

11244
11
dey



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA,
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN**

**CRITERIOS PRELIMINARES DE CLASIFICACION PARA
EL SINDROME DE ANTIFOSFOLIPIDO EN LUPUS
ERITEMATOSO GENERALIZADO**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
LA ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGIA
P R E S E N T A
DRA. MARIA ESTHER PEREZ VAZQUEZ**

**DIRECTOR DE TESIS: DR. DONATO ALARCON-SEGOVIA
ASESOR: DR. ANTONIO R. VILLA ROMERO**

MEXICO, D. F. INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN
DIRECCION DE ENSEÑANZA
MEXICO, D. F.



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

Introducción	1
Pacientes y Métodos	2
Anticuerpos antifosfolípido	3
Análisis estadístico	4
Resultados	5
Clasificación de los pacientes con LEG según los criterios para SaFL	5
Características de los pacientes en las diferentes categorías del SaFL	6
Influencia del aumento en el número de pacientes con LEG sobre las asociaciones con aFL	8
Simplificación de los criterios para el SaFL	8
Caracterización clínica de los pacientes con LEG y SaFL definido	10
Relación temporal entre las manifestaciones del SaFL y aquellas del LEG no asociadas a aFL	11
Discusión	12
Referencias	17

INTRODUCCION

Algunas de las manifestaciones clínicas del Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) se han asociado con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aFL). La noción de que estas manifestaciones constituyen un síndrome ha sido importante para un mejor entendimiento de esta enfermedad (1). En un estudio prospectivo que incluyó 500 pacientes con LEG, Alarcón-Segovia *et al* determinaron cuales son las manifestaciones que se asocian con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos. También mostraron que los pacientes que tenían dos o más de estas manifestaciones tenían con mayor frecuencia anticuerpos antifosfolípidos y a títulos mayores que aquellos pacientes que tenían sólo una de las manifestaciones asociadas (2).

Al aplicar esta información al estudio de pacientes que tenían dos o más de las manifestaciones asociadas a aFL, así como títulos elevados de anticuerpos aFL, pero sin ninguna otra evidencia de LEG, Alarcón-Segovia *et al* propusieron los criterios para el Síndrome de Antifosfolípido Primario (SAFP) (3). Esta definición del SAFP fue pronto reconocida por otros autores (4,5).

En el Departamento de Reumatología e Inmunología se ha continuado reuniendo y siguiendo prospectivamente a todos los pacientes con LEG vistos en la Clínica de Lupus, aumentando su número y tiempo de seguimiento. Hasta el momento el banco de datos cuenta con información en relación a 667 pacientes con LEG con los cuales se intentó caracterizar el síndrome de antifosfolípido (SaFL) que ocurre en LEG.

Se pretendió clasificar a los pacientes de acuerdo a si reunían criterios

para SaFL, determinar las características de los pacientes en las diferentes categorías del SaFL que resultaron de la combinación de los criterios clínicos y serológicos, investigar si existían otras manifestaciones asociadas a aFL que se hicieran evidentes al aumentar el número de pacientes, determinar en que momento de la evolución del LEG, ocurría el SaFL, y cuáles eran los grupos de manifestaciones clínicas que lo conforman. Como resultado de este análisis, se obtuvieron datos que permiten proponer criterios de clasificación para el síndrome de antifosfolípido.

PACIENTES Y METODOS

Hasta el momento de este estudio se han reunido en una base de datos *ad hoc* 667 pacientes consecutivos que asisten a la Clínica de Lupus del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán en la Ciudad de México. Este grupo incluye todos los pacientes vistos desde abril de 1986 hasta diciembre de 1989, y que reúnen cuatro o más criterios para la clasificación de LEG del Colegio Americano de Reumatología (6). Entre ellos se incluyen los primeros 500 pacientes reportados en un trabajo previo (2). Para el propósito de este trabajo se consideró un seguimiento de 7.5 ± 5.9 (límites 0-25.3) meses. De los pacientes incluidos, 633 eran mujeres, con una edad de 33.4 ± 12.0 (límites 12-75) años, y duración de la enfermedad, hasta el momento de entrar en el estudio, de 7.2 ± 6.4 (límites 0-37) años.

Se analizaron 57 variables clínicas obtenidas de la revisión de los expedientes clínicos. En caso de no contar con la información pertinente en los

expedientes clínicos, esta fue obtenida, al igual que los eventos subsecuentes, *ad hoc*. En la mayoría de las visitas médicas se hicieron determinaciones para anticuerpos antifosfolípidos. Para este trabajo se incluye información en relación a un número de muestras de 2.5 ± 1.2 (1-5).

Los 667 pacientes fueron estratificados de acuerdo a criterios clínicos y serológicos. Las definiciones de las manifestaciones clínicas asociadas a aFL han sido especificadas en trabajos previos (7,8,9,10). Los criterios clínicos fueron: **1)** presencia de dos o más de las manifestaciones clínicas asociadas (**Tabla 1**), **2)** presencia de sólo una manifestación, y **3)** ausencia de manifestaciones asociadas. Los criterios serológicos se establecieron de acuerdo a los títulos de anticuerpos antifosfolípido: **1)** al menos una determinación positiva por arriba del promedio + 5 DE de 100 controles normales (títulos altos), **2)** al menos una determinación positiva a títulos $> 2 \leq 5$ DE por arriba de los controles normales (títulos bajos), y **3)** ninguna determinación de aFL a títulos mayores de 2 DE por arriba de los controles normales (aFL negativo). Como resultado de la combinación de los criterios clínicos y serológicos se obtuvieron nueve grupos de pacientes con los cuales se pudieron reunir las categorías de SaFL definido, probable, dudoso o negativo (**Tabla 2**).

Anticuerpos antifosfolípido

Se determinaron los anticuerpos antifosfolípido en suero mediante ELISA usando cardiolipina como antígeno (Sigma Chemicals, St. Louis, MO) según el método

TABLA 1. Frecuencia de manifestaciones clínicas asociadas a aFL * en 667 pacientes con LEG

	Nº*	%
Livedo reticularis (LR)	202	30.3
Trombocitopenia (TC)	132	19.8
Pérdida fetal recurrente (PFR)	45 ⁺⁺	17.2
Trombosis venosa (TV)	76	11.4
Anemia hemolítica (AH)	59	8.8
Oclusión arterial (OA)	21	3.1
Úlcera en piernas (UP)	21	3.1
Hipertensión pulmonar (HP)	11	1.6
Mielitis Transversa (MT)	5	0.7

- * determinados como en referencia 2
- + número de pacientes con la manifestación clínica
- ++ de 261 pacientes en riesgo

TABLA 2. Clasificación en grupos y categorías de síndrome antifosfolípido de acuerdo a los criterios clínicos y serológicos en 667 pacientes con LEG

niveles de aFL*	N° de manifestaciones clínicas			Total
	2 o más	una	ninguna	
Altos (> 5 SD)	Definido ⁺ 69 (10.3)	Probable 71 (10.6)	Dudoso 61 (9.1)	201 (30.1)
Bajos ($> 2 \leq 5$ SD)	Probable 23 (3.4)	Dudoso 65 (9.7)	Negativo 56 (8.4)	144 (21.6)
Negativo (≤ 2 SD)	Dudoso 37 (5.5)	Negativo 107 (16.0)	Negativo 178 (26.7)	322 (48.3)
Total	129 (19.3)	243 (36.4)	295 (44.2)	667(100.0)

- * indica el valor más alto independientemente del isotipo
- + número de pacientes (%)

de Loizou *et al* (11) modificado por Gharavi *et al* (12) y por este Departamento (13). Para determinar los valores normales para este laboratorio se estudiaron 100 individuos sanos. Sólomente 4 de ellos presentaron títulos de absorbancia mayores de 2 DE por arriba del promedio, y ninguno lo hizo por arriba de 5 DE. Por lo tanto se eligió el promedio + 2 DE como el límite superior normal tanto para el isotipo IgG como para IgM. En el estudio previo de este Departamento (2) se observó que la determinación de IgA aportó poca utilidad clínica adicional por lo tanto no se siguió determinando a partir de los 500 pacientes iniciales. Los anticuerpos antifosfolípido están expresados en unidades arbitrarias (UA), derivadas de la relación entre las densidades ópticas de las muestras individuales y aquellas de la mezcla de 30 sueros de individuos normales usadas como estándar de referencia interno. En el estudio previo (2) se mostró la correspondencia de las UA con otras unidades propuestas (14). Otros estudios de laboratorio se realizaron como se describió previamente (2).

Análisis estadístico

En las cuatro categorías de SaFL se analizaron 30 variables clínicas que han sido sugeridas, como asociadas a aFL. Debido al número de variables incluidas la probabilidad de obtener asociaciones por azar es mayor que el valor nominal de alfa seleccionado para cada prueba. Para proteger contra este riesgo se recomienda hacer un ajuste para comparaciones múltiples (15). En este caso se requiere un valor de alfa de 0.0017. Sin embargo, los valores de p entre 0.05 y 0.0017 se consideraron como

posiblemente asociados. De otra forma el valor de alfa se estableció en 0.05. Para el análisis de tablas de 2 X 2 se utilizó la estadística chi-cuadrada de Mantel-Haenszel. Para variables continuas, se usó análisis de varianza para identificar diferencias entre categorías (definido vs probable vs dudoso vs negativo). La fuerza de las asociaciones se estimó mediante el cálculo de las razones de momios (RM). Las medidas de asociación ajustadas se obtuvieron a partir del exponencial de los coeficientes mediante análisis de regresión logística. La sensibilidad, especificidad y valores predictivos se determinaron mediante las fórmulas convencionales. Los pacientes que reunieron criterios para SaFL definido se consideraron como verdaderos positivos.

RESULTADOS

Clasificación de los pacientes con LEG según los criterios para SaFL

La *Tabla 1* muestra las manifestaciones asociadas a aFL (2) así como su frecuencia en los 667 pacientes con LEG. Una quinta parte de ellos tuvo dos o más de estas manifestaciones (*Tabla 2*) y otra tercera parte tuvo una sólo manifestación. Treinta por ciento de los pacientes tuvieron anticuerpos aFL a títulos altos y otro 21 % los tuvieron a títulos bajos. Sin embargo, sólo 10 % de los pacientes reunieron criterios para SaFL definido al presentar dos o más de las manifestaciones que se asocian a aFL, así como títulos altos de estos anticuerpos. Otro 14 % cayó en la categoría de SaFL probable por tener ya sea una manifestación clínica y títulos altos del anticuerpo,

o al menos dos manifestaciones con títulos bajos de aFL. A una cuarta parte de los pacientes se le consideró como SaFL dudoso ya sea por tener dos o más de las manifestaciones asociadas pero sin anticuerpos positivos, o una manifestación clínica y títulos bajos, o ninguna manifestación clínica pero títulos altos de aFL. La mitad restante de los pacientes se consideró como negativa para el SaFL por tener sólo una manifestación clínica pero sin anticuerpos, o títulos bajos de aFL pero sin manifestaciones, o ninguna de las anteriores. En esta última situación se encontraron una cuarta parte de los pacientes.

Características de los pacientes en las diferentes categorías del SaFL

Al comparar las categorías del SaFL no se encontró diferencia en cuanto a la edad y duración de la enfermedad pero sí en cuanto al número de embarazos y número de determinaciones de aFL (*Tabla 3*). Debido a que para la integración de las diferentes categorías se consideraron tanto el criterio clínico como el serológico, se buscó determinar el papel de algunas variables en la conformación de ambos tipos de criterio. Cuando se analizaron los pacientes que tenían títulos altos incluidos en diferentes categorías de SaFL (*Tabla 4*) se encontró que había diferencia entre ellos en cuanto a duración de la enfermedad y número de embarazos. Esto sugiere que los pacientes pueden cambiar a una categoría superior con el tiempo o al tener mayor número de embarazos que las pongan en riesgo de pérdida fetal. Por el contrario, cuando se analizó a los pacientes con dos o más manifestaciones clínicas, pero con

TABLA 3. Diferencia en algunas variables seleccionadas en los 667 pacientes con LEG clasificados según su categoría de SaFL

Variable	categoría de SaFL				p*
	Definido (n=69)	Probable (n=94)	Dudoso (n=163)	Negativo (n=341)	
Edad (años)	34.1(11.5)*	32.5(12.1)	32.8(12.4)	33.8(12.0)	0.71
Duración de enfermedad (años)	7.4 (6.0)	6.2 (5.6)	6.5 (6.0)	7.7 (6.8)	0.08
Embarazos (N°)	2.6 (2.8)	1.7 (2.0)	1.8 (2.2)	1.9 (2.3)	0.05
Muestras de sangre (N°)	3.3 (1.1)	3.0 (1.4)	2.6 (1.2)	2.2 (1.1)	0.0000

* significancia determinada por ANOVA de una vía

+ media (desviación estandar)

TABLA 4. Diferencias en algunas variables seleccionadas entre tres categorías de SaFL con niveles altos de aFL

Variable	número de manifestaciones (categoría)			p*
	≥2	1	ninguna	
	(definido)	(probable)	(dudoso)	
	(n=69)	(n=71)	(n=61)	
Duración de enfermedad, años	7.4 (6.0)*	5.4 (5.6)	5.3 (5.5)	0.05
Embarazos, número promedio	2.6 (2.8)	1.6 (2.0)	1.7 (1.9)	0.02
Edad, años	34.1 (11.5)	32.0 (12.7)	31.2 (11.7)	0.37
Partos, número promedio	1.2 (1.8)	1.3 (1.5)	1.6 (1.8)	0.47
Remisión > 1 año, %	5.8	8.5	4.9	0.69

* significancia determinada por ANOVA de una vía
 + media (desviación estandar)

diferentes títulos de anticuerpos, se encontró que diferían en el tratamiento inmunosupresor y en el número de determinaciones del anticuerpo (*Tabla 5*). Esto sugiere que el título del anticuerpo aFL puede estar bajo o ser negativo debido al tratamiento, pero elevarse o hacerse positivo si se prueba repetidamente, particularmente al disminuir el tratamiento.

Como era de esperarse, a medida que se conformó el síndrome de negativo a definido, aumentó la frecuencia de VDRL falso positivo, Coombs, anticoagulante lúpico y tiempo parcial de tromboplastina prolongado (*Tabla 6*). Esto también se observó con leucopenia pero no con linfopenia. De igual manera se encontró una mayor frecuencia de vasculitis cutánea y de isquemia cerebral transitoria, a medida que se se fue integrando el síndrome. Por el contrario las manifestaciones cutáneas del lupus (eritema malar, eritema en "V" del cuello, en pabellones auriculares, en la línea del cabello y/o eritema periungueal) y síndrome nefrótico, como parte de la nefritis lúpica, disminuyeron en frecuencia a medida que se fue conformando el síndrome (*Tabla 7*). Al comparar los pacientes con SaFL definido con aquellos con SaFL negativo se encontró que otras manifestaciones no incluidas como criterio se asocian positivamente con SaFL definido (*Tabla 8*), mientras que otras manifestaciones cutáneas lúpicas, como el lupus discoide y la alopecia, tuvieron una asociación negativa con SaFL definido.

Al integrar las diferentes categorías del SaFL considerando únicamente uno de los dos isotipos de aFL, se observó fundamentalmente: 1) que la asociación de convulsiones con SaFL definido, en comparación con otras categorías, se hizo más

TABLA 5. Diferencias en algunas variables clínicas seleccionadas entre tres categorías de SaFL con 2 o más manifestaciones clínicas

Variable	niveles de aFL (categoría)			p*
	>5 SD (definido)	>2 ≤5 SD (probable)	≤2 SD (dudoso)	
	(n=69)	(n=23)	(n=37)	
Tratamiento con ⁺ inmunesupresor, %	10.0	5.0	24.0	0.05
Remisión > 1 año, %	5.8	13.0	16.0	0.21
Muestras, número promedio	3.3(1.1) ⁺⁺	2.6(1.4)	2.4(1.2)	0.0004
Edad, años	34.1(11.5)	34.2(9.9)	34.0(13.5)	1.0
Duración de enfermedad, años	7.4(6.0)	8.8(4.9)	7.8(6.5)	0.63
Embarazos	2.6(2.8)	1.9(2.2)	1.9(2.6)	0.36
Partos	1.2(1.8)	1.3(1.6)	1.1(1.4)	0.87

- * significancia determinada por ANOVA de una vía
- + porcentaje aplicable a la primera muestra de aFL
- ++ promedio (DE)

TABLA 6. Algunas determinaciones de laboratorio positivas en cada categoría de SaFL

Variable	categoría de SaFL				p*
	Definido (n=69)	Probable (n=94)	Dudoso (n=163)	Negativo (n=341)	
Anticoagulante lúpico	84 (19) ⁺	50 (6)	30 (20)	24 (17)	0.0008
TPT prolongado	30 (56)	21 (66)	16(121)	3(204)	0.0000
Coombs	55 (29)	31 (26)	29 (38)	15 (47)	0.003
VDRL	48 (66)	22 (83)	13(142)	7(280)	0.0000
Leucopenia	38 (69)	31 (94)	26(163)	22(341)	0.04
Linfopenia	51 (69)	53 (94)	53(163)	43(341)	0.10

* significancia determinada por chi-cuadrada
⁺ porcentaje (número de probados)

TABLA 7. Riesgos asociados (razón de momios)* para algunas variables clínicas en 667 pacientes con LEG clasificados según la categoría de SeFL

manifestación clínica	categoría de SeFL													
	Negativo		Dudoso				Probable				Definido			
	RM	(%) [†]	RM	(95% IC)	p	(%)	RM	(95% IC)	p	(%)	RM	(95% IC)	p	(%)
Vasculitis cutánea	1.00	36	1.86	1.26-2.70	0.002	46	1.63	1.02-2.58	0.04	46	2.06	1.21-3.46	0.007	52
leuqemia cerebral transitoria	1.00	4	1.94	0.81-4.61	0.14	6	2.06	0.75-5.71	0.16	6	3.76	1.48-9.62	0.006	12
Manifestaciones cutáneas	1.00	70	0.86	0.57-1.28	0.45	67	1.24	0.74-2.08	0.41	75	0.46	0.29-0.83	0.008	54
Síndrome nefrótico	1.00	80**	0.59	0.31-1.00	0.05	36	0.41	0.18-0.89	0.02	29	0.37	0.16-0.86	0.02	27

- * RM = razón de momios ajustada para duración de la enfermedad
[†] porcentaje de pacientes con la manifestación clínica en cada categoría
^{**} porcentaje aplicado sólo a pacientes con alteración renal en cada categoría (definido 9/33; probable 11/36; dudoso 28/77; negativo 64/128)
 Chi-cuadrada para tendencias mostradas: vasculitis cutánea p = 0.002, leuqemia cerebral transitoria 0.008, manifestaciones cutáneas p = 0.08, y síndrome nefrótico p = 0.003

TABLA 8. Asociación de variables clínicas para dos categorías del SaFL: definido (n=69) vs negativo (n=341)

Manifestación clínica	% con la manifestación		RM	IC 95%	p*
	definido	negativo			
Vasculitis cutánea	52	5	2.0	1.2 - 3.5	0.007
Neuropatía periférica	14	6	2.5	1.0 - 5.7	0.02
Convulsiones	16	8	2.1	0.9 - 4.7	0.05
Psicosis	14	7	2.2	0.9 - 5.2	0.04
Isquemia cerebral transitoria	12	4	3.6	1.2 -10.0	0.005
Leucopenia	38	22	2.1	1.2 - 3.8	0.007
Manifestaciones cutáneas	54	70	0.5	0.3 - 0.9	0.007
Lupus discoide	0	7	0.1 ⁺	0.0 - 0.7	0.02
Alopecia	10	22	0.4	0.2 - 0.9	0.03
Síndrome nefrótico	27 ^{**}	50	0.4	0.1 - 0.9	0.02

* Significancia obtenida por chi cuadrada de Mantel-Haenszel

+ Razones de momios calculadas con 0.5 en vez de 0

** De pacientes con afección renal

fuerte al considerar sólo el isotipo IgG (SaFL definido vs negativo: RM 2.7, IC 95% 1.2-6.0, $p=0.006$) y 2) se observó una asociación negativa de pleuritis con el isotipo IgM (SaFL definido vs negativo: RM 0.3, IC 95% 0.1-0.7, $p=0.006$). Al considerar sólo el isotipo IgG, se perdió la asociación con neuropatía periférica, sugiriendo un papel primario del isotipo IgM en esta asociación. También desaparecieron otras asociaciones cuando se consideró sólo el isotipo IgM sugiriendo un papel primario del isotipo IgG. Estas incluyeron vasculitis, convulsiones, psicosis e isquemia cerebral transitoria.

Influencia del aumento en el número de pacientes con LEG sobre las asociaciones clínicas con aFL

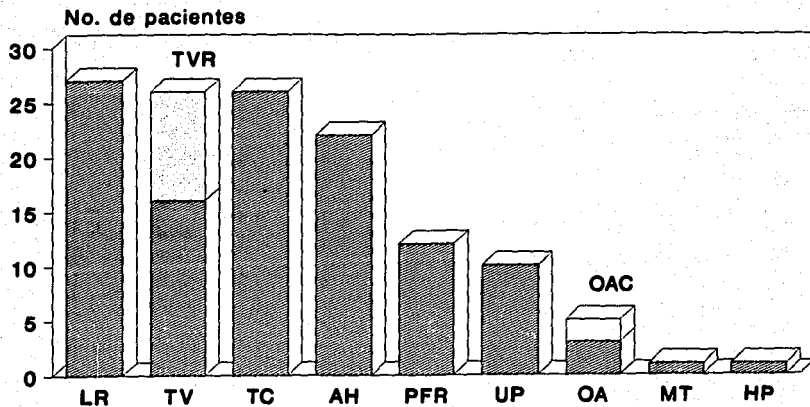
Al aumentar de 500 a 667 pacientes (datos no mostrados) se observaron mínimas modificaciones en la fuerza de las asociaciones de las manifestaciones clínicas. Se hizo aparente la asociación de aFL con algunas otras manifestaciones. Estas incluyeron vasculitis tanto con IgG (RM 1.5, IC 95% 1.0-2.2, $p=0.03$) como con IgM (RM 1.5, IC 95% 1.0-2.3, $p=0.05$) y peritonitis aséptica la cual se asoció fuertemente con aFL IgM (RM 4.0, IC 95% 1.4-11.0, $p=0.006$).

Simplificación de los criterios para el SaFL

Para determinar si era posible simplificar los criterios eliminando las

manifestaciones menos frecuentes o las menos significativamente asociadas a aFL, se probó la integración de las diferentes categorías después de eliminar hipertensión arterial pulmonar, mielitis transversa, oclusión arterial y/o livedo reticularis. Al eliminar hipertensión pulmonar y/o mielitis transversa no se observó diferencia en la distribución de los casos en las diferentes categorías del SaFL. Al suprimir la oclusión arterial hubo un cambio modesto en la distribución, y al eliminar livedo reticularis disminuyó el número de casos con SaFL definido de 69 a 46 ($p=0.02$) y aumentó el número de aquellos negativos para el SaFL de 178 a 239 ($p=0.02$). Estos hallazgos indican que manifestaciones raras como hipertensión arterial pulmonar y mielitis transversa, podrían ser excluidas de los criterios sin afectar los resultados. Con las siete manifestaciones clínicas restantes los criterios para el SaFL definido, en los 667 pacientes, mostraron una sensibilidad de 54.4%, una especificidad de 75.5%, un valor predictivo positivo de 33.8% y valor predictivo negativo de 87.8%. Debido a que los criterios se desarrollaron con los primeros 500 pacientes y luego se probaron en el grupo total de 667 pacientes, se buscó determinar si en los siguientes 167 pacientes los valores para estos parámetros eran semejantes a los encontrados en el grupo original. No se encontró diferencia significativa en la sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo de los primeros 500 pacientes comparado con los siguientes 167 pacientes. El valor predictivo positivo de los primeros 500 pacientes (36.8 %) fue significativamente diferente del de los siguientes 167 pacientes (19.3%). Esto podría explicarse por una menor prevalencia de las manifestaciones clínicas, probablemente debida a una menor duración de la enfermedad, en los últimos pacientes.

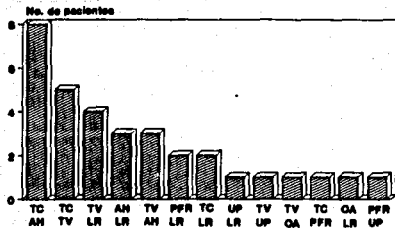
Figura 1.
Frecuencia de manifestaciones asociadas
a aFL en 52 pacientes con SaFL definido



Abreviaturas como en la Tabla 1.

Figura 2.

Parejas de manifestaciones asociadas a eFL en 33 pacientes que tuvieron sólo dos manifestaciones



Abreviaturas como en la Tabla I.

Triadas de manifestaciones asociadas a eFL en 14 pacientes que tuvieron sólo tres manifestaciones

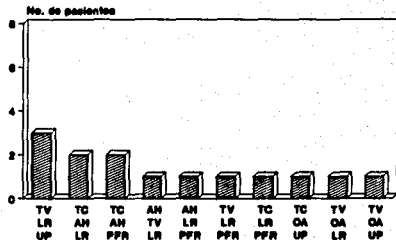


TABLA 9. Manifestaciones clínicas relacionadas a aFL en pacientes con 4 ó 5 manifestaciones*

manifestaciones	Nº pacientes
TC-AH-TV-LR	2
PFR-TV-LR-UP	1
TC-PFR-TV-LR	1
TC-PFR-TV-LR-HP	1
Total	5

* abreviaturas como en la tabla 1

Al estudiar diferentes puntos de corte del anticuerpo aFL no se encontró ventaja sobre los niveles que se emplearon. Por lo tanto, y debido a las observaciones en cuanto a la influencia del tratamiento inmunosupresor y del número de muestras probadas sobre el criterio serológico, parece más adecuado mantener los niveles de anticuerpo aFL positivo alto y positivo bajo.

Caracterización clínica de los pacientes con LEG y SaFL definido

Se buscó analizar las características clínicas del SaFL secundario a LEG, para determinar cuándo aparecen las primeras manifestaciones del síndrome en el curso del lupus, y cuándo se conforma dicho síndrome. Para ello se revisaron los expedientes clínicos de los 69 pacientes con SaFL definido. De éstos, en 52 se contó con información suficiente para establecer la secuencia de las manifestaciones clínicas que permitieran el análisis. En la *figura 1* se muestra la frecuencia de las manifestaciones clínicas asociadas a aFL en los 52 pacientes con SaFL. En la misma figura se muestra el número de pacientes con trombosis venosa repetida (TVR), y aquellos en quienes la oclusión arterial fue central (OAC).

De los 52 pacientes con SaFL definido, 33 tuvieron sólo dos manifestaciones asociadas a aFL. En la *figura 2* se pueden observar las parejas, así como las triadas que ocurrieron en 14 pacientes con 3 manifestaciones clínicas asociadas. En la *Tabla 9* se presentan los pacientes que tuvieron 4 y 5 manifestaciones asociadas a aFL. El tiempo promedio transcurrido entre la primera y

la segunda manifestación asociada a aFL fue 3.1 ± 4.3 (límites 0-22.3, mediana 1.6) años y entre la segunda y la tercera fue 3.7 ± 3.8 (límites 0-10.4, mediana 2.7) años.

Relación temporal entre las manifestaciones del SaFL y aquellas del LEG no asociadas a aFL

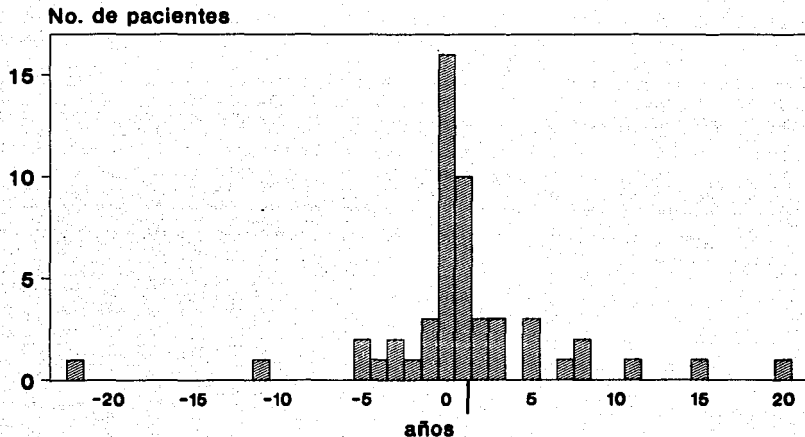
En 11 de los 52 pacientes con SaFL la manifestación inicial del LEG fue una de las incluidas como criterio del SaFL. En 25 pacientes la manifestación inicial fue una de las no relacionadas a aFL y en 16 pacientes, tanto la asociada como la no relacionada ocurrieron simultáneamente al inicio del LEG.

La *figura 3* muestra que la primera manifestación clínica asociada a aFL puede ocurrir en cualquier momento del curso del lupus, desde 20 años antes hasta 20 años después de la primera manifestación de LEG no relacionada a aFL, representada esta última por el tiempo cero. También muestra que con frecuencia esta primera manifestación asociada precede a otras no relacionadas a aFL. Sin embargo el tiempo promedio de aparición de la primera manifestación asociada fue alrededor de un año (0.9/5.8 años) después de la primera manifestación del lupus no relacionada. No obstante, sólo dos pacientes reunieron criterios para el SaFL (*figura 4*) antes de tener otras manifestaciones del lupus no relacionadas a los anticuerpos que evidenciaran que se trata de un síndrome secundario y no primario.

En 16 pacientes se reunieron criterios para el SaFL desde 3 meses hasta 15 años después de haberse reunido los criterios para LEG (*figura 5*). El tiempo

Figura 3.

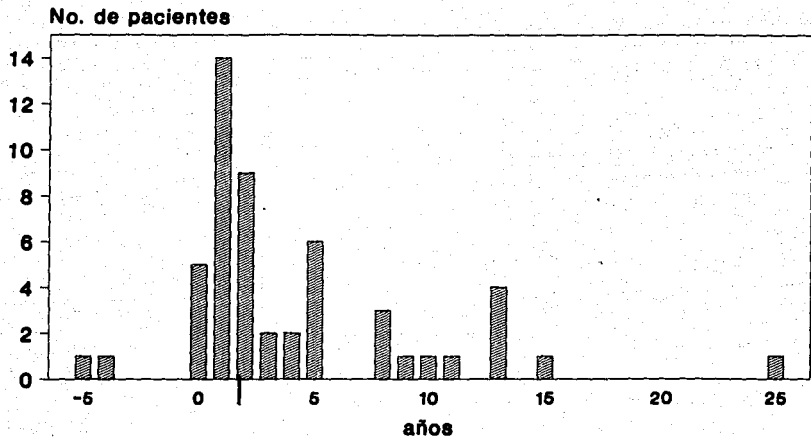
Tiempo de aparición de la primera manifestación asociada a aFL en el curso del LEG, en 52 pacientes con SaFL definido



0 = primera manifestación de LEG no relacionada a aFL

| = media de la primera manifestación asociada a aFL

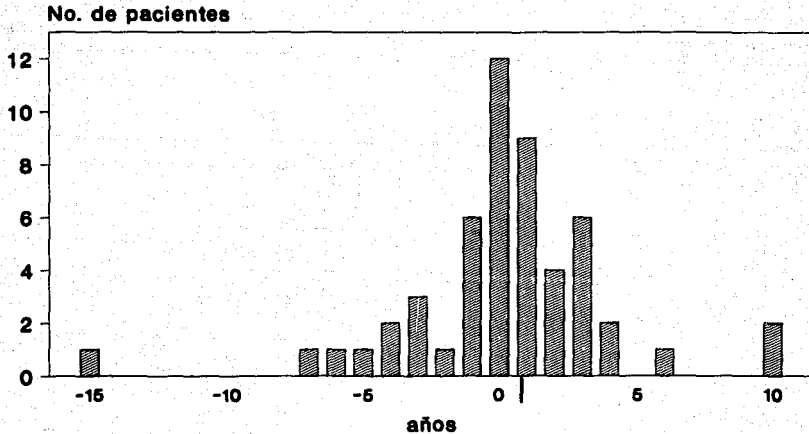
Figura 4.
Conformación del SaFL
Relación a manifestaciones no asociadas a aFL



0 = primera manifestación de LEG no asociada a aFL

| = mediana del tiempo en que se reunieron criterios para SaFL

Figura 5.
Conformación del SaFL
Relación a criterios para LEG



0 = tiempo en que se reúnen criterios para LEG

| = media en que se reúnen criterios para SaFL

promedio de ocurrencia de ambos criterios fue 0.2/3.9 años. No se encontraron diferencias en cuanto a otras manifestaciones clínicas o de laboratorio entre los pacientes que reunieron criterios para SaFL antes, simultáneamente o después de haberlos reunido para LEG.

DISCUSION

Una cuarta parte de los pacientes con LEG tienen SaFL probable o definido y este trabajo muestra que puede haber una dinámica de la primera categoría a la segunda; con el tiempo, al probar repetidamente el anticuerpo aFL, o al aumentar el número de embarazos que puedan incrementar el riesgo de pérdida fetal. También puede haber cierta movilidad de la categoría negativa a la dudosa, o de éstas a las probables, particularmente al probar repetidamente el anticuerpo. Además, se encontró que el tratamiento inmunosupresor puede influir en el criterio serológico. Esto apoya la observación previa de que el tratamiento intenso, particularmente cuando incluye inmunosupresores, puede disminuir los niveles de aFL (2) y que los niveles de aFL pueden fluctuar en el curso de la enfermedad, independientemente del tratamiento, algunas veces asociado a eventos relacionados como trombosis (9). Estas observaciones apoyan los criterios usados aquí para SaFL definido pero indican la necesidad de mantener una categoría probable, para evitar que algunos pacientes sean excluidos prematuramente. Parece recomendable hacer determinaciones repetidas de aFL en pacientes que tienen manifestaciones asociadas al anticuerpo pero niveles bajos

o negativos, particularmente cuando éstos han sido probados durante el tratamiento con dosis altas de esteroides y/o inmunosupresores.

Se encontró que algunas manifestaciones, no incluidas como criterio para SaFL, fueron más frecuentes en pacientes con el síndrome que en aquellos sin él. Estas incluyeron leucopenia, probablemente debida a la neutropenia que ya ha sido descrita en relación a aFL (7,16), vasculitis cutánea, ataques de isquemia cerebral transitoria, los cuales han sido propuestos por otros (17) pero que en el estudio previo de este Departamento no fue posible confirmar (2), debido tal vez a su baja frecuencia. Cuando se comparó a los pacientes con SaFL definido con aquellos sin el síndrome (negativos) se encontró asociación con otros síntomas neurológicos que incluyeron convulsiones, psicosis, y neuropatía periférica. Al aumentar el número de pacientes estudiados de 500 a 667 se encontró una asociación interesante de aFL con peritonitis. Otras manifestaciones poco frecuentes que han sido reportadas en asociación con aFL, particularmente en pacientes con SAFL, incluyen valvulopatía cardíaca, e infartos hemorrágicos de las glándulas suprarrenales (18-21).

Parece ser entonces que las manifestaciones que se asocian con aFL se distribuyen en dos categorías principales: aquellas relacionadas a la posible interacción de aFL con las membranas celulares resultando en trombocitopenia, anemia hemolítica, y/o neutropenia, y aquellas relacionadas a problemas vasculares [tromboflebitis, oclusiones arteriales, pérdida fetal recurrente, la cual parece ser debida a infartos placentarios (22,23), úlceras en piernas, livedo reticularis, y ataques de isquemia cerebral transitoria] que pudieran reflejar un aumento en trombogénesis (24,27) o una

tendencia a enfermedad arterial oclusiva proliferativa (23,28-30). Algunas de las asociaciones neurológicas encontradas en pacientes con aFL pudieran ser debidas a oclusiones vasculares, pero otras pudieran estar reflejando interacción de aFL con fosfolípidos neurales (10). El hecho de que la linfopenia no se asocie con aFL es muy interesante. Esto podría indicar su papel básico en la alteración en la inmunoregulación en LEG, en vez de ser el resultado de ella (31). Es interesante también, el hecho de que en el SAFL no ocurre linfopenia (3,32).

Del estudio de los grupos de manifestaciones que ocurren en pacientes con SaFL definido parecería que las hemocitopenias y los eventos vasculares tienden a coexistir. Una posible excepción sería la asociación de anemia hemolítica y trombocitopenia que serían las únicas dos manifestaciones del SaPL presentes en algunos pacientes. La anemia hemolítica se asocia con mayor fuerza a IgM que la trombocitopenia (7).

La asociación de aFL con peritonitis aséptica pudiera tener un significado diferente. En ratones, las células B CD5+ que producen un autoanticuerpo natural IgM a fosfatidilcolina (FTC) tienden a localizarse principalmente en el peritoneo (33). En un trabajo previo de este Departamento se encontró que los pacientes con SaFL secundario o primario tienen anticuerpos a FTC (34,35), y que en los pacientes con SAFL esto se correlaciona con un aumento en las células B CD5+ (32), y se relaciona con la ocurrencia de anemia hemolítica (35).

Es también de interés, la asociación negativa entre SaFL y lupus cutáneo ya que puede indicar que un subgrupo de pacientes con lupus cutáneo (36,37), el cual

comprende cerca de una tercera parte de los pacientes, pudiera tener una menor predisposición a presentar el anticuerpo y sus manifestaciones relacionadas. La asociación negativa entre SaFL y síndrome nefrótico fue particularmente interesante ya que recientemente se encontró en este Departamento que los niveles de aFL pueden caer con el desarrollo de síndrome nefrótico debido en parte a pérdida del anticuerpo por la orina (Pérez-Vázquez, Cabiedes y Alarcón-Segovia, enviado a publicación).

Con los datos obtenidos en este trabajo y en el previo (2) es posible proponer criterios preliminares para la clasificación del SaFL que incluyen las categorías definida y probable (*Tabla 10*). No necesariamente tienen que ser incluidas todas las manifestaciones que se asocian con aFL, así como no todas las manifestaciones de LEG son incluidas como criterio (6).

Las manifestaciones relacionadas a aFL pueden ocurrir al inicio del LEG y tanto su aparición como el momento en que el síndrome se conforma se distribuyen a lo largo del curso del LEG. Esto parece indicar que el SaFL es una parte integral del LEG, que ocurre quizá con mayor frecuencia en un subgrupo de pacientes con LEG, y no una condición asociada. Sólo dos pacientes tuvieron dos de las manifestaciones clínicas asociadas a aFL antes de tener otras manifestaciones no relacionadas. Dieciséis pacientes reunieron criterios clínicos para el SaFL antes de reunirlos para LEG, pero todos ellos presentaban otras manifestaciones de LEG, anticuerpos antinucleares y/o anti-DNA positivos o elevados, evitando el confundirlos con SAPP. En vista de estas observaciones el término de enfermedad semejante al lupus, usado por algunos autores para describir a los pacientes que no reúnen criterios para la

TABLA 10. Criterios de clasificación para el Síndrome de Antifosfolípido en LEG

Definido:	2 o más de las siguientes manifestaciones clínicas: pérdida fetal recurrente trombosis venosa oclusión arterial úlceras en miembros inferiores livedo reticularis anemia hemolítica trombocitopenia títulos altos de aFL (IgG o IgM > 5 SD)
Probable:	una manifestación clínica y títulos altos de aFL ○ 2 o más manifestaciones clínicas y títulos bajos de aFL (IgG o IgM > 2 ≤ 5 SD)

clasificación de LEG (18), parece poco sustentable.

Hay algunas ventajas al tener criterios de clasificación para enfermedades y síndromes. Estas incluyen la estandarización de pacientes con propósitos de publicación y su uso para la determinación de variables pronósticas y de subgrupos de pacientes. Hay también desventajas que incluyen la posibilidad de excluir algunos casos especiales, el que su aplicabilidad no sea generalizable, el que los médicos tiendan a utilizarlos *verbatim* con propósitos diagnósticos, y que los criterios no puedan tener la suficiente capacidad discriminadora para enfermedades similares. Es importante reconocer estas desventajas para no sobreestimar sus potenciales ventajas.

Estos criterios para la clasificación de SaFL han sido obtenidos con un número adecuado de pacientes. Sin embargo, fueron obtenidos de un sólo centro y por lo tanto pueden estar sesgados de alguna forma no aparente. Por lo tanto, es deseable que los criterios que se proponen sean probados por otros grupos. Mientras tanto, estos criterios deben ser considerados como preliminares.

Estos criterios preliminares para SaFL secundario a LEG también podrían ser utilizados para SAFF, siempre y cuando la duración de la enfermedad y el tiempo de seguimiento sean apropiados, así como sean incluidos criterios de exclusión, para descartar la presencia de otras enfermedades asociadas, potencialmente primarias, principalmente LEG.

REFERENCIAS

1. Hughes GRV, Harris EN, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 13:486-89,1986.
2. Alarcón-Segovia D, Delezé M, Oria CV, Sánchez-Guerrero J, Gómez-Pacheco L, Cabledes J, Fernández L, Ponce de León S. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine* 68:353-65, 1989.
3. Alarcón-Segovia D, Sánchez-Guerrero J. Primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*. 16:482-89,1989.
4. Asherson RA, Khamashta M, Ordi-Ros J, Derksen RHWM, Machin SJ, Barquinero J, Outt HH, Harris EN, Vilardel-Torres M, Hughes GRV. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine* 68:366-75, 1989.
5. Mackworth-Young CG, David J, Loizou S, Walport MJ. Primary antiphospholipid syndrome: features of patients with raised anticardiolipin antibodies and no other disorders. *Ann Rheum Dis* 48:362-67, 1989.
6. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25:1271-77, 1982
7. Delezé M, Alarcón-Segovia D, Oria CV, Sánchez-Guerrero J, Fernández- Domínguez L, Gómez-Pacheco L, Ponce de León S. Hemocytopenia in systemic lupus erythematosus. Relationship to antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 16:928-30,1989.

8. Delezé M, Alarcón-Segovia D, Valdés Macho E, Oria CV. Relationship between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in systemic lupus erythematosus patients and apparently healthy women. *J Rheumatol* 16:768-72, 1989.
9. Drenkard C, Sánchez-Guerrero J, Alarcón-Segovia D. Fall in antiphospholipid antibody at time of thrombosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 16:614-17, 1989.
10. Lavalle C, Pizarro S, Drenkard C, Sánchez-Guerrero J, Alarcón-Segovia D. Transverse myelitis: A manifestation of systemic lupus erythematosus strongly associated with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 17:34-37, 1990.
11. Loizou S, McCrea JD, Rudge AC, Reynolds R, Boyle CC, Harris EN. Measurement of anticardiolipin antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): Standardization and quantization of results. *Clin Exp Immunol* 62:738-45, 1985.
12. Gharavi AE, Harris EN, Asherson RA, Hughes GRV. Anticardiolipin antibodies: Isotype distribution and phospholipid specificity. *Ann Rheum Dis* 46:1-6, 1987.
13. Delezé M, Oria CV, Alarcón-Segovia D. Occurrence of both hemolytic anemia and thrombocytopenic purpura (Evans' syndrome) in systemic lupus erythematosus. Relationship to antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 15:611-15, 1988.
14. Harris EN, Gharavi AE, Patel SP, Hughes GRV. Evaluation of the anticardiolipin antibody test: Report of an international workshop held on april 4, 1986. *Clin Exp Immunol* 68:215-22, 1987.
15. Jones DR, Rushton L. Simultaneous inference in epidemiological studies. *Int J Epidemiol* 11:276-82, 1982.

16. Cervera R, Font J, López-Soto A, Casals F, Pallarés L, Bové A, Ingelmo M, Urbano-Márquez A. Isotype distribution of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus: prospective analysis of a series of 100 patients. *Ann Rheum Dis* 49:109-113, 1990.
17. Pope JM, Canny CLB, Bell DA. Cerebral ischemic events associated with endocarditis, retinal vascular disease, and lupus anticoagulant. *Am J Med* 90:299-309, 1991.
18. Asherson RA, Khamashta MA, Gil A, Vázquez JJ, Chan O, Baguley E, Hughes GRV. Cerebrovascular disease and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus, lupus-like disease, and the primary antiphospholipid syndrome. *Am J Med* 86:391-99, 1989.
19. Ford PM, Ford SE, Lillcrap DP. Association of lupus anticoagulant with severe valvular heart disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 16:597-600, 1988.
20. Levy ER, Ramsey-Goldman R, Kahl LE. Adrenal insufficiency in two women with anticardiolipin antibodies. Cause or effect? *Arthritis Rheum* 33:1842-46, 1990.
21. McCroskey RD, Phillips A, Mott F, Williams EC. Antiphospholipid antibodies and adrenal hemorrhage. *Am J Hematol* 36:6062, 1991.
22. Carreras LO, Defreyn G, Machin SJ, Vermeylen J, Deman R, Spitz B, Van Assche A. Arterial thrombosis, intra-uterine death and "lupus anticoagulant". Detection of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation. *Lancet* 1:244-46, 1981.
23. McCarthy GA, Lister KA, Aitahuler GP, McEver RP. Autoantibodies to phospholipids,

- endothelial cell granule protein, and placental pathology in lupus and normal patients with recurrent fetal loss (Abstract). *Clin Exp Rheumatol* 8:208,1990.
24. Elias M, Eldor A. Thromboembolism in patients with the "lupus like" circulating anticoagulant. *Arch Intern Med* 144:510-15, 1984.
 25. Freysinnet JM, Wiesel ML, Gauchy J, Boneau B, Casenave JP. An IgM lupus anticoagulant that neutralizes the enhancing effects of phospholipid on purified thrombomodulin activity. A mechanism for thrombosis. *Thromb Haemostas* 55:309-13, 1986.
 26. Ingram SB, Goodnight SH, Bennett RM. An unusual syndrome of devastating noninflammatory vasculopathy associated with anticardiolipin antibodies. Report of two cases. *Arthritis Rheum* 30:1167-72, 1987.
 27. Ruiz-Arguelles GJ, Ruiz-Arguelles A, Alarcón-Segovia D, Drenkard C, Villa A, Cabiedes J, Presno-Bernal M, Delezé M, Ortiz-López R, Vázquez-Prado J. Natural anticoagulants in systemic lupus erythematosus. Deficiency of protein S bound to C4bp associates with recent history of venous thromboses, antiphospholipid antibodies, and the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* (In press) 1991.
 28. Alarcón-Segovia D, Cardiel MH, Reyes E. Antiphospholipid arterial vasculopathy. *J Rheumatol* 16:762-767, 1989.
 29. Alegre VA, Gastineau DA, Winkelmann RK. Skin lesions associated with circulating lupus anticoagulant. *Br J Dermatol* 120:419-29, 1989.
 30. Reyes E, Alarcón-Segovia D. Leg ulcers in the primary antiphospholipid syndrome. Report of a case with a peculiar proliferative small vessel vasculopathy. *Clin Exp*

Rheumatol 9:63-6, 1991.

31. Rivero SJ, Díaz-Jouanen E, Alarcón-Segovia D. Lymphopenia in systemic lupus erythematosus. Clinical, diagnostic and prognostic significance. *Arthritis Rheum* 21: 295-305, 1978.
32. Velasquillo C, Alcocer-Varela J, Alarcón-Segovia D, Cabiedes J, Sánchez-Guerrero J. Some patients with primary antiphospholipid syndrome have increased circulating CD5+B cells that correlate with serum levels of IgM antiphospholipid antibodies. *Clin Exp Rheumatol* (In press).
33. Mercolino TJ, Arnold LW, Hawkins LA, Haughton G. Normal mouse peritoneum contains a large population of Ly-1+ (CD5)B cells that recognize phosphatidylcholine. Relationship to cells that secrete hemolytic antibody specific for autologous erythrocytes. *J Exp Med* 168:687-98, 1988.
34. Cabral AR, Cabiedes J, Alarcón-Segovia D. Hemolytic anemia(HA) in systemic lupus erythematosus(SLE) associates strongly with IgM anti-phosphatidylcholine antibodies (aPTC). (abstr). *Clin Exp Rheumatol* 8:212,1990.
35. Cabral AR, Cabiedes J, Alarcón-Segovia D. Hemolytic anemia related to an IgM autoantibody to phosphatidylcholine that binds in vitro to stored and to bromelain-treated human erythrocytes. *J Autoimmun* 3:773-87, 1990.
36. Alarcón-Segovia D, Díaz-Jouanen E. Lupus subsets. Relationship to genetic and environmental factors. *Sem Arthritis Rheum* 10:18-24, 1980.
37. Fries JF, Holman HR. Systemic lupus erythematosus. A clinical analysis. W.S. Saunders, Philadelphia, 1975, p.15.