

**CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y SEROLÓGICAS DE LOS
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE ANTICUERPOS
ANTIFOSFOLÍPIDOS PERTENECIENTES A LA CLÍNICA DE ANTICOAGULACIÓN
DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN VICENTE FUNDACIÓN, MEDELLÍN,
COLOMBIA ENTRE 2013 – 2018**

Santiago Álvarez López^a, María Fernanda Ariza Gómez^a, Vanessa López Montoya^b,
John Ubeimar Cataño Bedoya^c, Diana Patricia Giraldo Méndez^d, Fabián Jaimes^e

- a. Residente de Medicina Interna - Universidad de Antioquia
 - b. Estudiante de Medicina y co-investigadora – Universidad de Antioquia
 - c. Internista Vasculár, Universidad de Antioquia - HUSVF
 - d. Internista Vasculár, Universidad de Antioquia – Clínica CES
- Profesor del departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia – HUSVF.

RESUMEN

El síndrome antifosfolípido es una trombofilia autoinmune adquirida, caracterizada por trombosis vascular o compromiso obstétrico, asociado a la presencia de anticuerpos antifosfolípido. Grandes estudios internacionales han caracterizado el comportamiento clínico / serológico de la enfermedad y en Colombia se cuenta con escasas cohortes que los han evaluado.

Objetivo

Realizar una caracterización de los pacientes con síndrome antifosfolípido seguidos clínica de anticoagulación de un hospital de alta complejidad y determinar las manifestaciones clínicas y hallazgos serológicos al diagnóstico.

Materiales y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo, que evaluó pacientes con diagnóstico presuntivo y/o confirmado de síndrome de anticuerpos antifosfolípido, de acuerdo con criterios de Sapporo modificados, que cumplían criterios de inclusión y exclusión pautados por los autores. La información se recolectó a partir de la revisión de historias clínicas.

Resultados

Se incluyeron 103 pacientes, siendo el sexo femenino el más prevalente (86.6%). El 54.3% de los pacientes (n=56) tuvo diagnóstico de SAF primario. Los eventos tromboticos venosos se presentaron en el 87.3% (n=90) de los pacientes, el 34.9% (n=36) tuvo trombosis arteriales (n=36) y el 3.9% (n=4) presentó SAF catastrófico (n=4). Se documentaron 15 casos de SAF obstétrico. La positividad de anticoagulante lúpico tamiz fue el marcador serológico más prevalente en el 84% (n=68) de los pacientes.

Conclusiones

El comportamiento clínico en esta cohorte de pacientes es similar al encontrado en grandes estudios internacionales y nacionales. La mayoría de los pacientes tiene diagnóstico de SAF probable, por lo que podría sobreestimar la prevalencia real y condicionar un tratamiento anticoagulante a largo plazo.

Palabras clave: síndrome antifosfolípido, trombosis venosa, anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico.

ABSTRACT

Antiphospholipid syndrome is an acquired autoimmune thrombophilia, characterized by vascular thrombosis or obstetric compromise, associated with the presence of antiphospholipid antibodies. Large international studies have analyzed the clinical / serological behavior of the disease and in Colombia there are few cohorts that have been evaluated.

Objective

To characterize the patients with antiphospholipid syndrome followed by anticoagulation clinic of a high complexity hospital and to determine the clinical manifestations and serological findings at diagnosis.

Materials and methods

A retrospective descriptive study was carried out to evaluate patients with a presumptive and / or confirmed diagnosis of antiphospholipid antibody syndrome, according to modified Sapporo criteria, which fulfilled the inclusion and exclusion criteria established by the authors. The information was collected from the review of medical records.

Results

We included 103 patients, with the female sex being the most prevalent (86.6%). 54.3% of the patients (n = 56) had a diagnosis of primary antiphospholipid syndrome. Venous thrombotic events occur in 87.3% (n = 90) of the patients, 34.9% (n = 36) had arterial thrombosis (n = 36), and 3.9% (n = 4) had catastrophic antiphospholipid syndrome (n =

4). 15 cases of Obstetric antiphospholipid syndrome were documented. Lupus coagulation inhibitor positivity was the most prevalent marker in 84% (n = 68) of cases.

Conclusions

The clinical behavior in this cohort of patients is like that found in large international and national studies. Most patients have a probable diagnosis of antiphospholipid syndrome, so it could overestimate the real prevalence and condition long-term anticoagulant treatment.

Key words: Antiphospholipid syndrome, venous thrombosis, antibodies anticardiolipin, lupus coagulation inhibitor.

1. Introducción

1.1. Contexto y antecedentes

El síndrome de anticuerpos antifosfolípido (SAF) es una trombofilia autoinmune adquirida, que se caracteriza por la ocurrencia de trombosis (venosa, arterial y microvascular) y/o morbilidad obstétrica¹. Se sabe que el SAF tiene una prevalencia cuatro veces mayor en las mujeres y es una entidad que se sospecha en pacientes jóvenes con trombosis, como lo son aquellos menores de 50 años con accidente cerebro-vascular (ACV), en los que hasta un 20% pueden tener SAF². Este síndrome puede estar asociado con otras enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES), con infecciones, medicamentos y malignidad o presentarse como trastorno primario³. Típicamente, el diagnóstico depende de la detección de marcadores

serológicos como el anticoagulante lúpico (AL), la anticardiolipina (aCL) o los anticuerpos anti-b2 glicoproteína-I (anti-b2GPI)³.

Hacia 1999 se crearon los criterios clínicos y de laboratorio de Sapporo⁴ para la clasificación de SAF, los cuales fueron actualizados en 2006 cuando se consideró que ciertas manifestaciones clínicas (*livedo reticularis*, trombocitopenia, nefropatía, enfermedad cardíaca valvular, anemia hemolítica, entre otras) podrían contar como “criterios-extra”⁵. En la actualidad se tienen definidos como criterios para hacer el diagnóstico de SAF: dos clínicos (trombosis venosa o arterial, en ausencia de vasculitis, y las complicaciones del embarazo) y tres marcadores serológicos (AL, IgG o IgM aCL e IgG o IgM anti-b2GPI)⁶. Por consenso, se acepta que hay diagnóstico de SAF cuando se cumple al menos uno de los dos criterios clínicos más uno de los tres criterios serológicos⁶. Sin embargo, el comportamiento del SAF es variable entre personas; por ejemplo, aquellos pacientes que son triples positivos para los marcadores serológicos pueden presentar trombosis recurrente hasta en el 30% de los casos². Esta variación clínica y paraclínica puede representar retrasos en el diagnóstico e implicaciones serias para el paciente, pues su clasificación es fundamental para dirigir la estrategia terapéutica más adecuada^{7, 8}.

El mejor estudio disponible para conocer los aspectos demográficos y las variables tanto clínicas como serológicas para el diagnóstico de SAF, es Euro-Phospholipid Project⁹, con una población de estudio obtenida de 13 países exclusivamente europeos, situación que hace sus resultados dudosamente aplicables a nuestro medio.⁸ Por otra parte, tenemos muy poca información respecto a esta condición en países de América

Latina, y los pocos estudios disponibles tienen tamaños de muestra pequeños, a pesar de tratarse de estudios multicéntricos^{8, 10, 11}.

Por otra parte, la clínica de anticoagulación del Hospital San Vicente Fundación (HUSVF) fue creada en 1975 y en la actualidad atiende cerca de 450 pacientes con diferentes enfermedades. Además, cuenta con la mayor cantidad de pacientes inscritos en el país y sirve como centro de referencia para los departamentos vecinos. Aproximadamente un 15% de los pacientes ha recibido o se encuentra recibiendo anticoagulación como parte del tratamiento del SAF^{12, 13}.

1.2. Objetivos

El objetivo de este estudio fue realizar una caracterización de los pacientes con SAF, tomando la muestra de la clínica de anticoagulación del HUSVF, para determinar las manifestaciones clínicas y los hallazgos serológicos positivos al diagnóstico. Esta información permitirá realizar una comparación con los hallazgos documentados en el estudio europeo y definir diferencias o similitudes entre poblaciones, al igual que servir como base para estudios posteriores que identifiquen perfiles de riesgo de desenlaces adversos.

2. Métodos

2.1. Diseño del estudio

Estudio descriptivo, retrospectivo, basado una la cohorte de pacientes con diagnóstico de SAF de la clínica de anticoagulación del HUSVF.

2.2. Marco

El estudio fue unicéntrico y se basó en la muestra de pacientes con diagnóstico de SAF atendidos en la clínica de anticoagulación del HUSVF. Se incluyeron los pacientes atendidos en el periodo comprendido entre enero 2013 y diciembre 2018, tanto si el diagnóstico de la enfermedad se realizó dentro de la institución (HUSVF) como de forma extrainstitucional, siempre y cuando se tuviera acceso a suficiente información de la historia clínica. La recolección de los datos estuvo a cargo de los investigadores principales. El estudio se realizó con la aprobación del comité de ética institucional y fue exento de consentimiento informado por su carácter retrospectivo.

2.3. Participantes

Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años al momento del reclutamiento, con diagnóstico de SAF (primario o secundario), que asistieran al seguimiento presencial de la clínica de anticoagulación y tuvieran como mínimo dos registros de asistencia en el periodo comprendido entre enero 2013 y diciembre 2018. Se excluyeron aquellos pacientes sin datos suficientes para establecer el diagnóstico o la estrategia de anticoagulación, que recibieran seguimiento telefónico o que tuvieran alguna enfermedad de base que impidiera la prescripción de cualquier anticoagulante. La fuente de información fue la plataforma de servicio utilizada en el HUSVF y la selección de pacientes pasó por varios filtros: 1) nos aseguramos de que cada paciente tuviera diagnóstico de SAF (**Tabla 1**) como motivo de seguimiento en la base de datos de la clínica de anticoagulación; 2) se confirmó que en la historia clínica institucional existiera suficiente información para sustentar el diagnóstico de SAF. Si estas dos

condiciones se cumplían, el paciente era asignado a la base de datos específica para el estudio de SAF. El seguimiento estaba supeditado a la frecuencia y estrategia seleccionada por los especialistas vasculares periféricos a cargo de la clínica de anticoagulación.

Tabla 1. Criterios para la clasificación del síndrome antifosfolípido.³

Trombosis vascular	Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos en cualquier tejido u órgano, validados objetivamente. Una o más muertes inexplicables de fetos morfológicamente normales a las 10 semanas o más de gestación.
Complicaciones del embarazo	Uno o más nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales a las 34 semanas de la gestación o antes, debido a eclampsia, preeclampsia severa o a insuficiencia placentaria severa. Tres o más abortos espontáneos consecutivos inexplicables antes de la semana 10 de gestación, habiéndose excluido anomalías maternas anatómicas u hormonales, y alteraciones cromosómicas en ambos padres.
Criterios de laboratorio	Presencia de anticuerpos antifosfolípidos, en dos o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia y no más de 5 años antes de las manifestaciones clínicas, demostrado por >1 de los siguientes: Anticoagulante lúpico. IgG o IgM anticardiolipina de título medio a alto (> 40 GPL o MPL, o > percentil 99). IgG o anti-b2GPI > percentil 99.

2.4. Variables

En el estudio se tuvieron en cuenta tres grupos de variables: las sociodemográficas, las clínicas y las de laboratorio. Todos los datos fueron extraídos del registro de la clínica de anticoagulación del HUSVF o, en su defecto, de la historia clínica institucional de cada uno de los pacientes. Las variables clínicas se diferenciaron entre eventos trombóticos venosos o arteriales y las complicaciones del embarazo de nuestro interés,

así como las complicaciones graves de la enfermedad (SAF catastrófico). En las variables serológicas y de laboratorio se incluyeron los marcadores diagnósticos (AL, aCL, anti-b2GPI), los niveles plaquetarios al momento del diagnóstico, los tiempos de coagulación (tiempo de protrombina – tiempo parcial de tromboplastina - INR) y la actividad del factor II de la coagulación en caso de que estuviera disponible. Los desenlaces medidos se basaron en la descripción de la frecuencia y distribución de cada uno de los grupos de variables previamente enunciados dentro de la muestra obtenida.

2.5. Fuente y medición de los datos

Todos los datos se extrajeron del registro de atención de la clínica de anticoagulación del HUSVF, de la historia clínica institucional de cada uno de los pacientes seleccionados y de la plataforma virtual utilizada por el HUSVF para la visualización de los resultados de laboratorio (Labcore). La recolección de la información se llevó a cabo a través de una plantilla predeterminada en Microsoft Office Excel, con la intención de tabular y facilitar la disposición de los datos requeridos, a cargo de los investigadores principales. La consignación de cada una de las variables se llevó a cabo a partir de rangos y valores predeterminados en la plantilla diseñada, para impedir errores en la digitación o ambigüedad a la hora de interpretarlos.

2.6. Sesgos

Por tratarse de un estudio retrospectivo, la disponibilidad de datos era limitada a lo consignado en la historia clínica virtual. Por tal motivo se procuró el contacto directo, a

través de la consulta médica, con aquellos pacientes sin información completa, con la intención de minimizar la pérdida de datos. Dada la población de estudio, la distribución y el comportamiento del SAF obstétrico pueden estar sub-registrados, el carácter universalmente trombótico de la enfermedad en esta muestra; por este motivo, no es posible sacar conclusiones referentes al SAF obstétrico aislado.

2.7. Muestra y tamaño de muestra

Dada la poca frecuencia de la enfermedad, no era realista calcular un tamaño de muestra para hacer estimación de frecuencias poblacionales. Sin embargo, con base en el interés puramente descriptivo del estudio, se hicieron varias consideraciones prácticas: la población general de la clínica de anticoagulación del HUSVF fue de 1298 pacientes atendidos entre enero 2013 y diciembre 2018. De ellos, 123 pacientes estaban en seguimiento con diagnóstico de SAF y 103 cumplieron criterios para ser incluidos en el estudio.

2.8. Variables cuantitativas

El anticoagulante lúpico en la tamización se consideró positivo para aquellos pacientes con un valor mayor a 1,2. Así mismo, el anticoagulante lúpico confirmatorio se clasificó en débil (1,2 – 1,5), moderado (1,5 – 2,0), y fuerte (>2,0). Estas categorías fueron las utilizadas para interpretar la distribución del anticoagulante lúpico de tamización y confirmatorio dentro de la población.

2.9. Métodos estadísticos

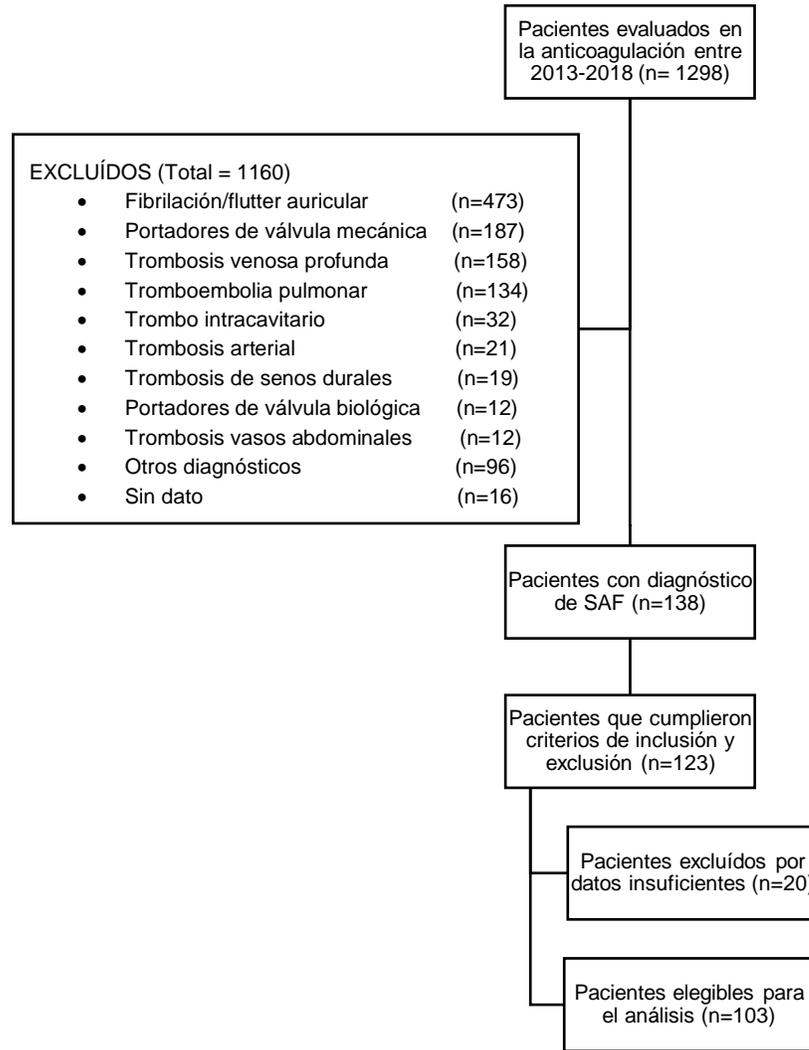
Se determinaron frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas y las variables cuantitativas se presentan como medianas con rangos intercuartiles.

3. Resultados

3.1. Participantes

Durante el período comprendido entre enero de 2013 hasta diciembre de 2018, se contabilizaron 2311 visitas al programa de anticoagulación del HUSVF, correspondientes a 1298 pacientes valorados. Se filtró por diagnóstico CIE-10 de seguimiento, obteniendo 138 registros correspondientes a “síndrome antifosfolípido”. Tras evaluar criterios de inclusión y exclusión, quedaron 123 pacientes elegibles. Al evaluar la totalidad de la historia clínica disponible (se excluyeron pacientes a quien se les desestimó diagnóstico de SAF), se obtuvo una muestra definitiva de 103 pacientes (**Figura 1**).

Figura 1. Flujograma de participantes



3.2. Datos descriptivos

El 83.3% (n = 86) de los pacientes correspondió a población femenina, con una edad que oscilaba entre 20-39 años en el 44.6% (n=46) de los pacientes al diagnóstico de SAF. Se desconoce la procedencia (urbano/rural) en más del 80% de la población evaluada, dada la falta de datos en las historias clínicas revisadas. Del número total de los pacientes identificados, sólo el 35,9% (n=37) continúa en seguimiento de la clínica de anticoagulación del HUSVF.

Tabla 2. Variables demográficas y clínicas al diagnóstico de SAF

Características (n= 103)	Frecuencia	
Edad	n	%
Mediana (años)	37,5	
Sexo femenino - No. (%)	86	83,4
SAF primario No. (%)	56	54,3
SAF secundario		
Patología asociada		
Lupus eritematoso sistémico	41	87
Artritis reumatoide	2	4,3
Enfermedad mixta del tejido conectivo	2	2,2
Vasculitis **	2	2,2
Trombosis venosas No. (%)	90	87,3
Miembros inferiores	53	74,6
Tromboembolia pulmonar	19	34,5
Miembros superiores	8	11,2
Senos duros	5	7
Otras	5	7
Trombosis arteriales No. (%)	36	34,9
Accidente cerebro-vascular	25	45,4
Miembros inferiores	7	12,7
Infarto agudo al miocardio	2	3,6
Otros	2	7
Compromiso obstétrico No. (%)	15	14,5
1 o más abortos >10 sem	6	40
3 o más abortos < 10 sem	3	20
Muerte fetal > 20 sem	1	6,6
Trastornos hipertensivos durante el embarazo	1	6,6
Varias anteriores	4	26,6
Variables serológicas		
AL tamiz	81	78,6
Positivo (>1,2)	68	84
AL confirmatorio positivo	64	94,1
Débil (1,2- 1,5)	12	16,2
Fuerte (>2,0)	27	36,4
Moderado (1,5 - 2,0)	25	33,7
ACL IgM	90	87,4
Positivo	38	42,3
ACL IgG	90	87,4
Positivo	46	51,1
Anti B2 glicoproteína IgM	28	27,2
Positivo	12	42,9
Anti B2 glicoproteína IgG	42	40,1
Positivo	20	47,6
Triple positividad de marcadores	5	4,9
Retrombosis	15	14,5
Desconocida	6	54
Suspensión	5	34
Cambio a rivaroxabán	1	6,6
Otras causas	3	19,9

** Incluye vasculitis ANCA y crioglobulinémica

3.3. Desenlaces

3.3.1. Criterios clínicos

El 45.6% de los pacientes (n=47) tuvo diagnóstico de SAF secundario, siendo lupus eritematoso sistémico (LES) la enfermedad más frecuentemente asociada (87.2%, n=41). De los eventos clínicos que condicionaron el diagnóstico de SAF, los eventos tromboticos venosos fueron los más frecuentes, alcanzado un 87.3% de la población evaluada (n=90). El 34.9% de los pacientes presentó eventos tromboticos arteriales (n=36), siendo el más frecuente ACV en el 45.4% (n=25). El 3.9% de los pacientes presentó SAF catastrófico (n=4) (**Tabla 2**).

3.3.2. SAF obstétrico

El 14.5% de las pacientes (n= 15) presentó eventos obstétricos, explicados principalmente por la presencia de uno o más abortos >10 semanas en el 40% (n=6). Dado que las manifestaciones obstétricas no se presentaron como entidad aislada, la **Tabla 3** discrimina los eventos tromboticos asociados.

Tabla 3. Eventos tromboticos asociados a SAF obstétrico

Tipo de trombosis	n	%
Venosos	14	93,3
Arteriales	9	60
Arteriales y venosos	8	53,3
Retrombosis	2	13,3
SAF catastrófico	2	13,3

3.3.3. Criterios serológicos

De los datos disponibles, la positividad de AL tamiz fue el marcador más prevalente, presentándose en el 84% de los pacientes evaluados (n=68), con una prueba confirmatoria positiva (AL confirmatorio) en el 94.1% de los casos (n=64). Con respecto a ACL, se encontró positividad para el isotipo IgG en el 51.1% de los casos (n=46) y para IgM en el 42.3% (n=38). Desafortunadamente, en más del 50% de las historias revisadas, no se registró la medición de IgG e IgM anti2GPI. Se detectó triple positividad para los anticuerpos en 5 pacientes (4.9%), pero se pudo lograr su caracterización clínica, con base en las historias, solamente en 4 de ellos (**Tabla 4**).

Tabla 4. Descripción de pacientes con SAF y triple positividad de marcadores serológicos

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Sexo	Femenino	Femenino	Femenino	Femenino
SAF	Primario	Primario	Secundario a LES	Primario
Trombosis venosas	TVP de miembros inferiores	TVP bilateral	TVP de miembros inferiores y venas suprahepáticas	TVP de miembros inferiores
Trombosis arteriales	TEP de ramas subsegmentarias y segmentarias	TEP de ramas subsegmentarias	No	No
Evento obstétrico	Abortos <semana 10 (#7) y >semana 10 (#1)	Abortos recurrentes < semana 10 (# 5)	No	No
Retrombosis	No	TEP mientras recibía warfarina (RT)**	Trombosis portal mientras recibía warfarina (RT)	No
SAF catastrófico	MAT* renal y síndrome coronario agudo	MAT renal y trombosis de vena central de la retina.	No	No
Desenlace	Viva, anticoagulada con warfarina	Viva, anticoagulada con warfarina	Viva, anticoagulada con rivaroxabán	Viva, anticoagulada con warfarina

(*) MAT: microangiopatía trombótica.

(**) RT: rango terapéutico para warfarina.

3.3.4. Manifestaciones “no criterio”

El 28% (n=29) de los pacientes presentó trombocitopenia, siendo el rango moderado (recuento entre 50000 - 100000) el más prevalente (57%, n=15). Sólo en 17 historias clínicas se describieron otras manifestaciones clínicas, resaltando la presencia de úlceras en miembros inferiores y *livedo reticularis* en el 3.9% de los pacientes (n=4 para cada evento).

3.3.5. Seguimiento a INR y retrombosis

Durante el primer año de seguimiento, sólo el 52.4% (n=54) de los pacientes con SAF se mantuvo con INR en rango terapéutico (entre 2-3), destacando la ocurrencia de retrombosis en el 14.5% de los pacientes (n=15). En la mayoría de los casos, no se pudo determinar la causa. Otras causas de retrombosis se muestran en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Causas de retrombosis en pacientes con SAF evaluados en HUSVF

Causa	No.	(%)
Desconocida	6	54
Suspensión de warfarina	5	34
Otras causas	2	13,3
Cambio a anticoagulantes directos *	1	6,6
Permanencia fuera del rango terapéutico	1	6,6

* Cambio a rivaroxabán

3.3.6. Evaluación de factor II activado

Trece pacientes fueron seguidos con al menos una medición de la actividad del factor II de la coagulación, ya fuera porque cursaban con INR lábil o ante la sospecha de una medición no confiable de los tiempos de coagulación. De los anteriores, el 84.6% (n=

11) se encontraban en metas o sobreanticoagulados, pese a lo cual el 30.7% (n= 4) de ellos presentó retrombosis durante el seguimiento. Sin embargo, sólo el 23% (n= 3) tuvo un seguimiento estricto y cumplido con actividad del factor II, de los cuales ninguno presentó retrombosis.

4. Discusión

El presente estudio describe las características clínicas y serológicas que condicionaron el diagnóstico de SAF, en 103 pacientes evaluados en la clínica de anticoagulación del HUSVF (entre 2013 a 2018). Se demostró una mayor prevalencia de SAF en el sexo femenino (83%) y el evento trombotico más frecuente fue la TVP de miembros inferiores (51.4%). Con respecto a los marcadores serológicos de mayor relevancia diagnóstica, el 51% de los pacientes expresó positividad para el isotipo IgG de ACL.

Actualmente, se cuenta con los resultados tres estudios de relevancia internacional que han evaluaron la epidemiología de SAF: el Euro-Phospholipid Project (n=1000)⁹, el publicado por la agencia de salud coreana HIRA (n=3088)¹⁴ y para Latinoamérica, el trabajo multicéntrico de Mejía-Romero et al (n=100)¹². En Colombia, se dispone de los resultados de Grajales-Ramírez et al publicado en 2004¹⁵ y Cañas-Osio et al en 2010¹⁶, los cuales evaluaron aspectos clínicos y serológicos al diagnóstico de SAF en 32 y 62 pacientes respectivamente, sin evaluar la frecuencia retrombosis ni el comportamiento de la anticoagulación en los pacientes incluidos.

Estos estudios, al igual que el nuestro, han encontrado una mayor ocurrencia de SAF en mujeres hacia la cuarta década de la vida y una distribución equivalente para SAF

primario/secundario. De los eventos trombóticos venosos, la TVP de miembros inferiores se presentó en el 50% de los pacientes de nuestra cohorte, mucho mayor frecuencia que en los estudios europeo (31%)⁹ y coreano (20%)¹⁴. De forma similar, los eventos trombóticos arteriales (principalmente cerebro-vasculares) también se presentaron con mayor frecuencia en nuestra cohorte (45%), comparado con el 13.1% para el Euro-Phospholipid project⁹ y del 27.3% para el estudio coreano¹⁴. Lo anterior podría sugerir una susceptibilidad particular de nuestras pacientes para la presencia de eventos trombóticos que indica una potencial línea de investigación que ameritaría diversos estudios adicionales.

En relación con los marcadores serológicos para el diagnóstico, las pautas actuales incluyen ensayos que detectan isotipos IgM/IgG para antiB2GPI y ACL, sin embargo, se ha debatido la relevancia de los isotipos IgM para cada uno de ellos¹⁷. Devresse et al. en su revisión sistemática, encontraron una relación significativa entre complicaciones trombóticas (arteriales y venosas) y positividad para el isotipo IgG¹⁷; situación ejemplificada en nuestra cohorte, donde el 100% de los pacientes que presentó eventos trombóticos arteriales, presentó positividad para IgG ACL. Desafortunadamente, no se cuenta con los datos suficientes para determinar la prevalencia de anticuerpos antiB2GPI positivos y eventos trombóticos asociados.

El SAF obstétrico en nuestro estudio no se presentó como entidad aislada en la mayoría de los casos, puesto que el 66% de las pacientes tenía historia de eventos trombóticos venosos y/o arteriales asociados, aunque estas características no se evaluaron en las grandes cohortes internacionales. En 2010 Bramham et al. publicaron una cohorte de

67 pacientes con SAF obstétrico, estratificadas por desenlaces obstétricos y la presencia de eventos trombóticos, encontrando en este último grupo los peores desenlaces, incluyendo SAF catastrófico, con una relación estadísticamente significativa¹⁸. En concordancia, el estudio de Latino et al. concluyó que estos escenarios (SAF trombótico y obstétrico) estaban caracterizados por la presencia de triple positividad de anticuerpos antifosfolípido¹⁹. Dichos hallazgos son similares a nuestros resultados, donde se demostró que el 100% de las pacientes que presentó SAF presentó también tanto eventos obstétricos como trombóticos, exhibiendo triple positividad para anticuerpos antifosfolípido.

Con respecto a la recurrencia de eventos trombóticos en pacientes con SAF, el riesgo parece asociarse con el lecho vascular involucrado previamente y el perfil de anticuerpos antifosfolípido exhibido²⁰. Pengo et al. analizaron de forma retrospectiva 160 pacientes con SAF que tenían triple positividad de anticuerpos, evaluando para ellos los perfiles de mayor riesgo de retrombosis, sin poder identificar claramente los factores asociados con este desenlace (44% a 10 años de seguimiento). Estos mismos hallazgos se identificaron en nuestro estudio, en donde en el 54% de los pacientes que tuvieron retrombosis, no se pudo identificar una causa probable²¹.

Finalmente, en cuanto al seguimiento de los pacientes anticoagulados con actividad del factor II, se considera como anticoagulación apropiada valores de actividad entre 15 – 25% y su medición se recomienda de forma rutinaria en todos los pacientes que logran INR estable^{22, 23}. Sin embargo, en nuestro medio no se encuentra disponible de forma extendida y se ha utilizado como herramienta para evaluar la anticoagulación en

aquellos pacientes en quienes no se ha podido alcanzar un rango terapéutico de INR o cuando este último tiene un comportamiento lábil. En nuestro estudio, se documentó una mayor aparición de retrombosis en aquellos pacientes que fueron seguidos con actividad del factor II (30.7% vs 12.4%). Lo anterior podría obedecer a un menor tiempo en rango terapéutico de INR en esos pacientes, puesto que quienes fueron seguidos periódica y estrictamente con actividad del factor II, no presentaron este desenlace. Es de resaltar que la calidad de los datos presentes en la historia clínica es baja y que un estudio prospectivo podría aclarar el panorama en este escenario.

5. Limitaciones

Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, la principal limitación fue la disponibilidad completa de datos clínicos y serológicos, debido a la antigüedad de la información, el diligenciamiento incompleto de la historia clínica o el diagnóstico extrainstitucional de la condición estudiada. En nuestro caso, el principal problema fue un registro incompleto de los marcadores serológicos diagnósticos de SAF, lo cual impidió el análisis completo de cada una de las variables.

Debido a que las pacientes de nuestro estudio fueron evaluadas en una clínica de anticoagulación, suponemos que los eventos obstétricos adversos no necesariamente representan el comportamiento real de la población, comparado con clínicas donde se evalúe alto riesgo obstétrico.

6. Conclusiones

El SAF es una enfermedad que representa una alta carga de morbilidad para los pacientes que la padecen. La condición socioeconómica de los pacientes, así como en muchas otras enfermedades, representa una limitación en el correcto seguimiento de la enfermedad y podría implicar la necesidad de medidas de atención extendidas que faciliten el acceso de los pacientes desfavorecidos a una oportuna atención médica.

Las características demográficas y el comportamiento clínico en nuestros pacientes son similares a los encontrados en las grandes cohortes internacionales. Sin embargo, en nuestro estudio parece haber una mayor prevalencia de eventos tromboticos venosos y arteriales, lo que justifica profundizar en esta línea de. Por otra parte, el riesgo de recurrencia de complicaciones tromboticas en estos pacientes no es despreciable, incluso si se encuentran recibiendo tratamiento.

Aunque algunos de los marcadores serológicos de la enfermedad parecen conferir un mayor riesgo de complicaciones, la dificultad para recolectar la totalidad de los datos deja dudas sobre los hallazgos reportados. Se resalta que la totalidad de los marcadores asociados con la enfermedad deberían medirse siempre y oportunamente durante el proceso diagnóstico, pues la falta de uno solo de ellos podría hacer la diferencia sobre un tratamiento adecuado y los desenlaces significativos para los pacientes.

El seguimiento actual de los pacientes que no se pueden llevar a metas de INR parece ser inefectivo si se hace con la actividad del factor II de la coagulación en nuestro medio, esto motiva a la búsqueda de herramientas más confiables y disponibles en el futuro.

7. Bibliografía

1. Mallhi RS, Kushwaha N, Chatterjee T, Philip J. Antiphospholipid syndrome: A diagnostic challenge. *Med J Armed Forces India.* 2016;72:S31–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mjafi.2016.05.001>
2. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: Report of a Task Force at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Lupus.* 2011;20(2):206–18. <https://doi.org/10.1177/0961203310395803>
3. Khamashta M, Taraborelli M, Sciascia S, Tincani A. Antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016;30(1):133–48. <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2016.04.002>
4. 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). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295–306. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x5>.
5. Sciascia S, Amigo MC, Roccatello D, Khamashta M. Diagnosing antiphospholipid syndrome: “extra-criteria” manifestations and technical advances. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(9):548–60. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.124>.
6. Arachchillage DRJ, Laffan M. Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol.* 2017;178(2):181–95. <https://doi.org/10.1111/bjh.14632>

7. Schreiber K, Sciascia S, De Groot PG, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz-Irastroza G, et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.103>.
8. Mesa M, Saldarriaga C, Aguilar C, Builes C, Quiroga A, Aristizábal N, et al. Antiphospholipid syndrome: description of a cohort from Colombia and evaluation of thrombosis risk factors. *Rev Colomb Reumatol.* 2012;19(4):208–17. <http://ref.scielo.org/t876mw>
9. 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. <https://doi.org/10.1177/0961203309106832>
10. Miranda H, Osorio S, Giraldo D, Duque J, Ubeimar-Cataño J, Tobón L, et al. Tiempo en rango terapéutico (TRT) en clínica de anticoagulación. Reportes de eventos adversos y factores asociados a bajo TRT. *Acta Medica Colomb.* 2016;41(1):42–8. <http://ref.scielo.org/qq8758>
11. . Mejía-Romero R, García-Carrasco M, Galarza-Maldonado C, Santos P, MendozaPinto C, Escárcega RO et al. Primary antiphospholipid syndrome in Latin American mestizo patients: clinical and immunologic characteristics and comparison with European patients. *Clin Rheumatol* 2008;27:891-7. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10067-007-0818-4>
12. Mejía-Romero R, García-Carrasco M, Galarza-Maldonado C, Santos P, Mendoza-Pinto C, Escárcega RO, et al. Primary antiphospholipid syndrome in Latin American mestizo patients: Clinical and immunologic characteristics and comparison

- with European patients. *Clin Rheumatol.* 2008;27(7):891–
7. <https://doi.org/10.1007/s10067-007-0818-4>
13. Ocampo Kohn C, Hernández Ortiz O, Velásquez Franco CJ, Tobón Acosta I, Mejía Restrepo FA. La clínica de anticoagulación del Hospital Universitario San Vicente de Paúl: Demografía, efectividad y complicaciones. *Iatreia.* 2004;17(2):105–
14. <http://ref.scielo.org/w2yk3k>
14. Hwang JJ, Shin SH, Kim YJ, Oh YM, Lee S Do, Kim YH, et al. Epidemiology of antiphospholipid syndrome in korea: a nationwide population-based study. *J Korean Med Sci.* 2020;35(5):1–12. <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e35>
15. Vargas Grajales F, Pinto Peñaranda LF, Molina Restrepo JF, Donado Gómez JH, Eraso R, Tobón Ramírez A, et al. Síndrome Antifosfolípido: morbilidad y evolución de una cohorte de pacientes del Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín-Colombia. *Rev colomb Reum.* 2006;13(2):109–19.
16. Osio LF, Tobón GJ, Posada G, Toro CE, Cañas CA. Síndrome antifosfolipídico: descripción de una cohorte de 32 pacientes del suroccidente colombiano. *Rev Colomb Reumatol.* 2010;17(3):172–7. [https://doi.org/10.1016/S0121-8123\(10\)70076-1](https://doi.org/10.1016/S0121-8123(10)70076-1)
17. Devreese KMJ, Pierangeli SS, de Laat B, Tripodi A, Atsumi T, Ortel TL. Testing for Antiphospholipid antibodies with Solid Phase Assays: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014;12(5):792–5. <https://doi.org/10.1111/jth.12537>.
18. Bramham K, Hunt BJ, Germain S, Calatayud I, Khamashta M, Bewley S, et al. Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2010;19(1):58–64. <https://doi.org/10.1177/0961203309347794>

19. Latino JO, Udry S, Aranda FM, Perés Wingeyer SDA, Fernández Romero DS, De Larrañaga GF. Pregnancy failure in patients with obstetric antiphospholipid syndrome with conventional treatment: The influence of a triple positive antibody profile. *Lupus*. 2017;26(9):983–8. <https://doi.org/10.1177/0961203317692432>
20. Nalli C, Andreoli L, Casu C, Tincani A. Management of recurrent thrombosis in antiphospholipid syndrome topical collection on antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(3). <https://doi.org/10.1007/s11926-013-0405-4>
21. 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;8(2):237–42. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03674.x>.
22. Rossi A, Colorio C, Puente D, Forastiero R. An update on current management strategies for antiphospholipid syndrome-related thrombosis. *Clin Lipidol*. 2014;9(1):91–100. <https://doi.org/10.2217/clp.13.85>
23. Farmer-Boatwright MK, Roubey RAS. Venous thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(3):321–5. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.182204>