

Medicent Electrón. 2024;28:e4257

ISSN 1029-3043

Artículo Original

Factores pronósticos determinantes de recurrencia trombótica en el síndrome antifosfolípido

Prognostic factors determining recurrent thrombosis in antiphospholipid syndrome

Marta María Pérez de Alejo Rodríguez^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-9159-2042>

Lisette Ruiz Jorge¹ <https://orcid.org/0000-0002-2697-3500>

Eligio Barreto Fiu² <https://orcid.org/0000-0003-1564-3992>

Osmany Molina Concepción³ <https://orcid.org/0000-0003-4199-6652>

Lutgarda Pérez de Alejo Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0001-8853-6499>

Aldo de Jesús Pérez de Alejo Rodríguez⁴ <https://orcid.org/0000-0002-2124-2178>

¹Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico «Arnaldo Milián Castro». Santa Clara, Villa Clara. Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

³Instituto de Investigaciones de Viandas Tropicales. Santo Domingo, Villa Clara. Cuba.

⁴Policlínico «Juan Bruno Zayas». Cifuentes, Villa Clara. Cuba.

*Autor para la correspondencia: Correo electrónico:

martaperezdealejorodriguez@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La recurrencia trombótica puede relacionarse con factores pronósticos independientes de los anticuerpos antifosfolípidos en los pacientes con síndrome antifosfolipídico.

Objetivo: Caracterizar las funciones de supervivencia de recurrencia trombótica y las variables predictoras en pacientes con síndrome antifosfolipídico primario o asociado al lupus eritematoso sistémico.

Métodos: estudio longitudinal y prospectivo, en una muestra de 128 pacientes con síndrome antifosfolipídico primario o asociado a lupus eritematoso sistémico. Las variables independientes analizadas fueron: epidemiológicas, clínicas, presencia de lupus en pacientes con este síndrome, perfil inmunológico, tratamiento médico y recurrencia trombótica. La variable dependiente fue tiempo de supervivencia libre a dicha recurrencia.

Resultados: A los 15 años, el tiempo de supervivencia libre fue del 10,1 % con una media de 9 años. La edad de inicio de los síntomas fue entre 28 a 45 años (45,61 % a los 7,6 años) ($p=0,010$); hipertensión arterial (37,5 % con 7,92 años) ($p=0,090$); obesidad (45,0 % con 6,94 años) ($p=0,095$) e hiperlipidemia (25 % con 7,4 años) ($p=0,100$). Dentro de las manifestaciones extracriterio de síndrome antifosfolipídico, el fenómeno de Raynaud presentó un tiempo de supervivencia libre del 36%, con una media de 7,67 años ($p=0,088$). Se usó warfarina (33,33 % con 7,31 años) ($p=0,072$) y no prednisona (35,71 % con 6,26 años) ($p=0,100$), ambas se asociaron a un menor tiempo de recurrencia libre.

Conclusiones: Los predictores fueron: edad al inicio de los síntomas (28 - 45 años), hipertensión, obesidad, hiperlipidemia, fenómeno de Raynaud, uso de warfarina y no de prednisona en pacientes con dicho síndrome o asociado al lupus eritomatoso.

DeCS: pronósticos; síndrome antifosfolípido; supervivencia sin progresión.



ABSTRACT

Introduction: recurrent thrombosis may be related to prognostic factors independent of antiphospholipid antibodies in patients with antiphospholipid syndrome.

Objective: to characterize the survival functions of recurrent thrombosis and the predictive variables in patients with primary antiphospholipid syndrome or associated with systemic lupus erythematosus.

Methods: longitudinal and prospective study in a sample of 128 patients with primary antiphospholipid syndrome or associated with systemic lupus erythematosus. Epidemiological and clinical variables, presence of lupus in patients with this syndrome, immunological profile, medical treatment and recurrent thrombosis were the independent variables analyzed. Recurrence-free survival time was the dependent variable.

Results: the free survival time at 15 years was 10.1% with a mean of 9 years. The age of onset of symptoms was between 28 and 45 years (45.61% at 7.6 years) ($p=0.010$); arterial hypertension (37.5% at 7.92 years) ($p=0.090$); obesity (45.0% at 6.94 years) ($p=0.095$) and hyperlipidemia (25% at 7.4 years) ($p=0.100$). Raynaud's phenomenon was among the extra-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome presenting a free survival time of 36% with a mean of 7.67 years ($p=0.088$). Warfarin was used (33.33% at 7.31 years) ($p=0.072$) and not prednisone (35.71% at 6.26 years) ($p=0.100$), both were associated with a shorter recurrence-free survival time.

Conclusions: ages at onset of symptoms (28 - 45 years) were among the predictors as well as hypertension, obesity, hyperlipidemia, Raynaud's phenomenon, use of warfarin and not prednisone in patients with this syndrome or associated with lupus erythematosus.

MeSH: prognosis; antiphospholipid syndrome; progression-free survival.



Recibido: 13/09/2024

Aprobado: 10/10/2024

INTRODUCCIÓN

La característica patogénica más importante en el síndrome antifosfolípido (SAF) es la trombosis. Durante la evolución de la enfermedad y a pesar del tratamiento anticoagulante, la recurrencia trombótica (RT) tiene una elevada incidencia; se presenta entre el 28 % y el 44 % de los casos, según varios estudios observacionales, con medianas de seguimiento entre 7,5 y 20,5 años.^(1,2)

Kearon y cols.⁽³⁾ mostraron en su trabajo un 10 % de RT y al analizar las posibles causas, identificaron que el mayor riesgo de recurrencia se asoció con la presencia de un mismo anticuerpo antifosfolípido (aAFL) detectado positivo en dos ocasiones, mientras que un menor riesgo se observó en aquellos pacientes donde los aAFLs eran positivos en uno o en dos exámenes, pero se detectaban otros diferentes.

En pacientes con aAFLs triple positivos se ha demostrado una incidencia acumulativa de eventos tromboembólicos del 12 % después del primer año, 26 % después de cinco y 44 % luego de 10, a pesar de una anticoagulación permanente.⁽⁴⁾

Investigaciones recientes sostienen, que el riesgo de RT no siempre está relacionado con la presencia de altos títulos de aAFLs, ni con los tres marcadores biológicos en un solo paciente y viceversa. La interacción entre factores de riesgo adquirido y genético está, cada vez más involucrada con un mayor riesgo de trombosis.⁽⁴⁾

Se han identificado diversos polimorfismos genéticos ligados a proteínas relacionadas con los aAFLs, como la B2GP1, a componentes normales de la hemostasia y al sistema inmune (mutaciones de la trombomodulina, del inhibidor



de la vía del factor tisular, polimorfismo del gen del factor VIII, de los receptores de la proteína C, del gen del ligando del CD40, entre otros).⁽⁵⁾

La RT pudiera estar vinculada con factores pronósticos (FP) independientes de altos títulos de aAFLs; se propuso como objetivo de esta investigación, caracterizar las funciones de supervivencia del evento RT y las variables predictoras, con el fin de determinar los FP de la RT trombótica en pacientes con SAF; según variables epidemiológicas^(6,7,8,9,10,11) y clínicas.⁽¹²⁾

MÉTODOS

Se realizó una investigación longitudinal, prospectiva y observacional. La población objeto de estudio estuvo conformada por 156 pacientes con diagnóstico de SAF, atendidos en la consulta de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico «Arnaldo Milián Castro» de Santa Clara. Se seleccionó una muestra de 128 pacientes que cumplieron con los criterios de clasificación de Sapporo 1999, revisada en 2006 por Sídney y tenían o no asociado el lupus eritematoso sistémico (LES); se excluyeron aquellos con SAF en el curso de otras enfermedades autoinmunes, infecciosas o neoplásicas.

Las variables independientes fueron: epidemiológicas, clínicas, LES en pacientes con SAF, de laboratorio del perfil inmunológico, del tratamiento médico empleado y el evento adverso RT. La variable dependiente fue: tiempo de supervivencia libre al evento SLRT.

1. Variables epidemiológicas

a) Demográficas: edad al inicio de los síntomas (de 10 a 27 años, 28 a 45 y de 46 a 63 años); sexo: masculino (M) y femenino (F); color de la piel (blanca o no blanca); tiempo al diagnóstico de SAF: años transcurridos desde el primer síntoma hasta el diagnóstico del SAF (estatificado en menos de siete años, de



ocho a 15 y de 16 a 23). Para la edad al inicio de los síntomas y el tiempo al diagnóstico del SAF, se calcularon los estratos a partir del método de Daleniu Hodges.

b) Factores de riesgo cardiovascular (FRCV): hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), obesidad, hiperlipidemia, y tabaquismo

2. Variables clínicas

a) Síntoma inicial del SAF: primera manifestación clínica en los pacientes con criterio de SAF o extracriterio, de acuerdo con la clasificación de Sapporo, 1999/ Sídney, 2006. Se evaluaron en tres grupos: trombosis vascular arterial o venosa, morbilidad en el embarazo y manifestaciones clínicas extracriterio.

b) Manifestaciones clínicas con criterio de SAF.

SAF trombótico: solo relacionados con trombosis arteriales o venosas.

SAF obstétrico: solo relacionados con morbilidad en el embarazo.

SAF mixto: criterios relacionados con trombosis arterial o venosa de cualquier localización y morbilidad en el embarazo.

Trombosis arteriales: con diagnóstico clínico por angiología y corroborada por estudio Doppler. Se consideraron nueve subgrupos: cerebrales, retinianas, subclavias, coronarias, radiales, digitales, mesentéricas, poplíteas y asociación de arterias cerebral y suprarrenal.

Trombosis venosas: con diagnóstico clínico por angiología y corroborada por estudio doppler. Se evaluó en nueve subgrupos: superficiales, axilosubclavia, pulmonar, porta, ileofemoral, poplíteas y las combinaciones de las venas ileofemoral y pulmonar, de la vena cava superior y pulmonar; además, el estrato aurícula izquierda.

c) Manifestaciones clínicas extracriterio de SAF: el livedo reticular, la trombocitopenia, las alteraciones valvulares cardíacas y nefropatía por SAF; todas fueron evaluadas en presencia o ausencia.



Fenómeno de Raynaud: se corroboró por pletismografía digital.

Epilepsia: se estableció con los síntomas y los resultados de la resonancia magnética nuclear (RMN), tomografía axial computarizada (TAC) y del electroencefalograma.

Migraña y corea: se determinó clínicamente por los antecedentes y se descartaron otras causas con estudios de imagen cerebral con TAC, RMN o ambas.

Otras:

- Anemia hemolítica autoinmune: se definió como, cifras bajas de hemoglobina, reticulocitos altos y prueba de Coombs positiva.
- Las úlceras en miembros inferiores se diagnosticaron a través del interrogatorio y el examen físico.

3. LES en pacientes con SAF

Se confirmó cuando se cumplieron al menos, cuatro criterios, según la clasificación del LES del Colegio Americano de Reumatología (ACR).

4. Variables de laboratorio del perfil inmunológico

a) Serología o *Veneral Disease Research Laboratory* (VDRL): el resultado se evaluó como reactiva, baja reactiva y no reactiva. Se consideró la baja reactiva como indicador inmunológico del SAF.

b) Anticuerpos antinucleares (ANA): la positividad se consideró según estudio cualitativo o mediante test de ELISA, con resultado mayor o igual a 20 u/L.

c) Anticuerpo anti-DNA: la positividad se consideró según estudio cualitativo o mediante test de ELISA con resultados superiores a 20 u/l.

d) Anticuerpo anticardiolipina: la positividad se consideró según estudio cualitativo o mediante test de ELISA con resultados superiores a 20 u/l.

e) Anticoagulante lúpico: se determinó con el tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA) y el tiempo de coagulación con caolín.



- f) Complemento C3 y C4 bajos: los resultados bajos para C3 y C4, menor de 0,78 mmol/l y menor de 0,10 mmol/l, respectivamente.
- g) Crioglobulinas: se determinó la presencia a través de la prueba visual de la precipitación o coagulación del suero a temperatura de 4°C, seguido de la disolución al calentarla.
- h) Factor reumatoide (FR): la aglutinación o la formación de complejos precipitados indican la presencia de factor reumatoide.
- i) Prueba de Coombs (directa): se determinó positiva al detectar aglutinación de los glóbulos rojos después de la administración del reactivo que contiene anticuerpos antiinmunoglobulina humana.
- j) Gammaglobulina (IgG): se consideró hipergammaglobulinemia IgG por encima de 16 g/l.

5. Variables de tratamiento médico

Fueron empleados: hidroxiclороquina/clороquina, prednisona, azatioprina, warfarina y aspirina, usadas de forma regular por vía oral en dosis terapéutica o de mantenimiento. Se evaluó en empleado o no.

6. Variables del evento adverso RT

- a) Recurrencia de los eventos trombóticos: después de un evento trombótico inicial (arterial o venoso) ocurre otro en el mismo paciente, independientemente del tiempo transcurrido.
- b) Tipo de RT: se consideró si la RT fue arterial o venosa en cualquier localización anatómica del organismo.

Las variables del evento adverso se evaluaron en presencia o ausencia de recurrencia y de igual forma para cada tipo de recurrencia.



Operacionalización de la variable dependiente

Tiempo de supervivencia libre a la RT (SLRT): incluyó el período transcurrido entre la fecha del diagnóstico del primer evento trombótico (arterial o venoso) y la fecha de presentación del segundo evento trombótico (recurrencia). Se midió en años.

RESULTADOS

En la primera etapa, en los 128 pacientes con SAF, las características epidemiológicas y demográficas más frecuentes fueron: edad de inicio de los síntomas entre los 28 y 45 años (63,3%), predominio del sexo femenino (92,2 %) y color de piel blanca (86,7 %), con un tiempo al diagnóstico menor o igual a siete años en el 65,6 % de los casos. De los FRCV, el más frecuente fue la HTA con un 33,6 %.

Los síntomas iniciales más comunes fueron la morbilidad obstétrica por aborto de menos de 10 semanas (30,5%), mientras que la manifestación extracriterio más frecuente fue el livedo reticular (9,4 %). De las manifestaciones clínicas con criterio de SAF, la trombótica fue la más común (50 %) y las trombosis venosas ileofemorales, las más prevalentes (75,5 %). De las manifestaciones clínicas extracriterio, el livedo reticular se presentó en el 40,6 % de los casos. Además, el LES estuvo asociado al SAF en el 93,7 % de los pacientes.

En cuanto al perfil inmunológico, el anticoagulante lúpico (AL) fue positivo en el 98,4% de los pacientes. Respecto al tratamiento médico, la prednisona fue el fármaco más utilizado (83,6 %). La RT se presentó en el 46,1% de los casos, predominó la recurrencia venosa (65,9 %), la cual también se asoció a un primer evento venoso en el 63,0 % de los pacientes.

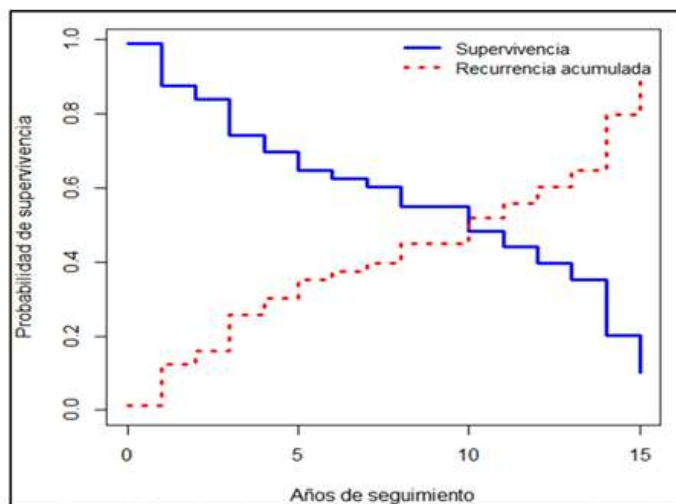


Segunda etapa. Análisis de supervivencia libre de SLRT y de los grupos de variables

En la segunda etapa se analiza la supervivencia libre de SLRT y de los grupos de variables; en la figura 1 se ilustra el comportamiento de los 41 pacientes con RT, independientemente del número de eventos, en relación con el total de los 89 pacientes que presentaron un evento trombótico inicial. La SLRT, a los 15 años de seguimiento, fue del 10,1 % y la media de presentación en el tiempo fue de nueve años.

La disminución de la SLRT mostró un descenso progresivo desde los primeros años hasta el final del seguimiento. Sin embargo, ocurrió una caída inicial más acentuada entre el primer año, cuando se presentó la primera trombosis, y los tres años, cuando surgió el segundo evento trombótico. En este período, la SLRT disminuyó en un 25,8 %; ello significa, que el 53,6 % (22 pacientes) presentaron la RT. Además, hubo una segunda disminución acentuada de la SLRT en los últimos cinco años, con una reducción del 38,1 %. (Figura 1)





Fuente: Resultados del procedimiento de Kaplan-Meier
 Número de eventos = 41
 Media del tiempo supervivencia = 9 años
 Mediana del tiempo supervivencia = 10 años
 Porcentaje de supervivencia global = 10,1%

Tiempo (años)	Número de eventos	Probabilidad de supervivencia	Intervalo de confianza (95%)
3	22	0,742	0,654 - 0,841
5	6	0,647	0,548 - 0,765
10	6	0,482	0,358 - 0,648

Figura 1. Análisis de supervivencia libre de RT (SLRT).

Las variables más significativas en relación con la RT se muestran en la siguiente tabla y en la secuencia de imágenes de la figura 2. En cuanto a las variables epidemiológicas y demográficas, la edad al inicio de los síntomas fue la más relevante ($p=0,010$). El grupo de pacientes entre 28 y 45 años mostró la más baja SLRT con un 45,61 % y una media de 7,6 años. (Tabla 1)

Otras variables epidemiológicas analizadas fueron los FRCV. Los más significativos fueron la HTA⁽⁷⁾ ($p=0,090$), la obesidad⁽⁹⁾ ($p=0,095$) y la hiperlipidemia⁽¹⁰⁾ ($p=0,100$). De los pacientes con HTA, 20 tuvieron RT, y de los pacientes obesos, 11 presentaron RT. Esto influyó negativamente en la SLRT, con un 37,50 % y 45 %, respectivamente, y una media de 7,92 y 6,94 años. La hiperlipidemia fue el tercer FRCV más significativo, con una SLRT del 25 % y una media de 7,40 años. (Figura 2)

Tabla 1. Características de las variables que aportan al evento RT.

VARIABLES	Estratos (subgrupos de comparación)	Casos en el estrato	Recurrentes	% de SLRT	Media	Mediana
Epidemiológicas						
a) Demográficas						
Edad al inicio de los síntomas (años)	10-27	15	5	66,66	9,1	10
	28-45	57	31	45,61	7,6	7
	46-63	17	5	70,58	13,0	15
b) Factores de riesgo cardiovascular						
Hipertensión arterial	Sí	32	20	37,50	7,92	8
	No	57	21	63,15	9,97	12
Obesidad	Sí	20	11	45	6,94	6
	No	69	30	56,52	9,54	11
Hiperlipidemia	Sí	16	12	25	7,40	7
	No	73	29	60,27	9,60	14
Clínicas						
a) Síntoma inicial del SAF						
Trombosis vascular arterial o venosa		51	28	45,09	8	7
Morbilidad en el embarazo		22	7	68,18	10	10
Manifestación clínica extracriterio		16	6	62,50	10	11
b) Manifestaciones clínicas con criterio de SAF						
Trombosis arterial	Sí	42	24	42,85	7,91	8
	No	47	17	63,82	10,14	12
Trombosis venosa	Sí	68	37	45,58	7,91	8
	No	21	4	40,95	13,04	14
c) Manifestaciones clínicas extracriterio de SAF						
Fenómeno de Raynaud	Sí	25	16	36	7,67	10
	No	64	25	60,93	9,68	11
Tratamiento médico empleado						
Warfarina	Sí	15	10	33,33	7,31	10
	No	74	31	58,10	9,41	11
Prednisona	Sí	75	32	57,33	9,53	11
	No	14	9	35,71	6,26	5



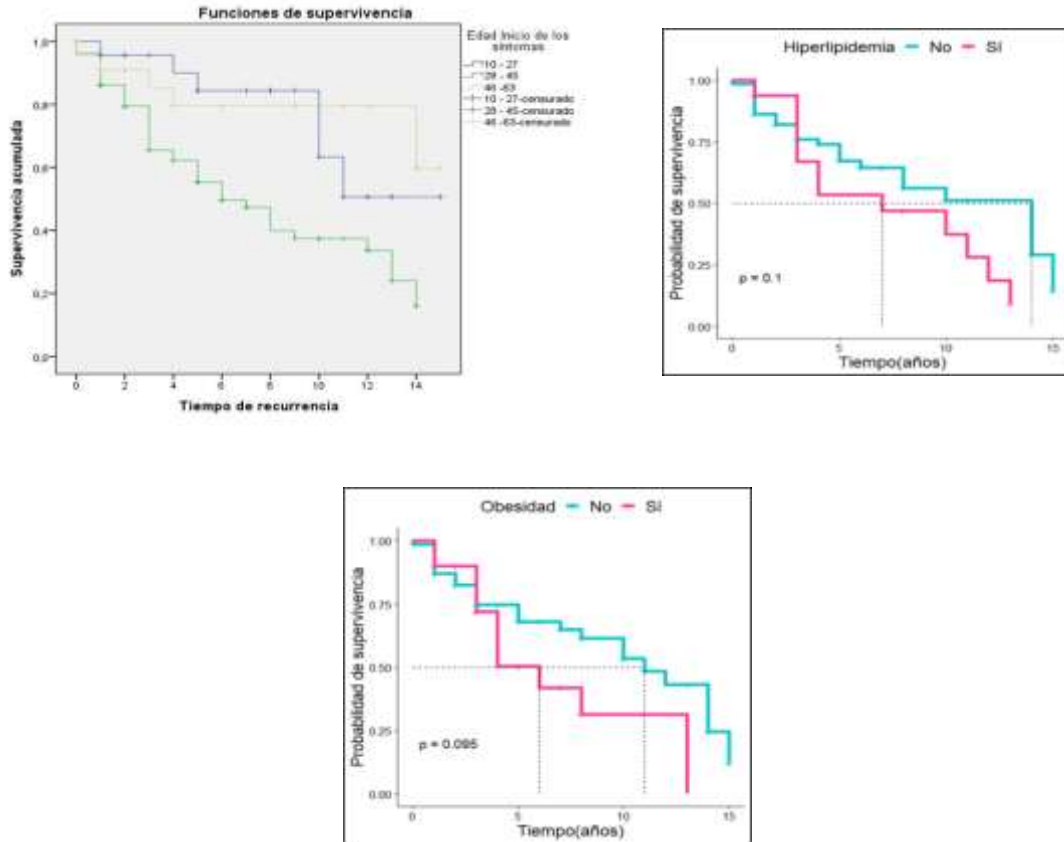


Figura 2. Análisis de la supervivencia libre de RT en estratos determinados por variables epidemiológicas (demográfica y FRCV).

Las variables clínicas: síntoma inicial del SAF (1. Trombosis vascular arterial o venosa; 2. Morbilidad del embarazo; 3. Manifestaciones clínicas extracriterio); manifestaciones con criterio de SAF (1. Trombosis arterial y 2. Venosa) y en las manifestaciones extracriterio SAF (presencia de fenómeno de Raynaud). Dentro de las variables clínicas significativas en el síntoma inicial del SAF ($p=0,100$), la trombosis vascular arterial o venosa mostró la menor SLRT con un 45,09 %. En cuanto a las manifestaciones clínicas con criterio de SAF, la trombosis arterial ($p=0,100$) presentó una SLRT del 42,85 %, mientras que la trombosis venosa ($p=0,003$) tuvo una SLRT del 45,58 %. En el presente estudio, la trombosis venosa fue más significativa ($p=0,003$) que la arterial en la recurrencia trombótica

(RT), con una diferencia de solo 3,27 % en el porcentaje de SLRT entre ambas; fue ligeramente mayor para la arterial. Además, entre otras variables clínicas analizadas, el fenómeno de Raynaud fue la manifestación extracriterio de SAF más significativa ($p=0,088$). Su presencia en los pacientes impactó negativamente en la SLRT (36,0 %) y se asoció a una media de presentación de la RT de 7,67 años. (Figura 3)

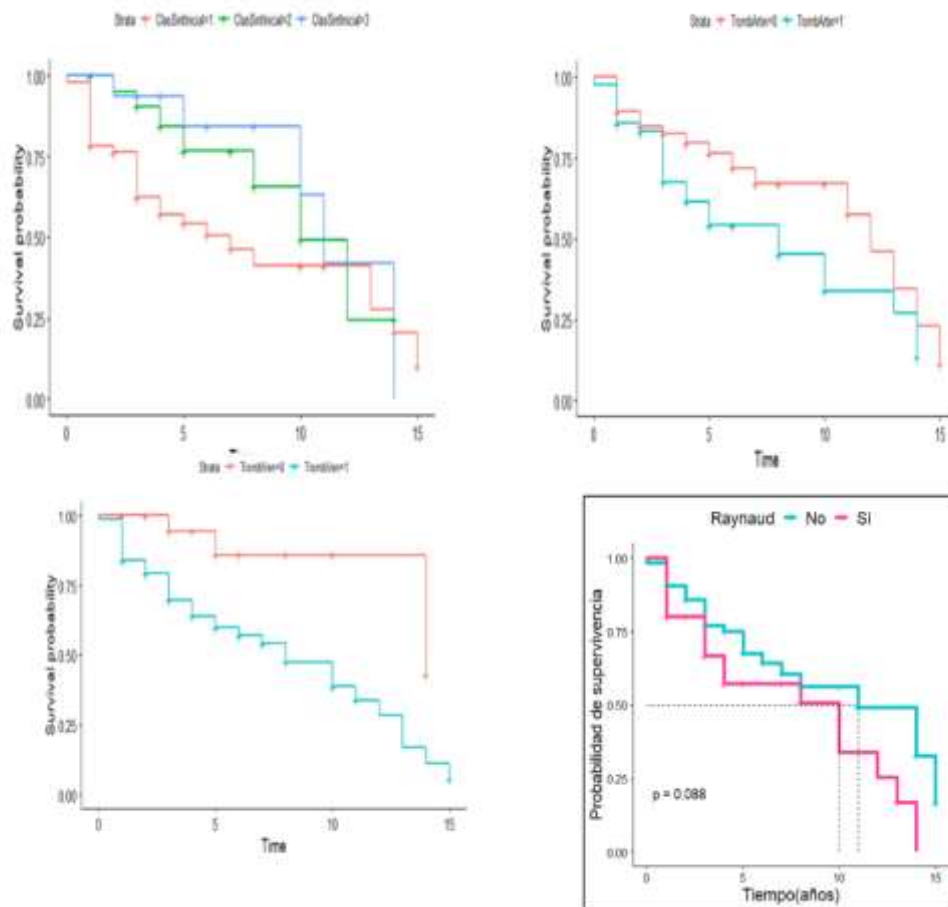


Figura 3. Análisis de la SLRT en los estratos determinados por las variables clínicas.

La figura 4 muestra, que dos variables del tratamiento médico contribuyeron de forma significativa a la reducción de la supervivencia libre de SLRT. Por un lado, el uso de warfarina ($p=0,072$) se asoció a una SLRT del 33,33 % y una media de 7,31 años. Por otro lado, el no uso de prednisona ($p=0,100$) se relacionó con una SLRT del 35,71 % y una media de 6,26 años.

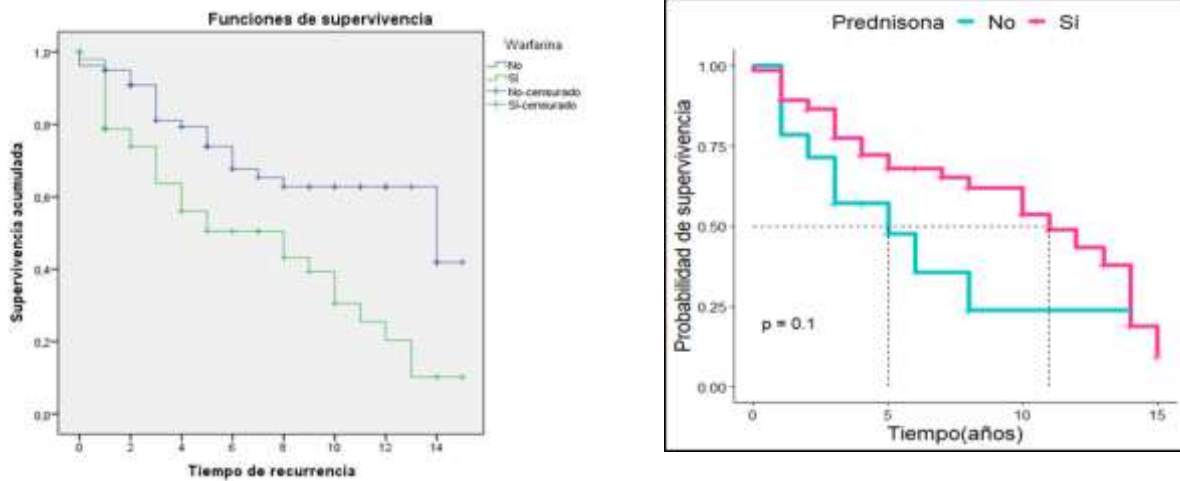


Figura 4. Análisis de la SLRT en los estratos determinados por la variable tratamiento médico empleado.

DISCUSIÓN

Calcaterra y cols.⁽¹³⁾ señalaron que, en ausencia de un adecuado tratamiento antitrombótico después de un primer evento trombótico, el riesgo de RT se reporta en aproximadamente, un 50 % después de cinco años de seguimiento.

Los resultados obtenidos en el presente estudio no concuerdan completamente con lo reportado por estos autores, aunque el porcentaje de RT es similar.⁽¹³⁾ La principal diferencia radica, en que la mayor RT ocurrió antes de los tres años. Los autores consideran, que esto pudo estar influenciado por la demora en el diagnóstico, ya que el menor tiempo para realizarlo fue alrededor de los siete

años. Esto provocó que, después de una trombosis inicial, los pacientes no recibieran un tratamiento antitrombótico permanente.

Además, los pacientes con SAF primario incluidos en el estudio, presentaron una RT más temprana. Las causas de la marcada disminución de la SLRT en los últimos cinco años, podrían estar relacionadas con diversos factores, como la presencia de SAF secundario a LES, una edad más avanzada y la existencia de FRCV.

Diversos estudios han analizado la relación entre la edad y la RT. Mientras que Liu y cols.⁽¹⁴⁾ y Lozano⁽¹⁵⁾ plantean, que la edad mayor de 50 años es un factor que contribuye a la RT; Agbayani y cols.⁽¹⁶⁾ constataron, que los pacientes más jóvenes tuvieron más recurrencia y peor pronóstico. En el presente estudio, se concuerda con también con lo planteado por Agbayani y cols.⁽¹⁶⁾ ya que la mayoría de los 36 pacientes con RT, tenían 45 años o menos al inicio de los síntomas, lo que se atribuye a la demora en el diagnóstico y, por lo tanto, a la falta de anticoagulación cuando ocurrió el segundo evento trombotico. Otros investigadores no encontraron relación entre la RT y la edad.^(17,18,19)

En cuanto a los FRCV, diversos autores reportan que la HA^(1,14,15,17,19) y la obesidad^(1,17,19) reducen la SLRT.

Riancho y cols.⁽²⁰⁾ reportaron altos índices de HTA, dislipidemia y DM en pacientes con LES y SAF. Los resultados del presente estudio concuerdan con estos autores respecto a la HTA, que fue el factor de riesgo cardiovascular más significativo en la reducción de la SLRT.

Algunos estudios han resaltado la relación entre la obesidad y un mayor riesgo de enfermedades autoinmunes. Se ha observado, que los sujetos con obesidad presentan formas más graves de estas enfermedades, así como una menor respuesta terapéutica. Además, exhiben niveles elevados de leptina, resistina y visfatina, con deficiencias en los mecanismos de autotolerancia humana, lo que promueve procesos proinflamatorios.⁽²¹⁾



Se destaca el papel de los adipocitos en la inflamación crónica de bajo grado, lo que podría ser un elemento patogénico en el desarrollo de RT, según la mencionada teoría del segundo hit. Se considera, que la significativa asociación entre la obesidad y la disminución de la SLRT está en relación con la teoría planteada por estos autores.⁽²¹⁾

Aunque la hiperlipidemia no se registra en estudios de SLRT, varios autores la han reportado como un factor de riesgo cardiovascular que aumenta la RT.^(1,14,15,17,19)

Liu y cols.⁽¹⁴⁾ encontraron que la hiperlipidemia, junto a otros factores, fue un riesgo potencial en las manifestaciones del sistema nervioso central en pacientes con SAF, y la identificaron como uno de los factores más importantes para predecir el riesgo de recurrencia de trombosis cerebral.

En este contexto, la HTA y la hiperlipidemia han sido los factores de riesgo más asociados a trombosis en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos, especialmente en aquellas de tipo arterial⁽²²⁾

Se considera, que el impulsor de la trombosis arterial es la ruptura de la placa aterosclerótica, y los anticuerpos aB2GP1 están asociados a la aterosclerosis autoinmune. La B2GP1 se une a las lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LDLox), y los pacientes con SAF tienen un incremento de los niveles séricos de los complejos LDLox/B2GP1, lo que provoca la activación de monocitos y la expresión del factor tisular.⁽¹⁹⁾

En una investigación en pacientes cubanos con LES, los FRCV tradicionales como la obesidad, el hábito de fumar, la hiperuricemia y la hiperlipidemia fueron los más asociados al riesgo vascular.⁽²³⁾ El papel de la prevención secundaria y el control de estos factores de riesgo son esenciales para prevenir el daño orgánico en pacientes con SAF.

Dentro de las trombosis, la venosa profunda de miembros inferiores se reporta en la literatura con frecuencias entre 42,2 %⁽²⁾ y 71,6 %⁽¹⁸⁾ como síntoma inicial del SAF, mientras que la trombosis arterial, sobre todo el infarto cerebral, se describe



entre 23,7 %⁽²⁾ y 54,8 %⁽¹⁹⁾ como síntoma inicial. No se encontraron estudios que analizaran las trombosis vasculares arteriales o venosas como síntoma inicial del SAF y su relación con una menor SLRT.

Cabe destacar, que las trombosis, arterial y venosa, tienen relación con la RT. Según un estudio, el 30 % de los pacientes sufre de una recurrencia durante los primeros cinco años después de un primer evento trombótico.⁽³⁾

Ortel y cols.⁽²⁴⁾ encontraron en su metaanálisis, que los pacientes con trombosis arterial se benefician más de diferentes terapias antitrombóticas para evitar la recurrencia, en comparación con aquellos con trombosis venosas.

No se constataron investigaciones que relacionaran específicamente, los tipos de trombosis como manifestaciones clínicas con criterio SAF y la SLRT, aunque diversos autores reportaron frecuencias entre 42,2 %⁽²⁾ y 71,6 %.⁽¹⁸⁾

El predominio de las trombosis venosas sobre las arteriales en el SAF se atribuye a varios factores distintivos asociados con la fisiopatología y los mecanismos de coagulación, como una mayor sensibilidad venosa, la interacción con la coagulación y el flujo sanguíneo, el impacto en la microcirculación y la estasis venosa por afectación en la funcionalidad de las válvulas venosas, todo ello ocasionado por los anticuerpos antifosfolípidos y la coexistencia con otras condiciones protrombóticas.⁽²⁾

Caccavo y cols.⁽²⁵⁾ informaron, que la conexión entre el SAF y el fenómeno de Raynaud, como manifestación extracriterio, radica en su base fisiopatológica común que incluye cambios en la regulación del flujo sanguíneo, disfunción endotelial y alteraciones en la respuesta vascular. Otros autores asociaron el fenómeno de Raynaud con el tromboembolismo venoso y demostraron que este tiende a formar coágulos de fibrina plasmática más densos, con una lisabilidad alterada y un mayor daño endotelial. Por lo tanto, concluyeron que el fenómeno de Raynaud podría ser un nuevo factor de riesgo de tromboembolismo venoso, principalmente en el sexo femenino.⁽²²⁾ En un estudio multivariado en pacientes



con LES confirmaron que la nefritis lúpica y el fenómeno de Raynaud se asociaron a un mayor riesgo de trombosis.⁽²³⁾

En el contexto del SAF, se estima que la presencia de anticuerpos antifosfolípidos puede desencadenar trastornos vasculares y afectar la función endotelial, lo que en parte puede explicar la aparición del fenómeno de Raynaud y su impacto en la SLRT. La comprensión de esta asociación es importante para el manejo clínico de estos pacientes, ya que puede representar un aspecto adicional que requiere observación y consideración en la evaluación y tratamiento.

Los resultados obtenidos con el uso de warfarina no coinciden con lo planteado por otros autores, donde los pacientes que no la usaron, tuvieron más eventos de RT.^(15,24) En la presente serie, el uso de warfarina tuvo un impacto adverso en la SLRT; esto se explica por varios factores: la demora en realizar el diagnóstico provocó el uso de la warfarina en los pacientes, tardíamente, durante la evolución del SAF; el empleo de este anticoagulante posterior a la primera recurrencia y no de forma permanente a partir del primer evento trombótico, como se establece en los actuales protocolos de tratamiento.

Kearon y cols.⁽³⁾, en un metaanálisis sobre investigaciones basadas en las recurrencias, tanto de eventos trombóticos arteriales como venosos, reportaron un 5,4% de RT por año, en personas que no recibieron anticoagulante.

Se considera, que la warfarina ha sido un pilar fundamental en el tratamiento del SAF para prevenir la recurrencia de eventos trombóticos; sin embargo, es esencial destacar, que el tratamiento anticoagulante en este síndrome debe ser individualizado y supervisado con cuidado por un equipo médico especializado. Este anticoagulante oral, de acción prolongada, previene la formación de trombosis a largo plazo; su uso efectivo puede ser crucial para mejorar la SLRT y reducir el riesgo de complicaciones graves asociadas al SAF.

Por otra parte, no usar la prednisona se asoció a una reducción de la SLRT; este impacto adverso, se debe a que este medicamento puede disminuir los niveles de anticuerpos en las enfermedades autoinmunes y, por lo tanto, contrarrestar el



efecto tromboinflamatorio del SAF; los pacientes que reciben tratamiento con prednisona de forma permanente pueden tener un menor riesgo de RT.

Otros autores reportaron que la prednisona, a bajas dosis, acompañada de bajas dosis de aspirina puede mejorar los síntomas del SAF. Estos hallazgos sugieren que el tratamiento con corticosteroides, en combinación con antiagregantes plaquetarios, podría ser beneficioso para reducir las manifestaciones clínicas del SAF y prevenir la recurrencia de eventos trombóticos.⁽²⁵⁾

CONCLUSIONES

Los principales factores predictores de RT identificados en pacientes con SAF fueron la edad al inicio de los síntomas (entre 28 y 45 años), la presencia de HA, obesidad e hiperlipidemia como FRCV, y la manifestación clínica del fenómeno de Raynaud. La identificación temprana de estos factores predictores puede ser útil para estratificar el riesgo de recurrencia y optimizar el manejo terapéutico de los pacientes, con el objetivo de prevenir complicaciones graves y mejorar su pronóstico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Ceberio-Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramón E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10- year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2015 [citado 2023 en. 20];74(6):[cerca de 8 pantallas]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24464962/>



2. Grika EP, Ziakas PD, Zintzaras E, Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG. Morbidity, Mortality, and Organ Damage in Patients with Antiphospholipid Syndrome. *J Rheumatol* [Internet] 2012 [citado 2023 en.20];39(3):[cerca de 12 pantallas]. Disponible en: <https://www.jrheum.org/content/39/3/516>
3. Kearon C, Parpia S, Spencer FA, Baglin T, Stevens SM, Bauer KA. Antiphospholipid antibodies and recurrent thrombosis after a first unprovoked venous thromboembolism. *Blood* [Internet]. 2018 [citado 2023 en.20];131(19):[cerca de 12 pantallas]. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6536697/>
4. Svenungsson E, Antovic A. The antiphospholipid syndrome – often overlooked cause of vascular occlusions? *J Int Med* [Internet]. 2020 [citado 2023 en. 21];287:[cerca de 30 pantallas]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/joim.13022>
5. Gavriş CM, Nedelcu LD, Pascu AM. Thrombotic risk in antiphospholipid syndrome: From hypothesis to current evidence (Review). *Experimental 113 and Therap Med* [Internet]. 2021 [citado 2022 en. 21];21(3):[cerca de 16 pantallas]. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7851644/>
6. 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 Thrombosis and Haemostasis* [internet]. 2006 [citado 20 enero 2023];4(2):[aprox. 9 p.]. Disponible en: [https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836\(22\)12142-2/fulltext](https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836(22)12142-2/fulltext)
7. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D. 2020 ISH Global Hypertension practice guidelines. *Hypertension* [Internet]. 2020 [citado 2023 en. 21];75(6):[cerca de 24 pantallas]. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>



8. Standards of Care in Diabetes—2023 Abridged for Primary Care Providers. Clin Diabetes [Internet]. 2023 [citado 2023 en. 21];41(1):[cerca de 28 pantallas]. Disponible en:

<https://diabetesjournals.org/clinical/article/41/1/4/148029/Standards-of-Care-in-Diabetes-2023-Abridged-for>

9. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Nueva York: OMS; c2024 [citado 2024 sept. 6]. Obesity and Overweighth;[cerca de 8 pantallas]. Disponible en:

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

10. Wilson PW, Polonsky TS, Miedema MD, Khera A, Kosinski AS, Kuvin JT. Guideline on the management of blood cholesterol: Executive Summary: A report of American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am College of Cardiol [Internet]. 2019 [citado 2023 en. 21];73(24):[cerca de 12 pantallas]. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109718390351>

11. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Nueva York: OMS; c2024 [citado 2024 sept. 6]. Tobacco; [cerca de 8 pantallas]. Disponible en:

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>

12. Hochberg MC. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1997;40(9):1725-26.

13. Calcaterra I, Tufano A, Lupoli R, Iannuzzo G, Emmi G, Di Minno MND. Cardiovascular disease and antiphospholipid syndrome: how to predict and how to treat? Polish Arch Int Medicine [Internet]. 2021 [citado 2023 en. 20];131(2):[cerca de 18 pantallas]. Disponible en: <https://www.mp.pl/paim/issue/article/15415>

14. Liu ML, Li G, Song X, Fan Y, Li C. Prevalence, risk factors, and prognosis of central nervous system manifestations in antiphospholipid syndrome. Scientific Reports [Internet]. 2023 [citado 2023 en. 21];13:[cerca de 16 pantallas]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-35955-2>



15. Lozano Herrero J. Determinantes clínicos y biológicos en la estratificación del riesgo de recurrencias trombóticas arteriales y venosas en una cohorte de pacientes con síndrome antifosfolípido primario: influencia del perfil de anticuerpos y los factores de riesgo cardiovascular. Validación de la escala GAPSS[tesis de grado].[España]: Universidad de Murcia; 2022. Disponible en: <https://digitum.um.es/digitum/handle/10201/117509>
16. Agbayani E DC, Noutsos T. Antiphospholipid syndrome in rural, remote, and First Nations peoples in the Top End of the Northern Territory, Australia. Res Pract Thromb Haemost [Internet]. 2023 [citado 2023 en. 21];7(8):[cerca de 8 pantallas]. Disponible en: [https://www.rpthjournal.org/article/S2475-0379\(23\)00486-7/fulltext](https://www.rpthjournal.org/article/S2475-0379(23)00486-7/fulltext)
17. Uludağ Ö, Çene E, Gurel E, Çetin Ç, Bektaş M, Yalçınkaya Y, et al. Description of damage in different clusters of patients with antiphospholipid syndrome. Lupus. 2022;31(4):1353-63.
18. Medina G, Cime Ake EA, Vera-Lastra O, Saavedra MA, Cruz-Domínguez 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 [Internet]. 2021 [citado 2023 en. 21];30(1):[cerca de 7 pantallas]. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0961203320970651>
19. Ogata Y, Fujieda Y, Sugawara M, Sato T, Ohnishi N, Kono M, et al. Morbidity and mortality in antiphospholipid syndrome based on cluster analysis: a 10-year longitudinal cohort study. Rheumatology [Internet]. 2021 [citado 2023 en. 20];60(3):1331-37. Disponible en: <https://eprints.lib.hokudai.ac.jp/dspace/handle/2115/84220>
20. Riancho Zarrabeitia L, Martínez Taboada V, Rúa Figueroa I, Alonso F, Galindo Izquierdo M, Ovalles J, et al. Antiphospholipid syndrome (APS) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) implies a more severe disease with more damage accrual and higher mortality. Lupus [Internet]. 2020 [citado 2023 en. 20];29(12):[cerca de 11 pantallas]. Disponible en: <https://produccioncientifica.ucm.es/documentos/5fefbafa5ef7443267ee8a05>



21. Tsigalou CV, Dalama M. Producción de autoanticuerpos en la obesidad: ¿Existe evidencia de un vínculo entre la obesidad y la autoinmunidad? *Curr Obes Rep* [Internet]. 2020 [citado 2023 en. 20];9:[cerca de 9 pantallas]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/342718290_Autoantibody_Production_in_Obesity_Is_There_Evidence_for_a_Link_Between_Obesity_and_Autoimmunity
22. Jiang H, Wang CH, Jiang N, Jing Li, Chan-Yuan Wu, Qian Wang MI, 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 2023 en. 20];23(1):[cerca de 12 pantallas]. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8105941/>
23. Pérez de Alejo Rodríguez MM, Pérez de Alejo Rodríguez AJ, Vázquez Gómez LA. Factores asociados al riesgo vascular en pacientes con LES. *Act Med Cent* [Internet]. 2013 [citado 2023 en. 20];7(4):[cerca de 12 pantallas]. Disponible en: [https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/23/166#:~:text=Los%20factores%20de%20riesgo%20cardiovascular%20tradicionales%20\(la%20obesidad%2C%20el%20h%C3%A1bito,riesgo%20vascular%20en%20el%20LES](https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/23/166#:~:text=Los%20factores%20de%20riesgo%20cardiovascular%20tradicionales%20(la%20obesidad%2C%20el%20h%C3%A1bito,riesgo%20vascular%20en%20el%20LES)
24. Ortel TL, Meleth S, Catellier D, Crowther M, Erkan D, Fortin PR, et al. Recurrent thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies and an initial venous or arterial thromboembolic event: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020 [citado 2023 en. 20];18:[cerca de 13 pantallas]. Disponible en: [https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836\(22\)01648-8/fulltext](https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836(22)01648-8/fulltext)
25. Caccavo D, Del Porto, Garzia P, Mitterhofer AP, Galluzzo S, Rigon A, et al. Raynaud phenomenon and antiphospholipid antibodies, in systemic lupus erythematosus: is there an association? *Ann Rheum, Nilson J, Hansson GK*. [Internet]. 2003; [citado 2023 en. 21];62(10):[cerca de 3 pantallas]. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1754341/>



Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Revisión bibliográfica: Marta María Pérez de Alejo Rodríguez, Lutgarda Pérez de Alejo Rodríguez.

Análisis: Marta María Pérez de Alejo Rodríguez, Lisette Ruiz Jorge, Jesús Pérez de Alejo Rodríguez.

Procesamiento estadístico: Eligio Barreto Fiu, Osmany Molina Concepción.

Redacción: Marta María Pérez de Alejo Rodríguez, Lisette Ruiz Jorge, Lutgarda Pérez de Alejo Rodríguez.

Discusión de los resultados: Marta María Pérez de Alejo Rodríguez, Lisette Ruiz Jorge, Jesús Pérez de Alejo Rodríguez.

