueba de coagulación y además se asocian a varias manifestaciones clínicas en el paciente de lupus eritematoso sistémico. Estos anticoagulantes tienen la capacidad de producir trombosis *in vivo*; mientras *in vitro* inhibe la coagulación de las pruebas que dependen de los fosfolípidos (5).

Los anticoagulantes de lupus (AL) pertenecen a la familia de los anticuerpos de antifosfolípidos (APA). Otros de los anticuerpos que pertenecen a esta familia lo son las anticardiolipinas (ACA). Los anticuerpos de anticardiolipinas son los responsables de que pacientes

Del *Departamento de Estudios Graduados, Programa de Maestría en Ciencias de Laboratorio, Colegio de Profesiones Relacionadas con la Salud, Recinto de Ciencias Médicas, Universidad de Puerto Rico y la †Sección de Reumatología, Departamento de Medicina, Escuela de Medicina de la Universidad de Puerto Rico.

Dirigir correspondencia a: Lcda. Iris I. Carmona Cruz, HC 61 Box 5037, Trujillo Alto, Puerto Rico, 00976, Teléfono: 760-0833
Correo electrónico: beddyic@coqui.net

de lupus eritematoso sistémico en ocasiones presenten pruebas serológicas para sífilis (VDRL) falsamente positivas debido a que los anticuerpos tienen una baja afinidad con el antígeno de VDRL (6). A partir del momento que se describieron por primera vez estos anticuerpos se han convertido en los cambios hemostáticos más estudiados. De algunos de los estudios realizados se puede desprender evidencia que relaciona a estos anticuerpos con algunas manifestaciones clínicas en particular, mientras en otros casos la evidencia no respalda la hipótesis donde se trata de relacionar la presencia de los anticoagulantes de lupus con migrañas en paciente de lupus eritematoso sistémico (7).

La especialidad de Reumatología define el síndrome de antifosfolípidos, descrito en 1986, como un desorden recurrente de trombosis vascular, (arterial y venosa) pérdida de embarazo y trombocitopenia asociados a unos niveles elevados de antifosfolípidos (8,9). Aun cuando su presencia no es determinante para la definición del síndrome estos pacientes pueden presentar otras clínicas asociadas a este síndrome como lo son: disturbios neurológicos (convulsiones, migraña, demencia, mielitis), además de gangrena, epilepsia, fallo renal, livedo reticular, hipertensión pulmonar, lesiones valvulares, endocarditis, úlceras crónicas en las piernas y anemia hemolítica (6,10,11,12).

Materiales y Métodos

Los datos para el análisis de este estudio fueron obtenidos directamente del expediente del paciente. Entre los años de 1995 al 1997 como parte de la rutina de tratamiento a los pacientes de lupus eritematoso sistémico se le realizaron pruebas de anticuerpos de anticardiolipinas (ACA) en el Departamento de Reumatología de Ciencias Médicas, a los pacientes atendidos en el Hospital Universitario de Puerto Rico. La prueba de anticoagulante de lupus y de anticardiolipina IgA fueron realizadas en laboratorio de referencia.

Los análisis de anticardiolipina eran realizadas utilizando el método de ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), de Sigma; se determinaron los niveles de IgG y de IgM. Utilizando este criterio se determinó el período a utilizar para establecer la prevalencia y las manifestaciones clínicas más comunes. Se establecieron dos grupos: los que tenían lupus y los que no tenían lupus. Se consideró como positivo para anticardiolipina IgG todo resultado mayor o igual a 23 GPL U/mL y negativo todo valor menor a 23 GPL U/mL. Mientras para IgM se consideró positivo todo valor mayor o igual a 11 MPL U/mL y negativo todo resultado menor de 11 MPL U/mL. Para los análisis de anticardiolipinas

IgA y de anticoagulante lúpico se consideró positivo y negativo de acuerdo a los valores establecidos por los diferentes laboratorios de referencias utilizados. El número de pacientes analizados durante este período fue de n=100, de éstos sólo se pudo localizar los expedientes de 80 pacientes. De estos 80 pacientes, 70 expedientes fueron verificados; de los restantes 10 los datos fueron suministrados por el médico del paciente. Aún cuando el término utilizado fue desde 1995 a 1997, los expedientes fueron revisados hasta 1999 para constatar las manifestaciones clínicas presentadas por estos paciente. En los expedientes se verificó los diagnósticos y manifestaciones clínicas que definen el síndrome de antifosfolípido. Si el paciente tenía una de las pruebas de laboratorio positivas y su clínica presentaba pérdida de embarazo, trombocitopenia y/o formación de trombo este paciente se clasificó como síndrome de antifosfolípido siguiendo los criterios establecido por la Asociación Americana de Reumatología. Los pacientes diagnosticado con lupus eritematoso sistémico, 62 de los pacientes de la población estudiada, cumplían con cuatro o más de los criterios establecidos por la Asociación Americana de Reumatología para lupus eritematoso sistémico. Los restantes 18 pacientes presentaban diferentes diagnósticos (Tabla 1).

Tabla 1. Relación entre los diferentes diagnósticos de la población y APA

Diagnóstico	Síndrome APA sin LES	Sin síndrome APA sin LES	Sin síndrome APA con LES	Con síndrome APA y LES
Artritis reumatoidea	1 (1.25%)	3 (3.75%)	2 (2.50%)	2 (2.50%)
Síndrome de Raynaud	1 (1.25%)	5 (6.25%)	5 (6.25%)	4 (5.00%)
Enfermedad cardíaca	1 (1.25%)	2 (2.50%)	13 (16.3%)	4 (5.00%)
Migraña	0	3 (3.75%)	3 (3.75%)	5 (6.25%)
Enfermedad renal	1 (1.25%)	4 (5.00%)	14 (17.5%)	5 (6.25%)
Sistema nervioso central (SNC)	0	3 (3.75%)	10 (12.5%)	9 (11.25%)
Accidente cerebrovascular isquémico	0	1 (1.25%)*	1 (1.25%)	4 (5.00%)

* Uno de estos pacientes presentó niveles bajos de Proteína C y tuvo un parto prematuro
APA: Síndrome antifosfolípido

La estadística utilizada fue tabulación cruzada entre variables. Las variables establecidas son las pruebas de laboratorio positivas y negativas; y la presencia o ausencia

de las manifestaciones clínicas que define el síndrome. Las estadísticas fueron realizadas para la población total y luego la población se dividió en los pacientes de lupus eritematoso sistémico y otros diagnósticos. En adición se analizó la frecuencias de las condiciones más comunes en estos pacientes.

Resultados

Un total de ochenta pacientes fueron analizados, de estos, 62 eran pacientes con lupus (77.5%). Los anticuerpos encontrados, en orden de frecuencia, fueron: anticardiolipinas IgG con 19/80 (23.8%), anticoagulante de lupus 12/80 (15%), anticardiolipinas IgM 4/80 (5.0%) y por último la anticardiolipina IgA 3/80 (3.8%). Entre los pacientes de lupus, los anticuerpos encontrados fueron: anticardiolipina IgG 19 (31%), IgM 2 (3%) y anticoagulante de lupus 11 (18%). Para establecer la presencia del síndrome de antifosfolípido las condiciones clínicas más frecuentes fueron: trombosis (8.8%), trombocitopenia (13%) y abortos (5%). Se agruparon los abortos con los partos prematuros, ya que algunos expedientes estaban incompletos y se desconoce como se desarrolló el estado del bebé. La complicación más común fue parto prematuro. Si tomamos en cuenta que no todas las pacientes estuvieron embarazadas y la frecuencia de abortos la analizamos basándonos en los casos de embarazos entonces la frecuencia aumenta considerablemente, de 12 embarazos totales 4 fueron abortos para un 33%; y 8/12 (67%) presentaron complicaciones. Dentro de la población, un 3.8% presentó más de uno de los criterios establecidos para el síndrome de antifosfolípido. La incidencia del síndrome entre los ochenta pacientes fue de 13.8%, entre los pacientes de Lupus Eritematoso Sistémico de 12.9% (8/62) y sólo un 5.5% de los pacientes sin tener lupus desarrollaron el síndrome.

Discusión

Los datos analizados muestran que entre la población estudiada los anticuerpos más comunes lo son las anticardiolipinas IgG y los anticoagulantes lúpicos. De los 12 pacientes con anticoagulantes lúpicos, 11 eran pacientes de LES y solamente uno no poseía esta condición. De estos 11 pacientes, 4 dieron positivo para ACA IgG y uno para ACA IgA. Los pacientes con anticardiolipinas IgG positivas fueron 19 y todos eran pacientes de LES. De los 19 pacientes, 4 tenían AL, 1 ACA IgA y 1 ACA IgM, IgA. Tres pacientes estaban positivos para ACA IgM, 2 de ellos era pacientes de LES; de estos 2 pacientes uno tenía en adición AL positivo y el otro tenía ACA IgA, IgG. Los tres pacientes positivos

para ACA IgA eran pacientes de LES; uno de estos pacientes estaba positivo para AL y ACA IgM mientras otro paciente lo estaba para ACA IgG, IgM. En adición de los datos se desprende una alta incidencia para la población femenina de complicaciones en los embarazos. Aunque en la población que no tiene el síndrome ocurren abortos y nacimientos prematuros, continúa siendo mayor la probabilidad en las pacientes con el síndrome. Otra manifestación clínica frecuente para establecer el diagnóstico del síndrome en estos pacientes lo es la trombocitopenia. Dentro de esta población no hubo casos catastróficos.

La frecuencia encontrada para los anticuerpos de anticardiolipinas y de anticoagulantes de lupus compara con los hallazgos encontrados en estudios realizados, aunque no publicados en 1994 por la Dra. Esther González Parés, con una población mayor de pacientes del Hospital Universitario de Puerto Rico.

Abstract

This is a retrospective study based on a population of 80 patients with connective tissue diseases from the University Hospital of Puerto Rico. Among the population, 62 (77.5%) of the patients had Systemic Lupus Erythematosus (SLE), whom we were most interested to monitor. The investigation revealed an incidence of 13.8% of antiphospholipid syndrome within the general population. Among the patients with SLE it was 12.9%, and only 5.5% among the population with other diagnoses. The antibody found with the highest frequency within the systemic lupus erythematosus population was the anticardiolipin IgG (30.6%) and lupus anticoagulant (17.7%). The antibody frequency among patients with other diagnoses was only 5.5% for lupus anticoagulant and 5.5% for anticardiolipin IgM (the only one found). Among SLE's clinical manifestations, the most frequently found were thrombocytopenia and pregnancy complications.

Agradecimientos

Deseo agradecer por sobre todas las cosas a Dios que me permitió completar esta nueva experiencia siendo Él mi sustento. Además quiero agradecer al Dr. Rafael González Alcover, Catedrático *Ad Honorem* en la Sección de Reumatología, Departamento de Medicina de la Escuela de Medicina, Recinto de Ciencias Médicas de Puerto Rico; al Dr. Jesús M. Hernández, Fisiatra en la ciudad de New York, a Iván Andújar-Bello, M.S. Coordinador de Evaluación, Investigación y Estadísticas de la Escuela de Medicina, Recinto de Ciencias Médicas

de la Universidad de Puerto Rico y a la Lcda. Mayra Cruz,
Directora de Laboratorio Clínico La Cumbre.

Referencias

1. Pisetsky S, Gilkerson G, Williams S C E. Systemic lupus erythematosus: diagnosis and treatment. *Med Clin North Am* 1997;81:113-128.
 2. Conley CL, Hartmann RC. A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated Lupus Erythematosus. *J Lab Clin Invest* 1952;31:621-622.
 3. Triplett DA. Lupus anticoagulant: diagnostic dilemma and clinical challenge. *Clin Lab Sci* 1997;10:223-228.
 4. Bowie EJW, Thompson JH, Pascuzzi CA, Owen CA. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Lab Clin Med* 1963;62:416-430.
 5. Shapiro SS. The lupus anticoagulant/antiphospholipid syndrome. *Annu Rev Med* 1996;47:533.
 6. Love P E, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders: a review. *Ann Intern Med* 1990;112:682-698
 7. Montalbán J, Cervera R, Font J, et al. Lack of association between anticardiolipin antibodies and migraine in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1992;42:681-682.
 8. Kippel JH, Dieppe P A, Brooks P M, et al. *Rheumatology*. London: Mosby; 1994: Chapter 6, p.32.1-32.6
 9. McCarty DJ, Koopman WJ. *Arthritis and allied conditions*. 12th ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1993. Vol. 2. p.1201-1211.
 10. Sturfelt G, Nived O, Norberg R, Thorstensson R, Krook K. Anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1987;30:p.382-388.
 11. Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN. *Oxford textbook of rheumatology*. New York, Toronto: Oxford University Press; 1993. p. 158-159.
 12. Nigel HE. *Antiphospholipid syndrome. Primer on the rheumatic diseases*. Arthritis Foundation; 1997. p.313-315
-