



**Cuba Salud**

IV Convención  
Internacional de Salud  
17-21 de octubre, 2022

## **Factores de predicción relevantes en la supervivencia de pacientes con Síndrome antifosfolípidos**

Marta María Pérez de Alejo Rodríguez<sup>1</sup>  
Eligio Eduardo Barreto Fiu<sup>2</sup>  
Lissette Ruíz Jorge<sup>3</sup>  
Yaumara Aguilera Calzadilla<sup>4</sup>

Hospital Arnaldo Milián Castro, Villa Clara, Cuba, Correo electrónico: martaperezdealejorodriguez@gmail.com

Universidad de Ciencias Médicas Villa Clara, Cuba, Correo electrónico: eligioebf@infomed.sld.cu

Hospital Arnaldo Milián Castro, Villa Clara, Cuba, Correo electrónico: lissetteruizjorge@gmail.com

Hospital Manuel Fajardo Rivero, Universidad de Ciencias Médicas de las FAR, Cuba; Correo electrónico: yaumaraac@infomed.sld.cu

### ***Resumen:***

**Introducción:** Para la atención integral a los pacientes con Síndrome antifosfolípidos es necesario conocer las variables relacionadas con la supervivencia.

**Objetivos:** Determinar los factores relevantes en la predicción de la supervivencia en los pacientes con Síndrome antifosfolípidos.

**Métodos:** Se realizó un estudio longitudinal analítico de una cohorte de pacientes con Síndrome antifosfolípidos, diagnosticados según los criterios de Sapporo/Sydney, seguidos en la consulta de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital Arnaldo Milián Castro de Santa Clara, durante el período de 2000 al 2015. Se estudiaron variables independientes demográficas y clínicas. En cada paciente se determinó el tiempo de supervivencia con relación al evento muerte. Se aplicó la técnica de Kaplan Meier para calcular la supervivencia global y para determinar las variables predictoras de la mortalidad. Según el estudio de los estadígrafos de comparación interestratos (Log-Rank) se demostró la significación estadística con la prueba de Chi cuadrado de homogeneidad. Se utilizó un 5% de significación.

**Resultados:** Del total de 128 pacientes, 118 eran femeninos y 10 masculinos. Del color de la piel blanca 111 y 17 no blancos. La supervivencia global fue de 67,1% con una media de 13,37 años. Las variables más relevantes que aportaron a la mortalidad en relación con menor supervivencia fueron: la leucopenia, el color de la piel no blanca, las alteraciones de las válvulas cardíacas y la nefropatía, con medias de supervivencia de 8,83 años; 10,72 años; 12,10 y 12,23 años, respectivamente.

**Conclusiones:** La identificación temprana de los factores pronósticos de supervivencia permitirá implementar estrategias oportunas e individualizadas, contribuyendo así al perfeccionamiento de la atención integral a los pacientes con Síndrome antifosfolípidos.

**Palabras clave:** Síndrome antifosfolípidos, supervivencia, factores pronósticos, mortalidad

## I. INTRODUCCIÓN

El Síndrome antifosfolípidos (SAF) se reconoce como una enfermedad autoinmune sistémica y causa mayor de trombofilia adquirida. Fue descrito por primera vez por Hughes en 1983. Los pacientes con SAF tienen un alto riesgo de desarrollar trombosis arteriales, venosas y complicaciones obstétricas (pérdidas gestacionales recurrentes), asociados a la presencia persistente de anticuerpos anticardiolipina (aCL), anticoagulante lúpico(LA) y anticuerpo anti- $\beta$ 2glycoprotein-1 (a $\beta$ 2GPI) <sup>(1)</sup>

Cuando el SAF se presenta sin evidencia clínica ni de laboratorio de otra enfermedad sistémica, es definido como SAF primario (SAFP). Se plantea un SAF secundario (SAFS) cuando existe otra comorbilidad presente, la más comúnmente asociada es el lupus eritematoso sistémico (LES) <sup>(2)</sup>

Pueden existir pacientes con anticuerpos antifosfolípidos (aFL), sin hallazgos de trombosis, ni accidentes obstétricos, pero con manifestaciones clínicas llamadas extra criterio, dentro de las cuales están (la trombocitopenia, la anemia hemolítica autoinmune, el livedo reticularis, la demencia y las convulsiones, entre otras) o puede aparecer una forma grave, caracterizada por fallo múltiple de órganos debido a microtrombosis, que es llamado Síndrome antifosfolípidos catastrófico (SAFC) <sup>(3)</sup>

Un estudio reciente sobre la epidemiología del SAF en la población general reporta una incidencia estimada entre 1 a 2 casos por 100000 habitantes, una prevalencia entre 40 a 50 casos por 100000 habitantes y la mortalidad es de 50 a 80% por encima de la mortalidad en la población general <sup>(4)</sup>

Su prevalencia general basados en los estudios epidemiológicos en Cuba de Gil Reyes y otros, quedó establecida en 0,06 %, afectando a las mujeres 5 a 1 en relación con los hombres y se presenta en la etapa fértil y reproductiva de la vida <sup>(5)</sup>

Otro estudio en 188 pacientes cubanas, 182 de ellas con lupus eritematoso sistémico (LES) y embarazo, reporta 32 mujeres que cumplían criterios diagnósticos de Sapporo para SAF, con una prevalencia del 17,5 % y la edad promedio fue de 27 años <sup>(6)</sup>

Cervera y otros en un estudio prospectivo de 1000 pacientes con SAF observa una supervivencia de 90,7% a los 10 años y encuentra como principales causas de muerte la trombosis severa y las infecciones a pesar del tratamiento, en personas jóvenes afectadas por esta enfermedad. <sup>(7)</sup>

Los indicadores pronósticos no son comunes a todas las poblaciones aunque existan algunos que con mayor frecuencia se repitan, al igual que la incidencia, la prevalencia de la enfermedad, así como las principales alteraciones inmunológicas y clínicas muestran marcadas variaciones regionales posiblemente relacionadas con diferentes factores genéticos, ambientales y sociodemográficos, por lo que es de vital importancia su identificación en cada grupo poblacional. El presente estudio tiene como objetivo determinar los factores relevantes en la predicción de la supervivencia en pacientes con Síndrome antifosfolípidos

## II. MÉTODO

Se realizó un estudio longitudinal analítico de una cohorte de pacientes que cumplieron los criterios de Sapporo(1999)/ Sydney(2006) <sup>(8)</sup> para el diagnóstico de SAF y que fueron seguidos en la consulta de Enfermedades Autoinmunes del Hospital “Arnaldo Milián Castro”; en el período comprendido entre enero de 2000 y enero de 2015. El universo estuvo constituido por todos los pacientes que asistieron a la consulta de Enfermedades Autoinmunes del Hospital “Arnaldo Milián Castro”, Villa Clara, Cuba, en el período de estudio (N=232). La muestra de estudio quedó conformada por todos los pacientes diagnosticados con SAF (n=128), los cuales fueron seguidos de forma sistemática en consulta hasta el

final del período de estudio, a los cuales se le aplicó los protocolos de tratamiento establecidos en cada caso de acuerdo a la presencia de manifestaciones tromboticas, obstétricas o ambas. Se realizó la revisión exhaustiva de las historias clínicas (fuente secundaria) de los pacientes. Para facilitar el proceso de recolección de la información se elaboró una planilla de recolección de datos.

Las variables del estudio se clasificaron en demográficas (edad de inicio de los síntomas, sexo y color de la piel), las clínicas fueron: síntoma inicial (que incluyó cualquier manifestación con criterio; trombotico, obstétrico o clínica sin criterio), tiempo de demora al diagnóstico (referente al tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico), presencia o no de LES, criterios de LES (artritis, nefropatía, leucopenia, linfopenia, pericarditis) factores de riesgo cardiovascular tradicionales (hipertensión, diabetes, obesidad, hiperlipemia y tabaquismo), criterios clínicos de SAF (trombosis arterial, trombosis venosa y accidentes obstétricos), manifestaciones clínicas sin criterio SAF (livedo reticularis, trombocitopenia, anemia hemolítica autoinmune, úlceras en las extremidades, alteraciones de las válvulas cardíacas, Raynaud), variables de laboratorio (ANA, Anti DNA, serología baja reactiva, C3 y C4 bajos, prueba de Coombs), las variables de tratamiento (uso o no de aspirina, uso de warfarina, empleo de esteroides y de hidroxiclороquina/ clороquina) y la variable dependiente (fallecido o no), con la variable temporal: tiempo de supervivencia (definido como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el fallecimiento por una causa imputable a esta enfermedad o sus complicaciones).

Análisis estadístico. Los datos obtenidos fueron almacenados y procesados en el paquete estadístico SPSS vs 20.0 para Windows. Se utilizaron variables demográficas y clínicas. Para caracterizar la muestra según variables de interés se usaron frecuencias absolutas y relativas expresadas en número y por ciento. Se realizó el análisis bivariado para determinar las posibles asociaciones entre las variables escogidas para el estudio con respecto a la variable dependiente (fallecido sí/no). Para las variables cuantitativas, se utilizaron medidas de resumen como media y desviación estándar; se realizó la prueba de bondad de ajuste (Kolmogorov Smirnov) para comprobar la normalidad de las mismas. En el caso de las variables cualitativas se empleó la prueba de homogeneidad basada en la distribución Chi-cuadrado. Se aplicó la técnica de Kaplan Meier para calcular la supervivencia y determinar las variables predictoras de la mortalidad, a partir del estadístico log rango que permite contrastar la igualdad de las distribuciones de supervivencia para los diferentes niveles del factor. Se utilizó un 5% de significación.

Se cumplieron estrictamente los principios éticos establecidos en las normas relacionadas con el manejo de historias clínicas. Los datos personales y de identificación de los pacientes no fueron publicados. La investigación fue aprobada por el comité de ética de la institución.

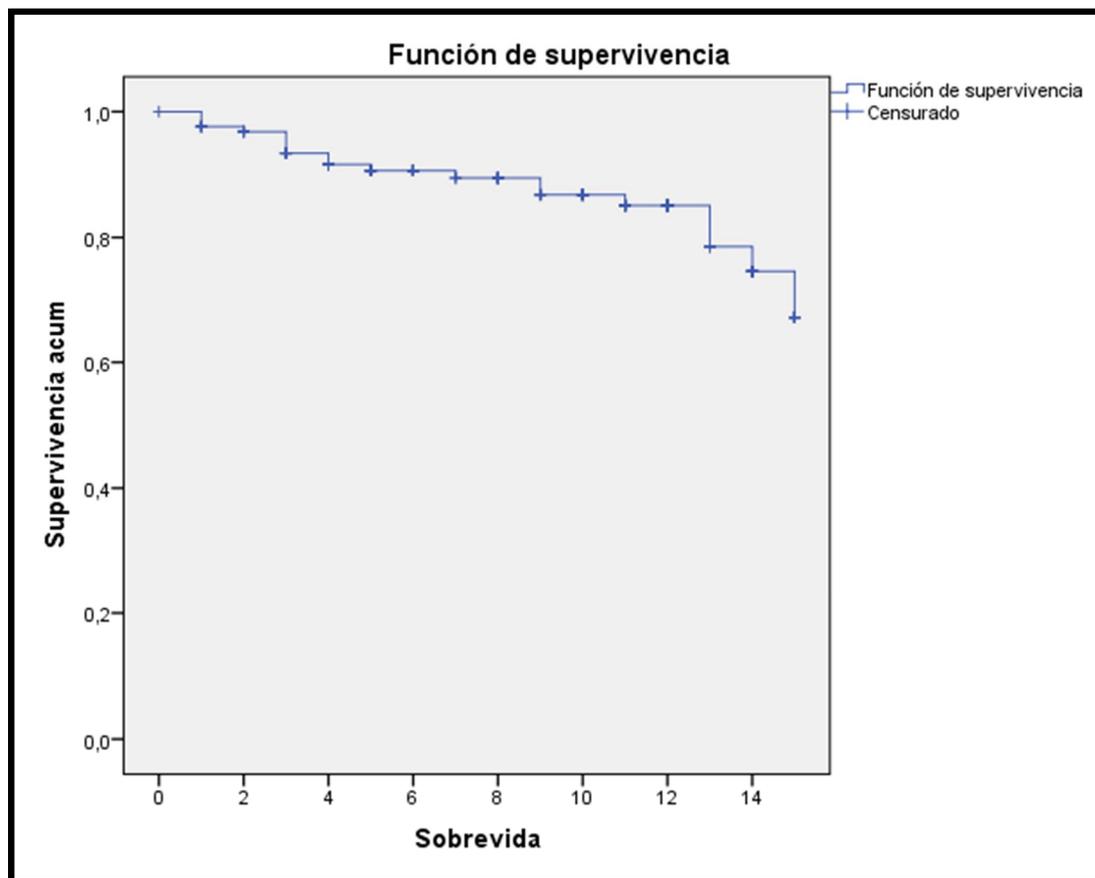
### III. RESULTADOS

En esta investigación la mayoría de los pacientes con SAF, presentaron además LES, 120 (93,75 %); predominaron las pacientes de la raza blanca, femeninas, con una edad media de 43,6 años.

Los eventos venosos fueron los más comunes con 68 pacientes y el 53,13%; en segundo lugar los eventos arteriales 42 (32,81%). La mitad de los pacientes tuvieron un evento obstétrico, dentro de estos predominaron los abortos espontáneos de 10 semanas o más 33 (27,97%) seguidos de la muerte fetal con 28 (21,88%). Se señala además que 25 (19,53%) presentaron a la vez eventos tromboticos y obstétricos

En la figura 1 se ilustra la curva de supervivencia global a los 15 años. En la cohorte estudiada hubo un total de 19 fallecidos en este periodo, con un 67,1% de supervivencia y una media de 13,37 años.

**Figura 1:** Análisis de la supervivencia global en pacientes con SAF en relación al evento muerte



Total	Fallecidos	Estadísticos		
Nº.	Nº.	% global	supervivencia	Media de la supervivencia (años)
128	19	67,1		13,37

Al realizar el análisis de las variables demográficas y clínicas por subgrupos comparativos en relación con el evento muerte; según el estudio de supervivencia de los estadígrafos de comparación interestratos (Log-Rank); dentro de las variables clínicas; la leucopenia fue la más significativa con (p= 0,000); en segundo lugar el color de la piel no blanca  $X^2$ : 6,902 con p: 0,009; seguido de la nefropatía  $X^2$ : 5,475 con p: 0,019. Las alteraciones de las válvulas cardíacas  $X^2$ : 4,444 (P: 0,035), las úlceras en las extremidades  $X^2$ : 4,231 (p: 0,040), dentro de las manifestaciones extra criterio también se relacionaron con el evento muerte y con menor sobrevida, así como la linfopenia y la serología falsa positiva

Gavris y otros <sup>(1)</sup>, plantean que con el avance de la edad, el paciente con SAF desarrolla otros factores de riesgo de trombosis, los cuales incluyen hipertensión y dislipidemias entre otros.

La TVP, en este estudio fue una de las variables independientes más relevantes relacionadas con el evento muerte y la menor supervivencia. Estos resultados son similares a los que reporta Medina<sup>(9)</sup> y otros, 71,6% de TVP en su muestra relacionado con daño de órgano. Knight<sup>(10)</sup> y otros, en un trabajo reciente plantea que el SAF más allá de la trombosis aguda puede desarrollar una vasculopatía oclusiva como consecuencia de la proliferación e infiltración celular que se expande a la íntima y lleva al daño de órgano.

El compromiso cardíaco en esta serie fue significativamente mayor en el grupo estudio, particularmente las valvulopatías, que incrementaron la probabilidad de fallecer. Actualmente se plantea que la formación de los complejos inmunes de (B2GPI)/aFL pueden depositarse y dañar la superficie valvular, predisponiendo a la disfunción hemodinámica y los eventos tromboembólicos.<sup>(11)</sup>

Otra investigación afirma que se ha observado en las válvulas cardíacas depósitos de inmunoglobulinas que incluyen aCL y componentes de complemento, lo que sugiere que el proceso inflamatorio es iniciado por el depósito de anticuerpos antifosfolípidos<sup>(12)</sup>

La nefropatía fue un clasificador importante relacionado con la muerte en este estudio. En la mayoría de los pacientes con SAFS a LES resulta difícil discernir si la afectación renal es atribuible al daño provocado por la actividad lúpica o resultado de los aFL, en esta investigación el compromiso renal constituye un factor pronóstico de mortalidad de gran relevancia.

La afectación renal en el SAF puede estar dada por trombosis o estenosis de la arteria renal, trombosis venosa, pérdida del injerto renal o por trombosis después del trasplante y microangiopatía trombótica por SAF. Todavía no está claro si los aFL están implicados o si este daño es causado principalmente por procesos trombóticos o inflamatorio<sup>(11)</sup> El anticuerpo anticardiolipina y el anticoagulante lúpico son los más importantes en la nefropatía por SAF<sup>(12)</sup> En esta investigación el compromiso renal estuvo altamente relacionado con las trombosis arteriales por lo que pudiera, la nefropatía por SAF, jugar un papel importante.

En una cohorte de pacientes con LES se reporta que la nefropatía por SAF está presente en 14% de todas las biopsias renales, entre los pacientes con LES y daño renal y en la mitad, 7%, la nefropatía por SAF ocurre junto con la nefritis lúpica, pero en el otro 7% la nefropatía por SAF aparece aislada.<sup>(13)</sup>

La leucopenia y linfopenia en este estudio representó un factor predictor de mortalidad. Esto coincide con un estudio en pacientes con LES<sup>(14)</sup>.

Aguirre<sup>(15)</sup> y otros reportan como uno de los principales hallazgos relacionados con la muerte, la linfopenia, con un 89,9 % en los pacientes fallecidos, similar a lo encontrado por nosotros. Esto se explica en opinión de este autor, por el aumento de la actividad del lupus que ensombrece el pronóstico y favorece las complicaciones infecciosas.

En esta serie se encontró asociación estadísticamente significativa entre el no uso de aspirina con el evento muerte, a diferencia de los resultados de Dall' Ara F<sup>(16)</sup> y otros que no reportan asociación entre ninguno de los tratamientos farmacológicos y la mortalidad.

En la presente investigación se constató que los pacientes que tenían falsa positividad para la serología VDRL tenían una media de años de supervivencia menor que los demás, aunque en nuestra muestra no presento este factor una relación significativa con la mortalidad.

Un estudio reporta que aquellos pacientes con serología falsa positiva muestran baja actividad del LES, pero más alto riesgo de trombosis y esto se asocia de forma independiente con la presencia del aCL<sup>(12)</sup>

Este resultado es muy interesante, dado que no hubo disponibilidad para la determinación de aCL de forma estable durante todo el período del estudio; y sin intentar sustituir el valor diagnóstico de este ensayo; se puede interpretar la falsa positividad para la serología VDRL como un indicador de la presencia de aCL en los pacientes que la presentaron. Después de este análisis, los autores de la investigación atribuyen la elevada mortalidad de estos pacientes a la posibilidad de que el daño esté provocado por la positividad de dos aFL(AL y aCL).

Saber identificar los factores pronósticos de mortalidad de una enfermedad es una de las habilidades que refleja la competencia profesional del médico y es a la vez altamente apreciada por pacientes y familiares.

#### IV. CONCLUSIONES

Las variables más relevantes que aportaron a la mortalidad en relación con menor supervivencia fueron: el color de la piel no blanca, la trombosis venosa, las alteraciones de las válvulas cardíacas, las úlceras en las extremidades, la nefropatía, la linfopenia y la serología falsa positiva. La identificación temprana de estos factores pronósticos puede facilitar la predicción del desenlace fatal de esta enfermedad, lo que representa una herramienta crucial para decidir la conducta terapéutica más adecuada y contribuir de esta forma al perfeccionamiento de la atención integral a los pacientes con SAF y prolongar su supervivencia libre de complicaciones.

#### REFERENCIAS

1. Gavriş CM, Nedelcu LD, Pascu AM. Thrombotic risk in antiphospholipidic syndrome: From hypothesis to current evidence (Review). *Experimental and Therap Med* [internet]. 2021 [citado 21 enero 2022 ];21(3):287: [aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33603894/>
2. Uludag G , Onghanseng N, Tran AN, Hassan M, Sohail Halim M, Sepah YJ , et al. Current concepts in the diagnosis and management of antiphospholipid syndrome and ocular manifestations. *J Ophthalmic Inflamm Infect* [internet] 2021 [citado 21 enero 2022];11(1):11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33834305/>
3. C-HW HJ, Jiang N, Li J, Wu CY, Wang Q, Meng-Tao L, et al. Clinical characteristics and prognosis of patients with isolated thrombotic vs. obstetric antiphospholipid syndrome: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther* [internet]. 2021 [citado 21 enero 2022];23(1):138. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33964976/>
4. Dabit JY, Valenzuela-Almada MO, Vallejo-Ramos S, Duarte-García A. Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome in the General Population. *Curr Rheumatol Rep* [internet]. 2022 [citado 2 febrero 2022];23(12):85. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34985614/>
5. Reyes Llerena GA, Guibert Toledano M, Penedo-Coello A, Pérez Rodríguez, A BDR, et al. Community based study to estimate prevalence and burden of illness rheumatic diseases in Cuba. A Copcord study. *J Clin Rheumatol* [internet]. 2009 [citado 21 enero 2022];15(2):51-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19265344/>
6. Reyes Llerena GA, Álvarez Villanueva RR, Vasallo Prieto I R. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en Obstetricia en una serie de casos en Cuba. *Rev Cubana Obstet Ginecol* [internet].

- 2016 [citado 24 enero 2021];42(3): [aprox. 7p.]. Disponible en: <http://revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/77/75>
7. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) [internet]. 2006 [citado 22 enero 2021]; 4(2):295-306. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16420554/>
  8. Garcia-Grimshaw M, Posadas-Pinto DR, Jimenez-Ruiz A, Valdes-Ferrer SI, Cadena-Fernandez A, Torres-Ruiz JJ, et al. Antiphospholipid syndrome-mediated acute cerebrovascular diseases and long-term outcomes. *Lupus* [internet]. 2022 [citado 8 febrero 2022];31(2):228-37. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35042376/>
  9. Medina G, Cime Ake EA, Vera-Lastra O, Saavedra MA, Cruz-Dominguez MDP, Amigo MC, et al. Damage index for antiphospholipid syndrome during long term follow-up: Correlation between organ damage accrual and quality of life. *Lupus*. ]. 2021 [citado 21 enero 2022];30(1):96-102. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20970651/>
  10. Knight JS, Kanthi Y. Mechanisms of immunothrombosis and vasculopathy in antiphospholipid syndrome. *Seminars in immunopathology* [internet]. 2022 [citado 8 febrero 2022].1-16 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35122116/>
  11. Ruiz D, Oates JC , Kamen DL. Anti-phospholipid Antibodies and Heart Valve Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Med Sci* [internet]. 2018 [citado 21 enero 2022] 355(3):293-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29549933/>
  12. Kontic M, Stojanovich L, Mijailovic-Ivkovic M, Velinovic M, Srnka J, Zdravkovic M. Are the cutaneous manifestations in patients with primary antiphospholipid syndrome a marker for predicting lung manifestations? *Clin Exp Rheumatol* [internet]. 2018 [citado 22 enero 2022];36(1):56-61. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28770705/>
  13. Pires da Rosa G EG, Cervera R. Non criteria manifestations of antiphospholipid syndrome: An overview. *Span J Med* [internet]. 2021 [citado 22 enero 2022];1(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en: [https://www.spanishjmed.com/frame\\_esp.php?id=38](https://www.spanishjmed.com/frame_esp.php?id=38)
  14. Tektonidou MG. Antiphospholipid Syndrome Nephropathy: From Pathogenesis to Treatment. *Front Immunol* [internet]. 2018 [citado 27 enero 2021];9:1181. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29904380/>
  15. Aguirre-Valencia D, Suarez-Avellaneda A, Ocampo-Piraquive V, Posso-Osorio I, Naranjo-Escobar J, Nieto-Aristizabal I, et al. Mortality in patients with systemic lupus erythematosus in Colombia: a case series. *Clin Rheumatol*. [internet]. 2019 [citado 21 enero 2022];38(7):1865-71. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/019-04546/>
  16. Dall'Ara F, Reggia R, Taraborelli M, Andreoli L, Taglietti M, Frassi M, et al. Patients with longstanding primary antiphospholipid syndrome: retrospective analysis of organ damage and mortality. *Lupus* [internet]. 2014 [citado 21 enero 2021];23(12):1255-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25228719/>