**Supervivencia de pacientes con síndrome antifosfolípidos**

**Survival of patients with antiphospholipid syndrome**

Marta Pérez de Alejo Rodríguez 1<https://orcid.org/0000-0002-9159-2042>

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

 Lissette Ruíz Jorge3 <https://orcid.org/>0000-0002-2697-3500

Jorge Manuel Pérez Milián 4\* <https://orcid.org/>0000-0001-5681-3885

1Universidad de Ciencias Médicas, Hospital Arnaldo Milián Castro, Villa Clara, Cuba.

2Universidad de Ciencias Médicas Villa Clara, Cuba.

3Universidad de Ciencias Médicas,, Hospital Arnaldo Milián Castro Villa Clara, Cuba.

4Hospital Militar “Comandante Manuel Fajardo Rivero”. Villa Clara, Cuba.

\*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: jorgempm@infomed.sld.cu

**RESUMEN**

**Introducción**: Los pacientes con síndrome antifosfolípidos desarrollan morbilidad y mortalidad significativas a pesar del tratamiento actual. Es imperativo identificar factores pronósticos y medidas terapéuticas para prevenir estas complicaciones.

**Objetivo:** determinar los factores relevantes en la predicción de la supervivencia en los pacientes con síndrome antifosfolípidos.

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

**Resultados:** de los 128 pacientes estudiados, 118 fueron femeninos y 10 masculinos. 111 de piel blanca y 17 no blancos. La supervivencia global fue de 67,1 % con una media de 13,37 años. Las variables más relevantes que aportaron a la mortalidad en relación con menor supervivencia fueron: leucopenia, linfopenia, color de la piel no blanca, y el no uso de aspirina, con medias de supervivencia de 8,83; 8,17; 10,72; 12,10 años, respectivamente.

**Conclusiones:** la identificación temprana de los factores pronósticos de supervivencia permitirá implementar estrategias oportunas e individualizadas en pacientes con síndrome antifosfolípidos.

**Palabras claves**: síndrome antifosfolípidos; supervivencia; factores pronósticos; mortalidad

**ABSTRACT**

Introduction: Patients with antiphospholipid syndrome develop significant morbidity and mortality despite current treatment. It is imperative to identify prognostic factors and therapeutic measures to prevent these complications.

Objective: to determine the relevant factors in the prediction of survival in patients with antiphospholipid syndrome.

Methods: an analytical longitudinal study of a cohort of patients with antiphospholipid syndrome, diagnosed according to the Sapporo/Sydney criteria, followed in the Systemic Autoimmune Diseases clinic of the Arnaldo Milián Castro Hospital, during the period from 2000 to 2015, was carried out. studied independent demographic and clinical variables. In each patient, the survival time was determined in relation to the event of death. The Kaplan Meier method was applied to calculate overall survival and to determine the predictive variables of mortality. According to the study of interstratum comparison statisticians (Log-Rank), statistical significance was demonstrated with the Chi-square test for homogeneity.

Results: Of the 128 patients studied, 118 were female and 10 male. 111 white and 17 non-white. Overall survival was 67.1% with a mean of 13.37 years. The most relevant variables that contributed to mortality in relation to lower survival were: leukopenia, lymphopenia, skin color other than white, and non-use of aspirin, with survival means of 8.83; 8.17; 10.72; 12.10 years, respectively.

Conclusions: Early identification of prognostic factors for survival will allow timely and individualized strategies to be implemented in patients with antiphospholipid syndrome.

Keywords: antiphospholipid syndrome; survival; prognostic factors; mortality

## INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípidos (SAF) se reconoce como una enfermedad autoinmune sistémica y causa mayor de trombofilia adquirida. Fue descrito por primera vez por Hughes en 1983. Los síntomas clínicos comprenden la trombosis vascular, que puede afectar cualquier lecho vascular, incluidos los vasos venosos, microvasculares y arteriales, y un conjunto de morbilidades del embarazo que incluyen abortos espontáneos tempranos y tardíos, muerte fetal y preeclampsia, asociados a la presencia persistente de anticuerpos antifosfolípido (anticardiolipina (aCL), anticoagulante lúpico(LA) y anticuerpo anti‑β2glycoprotein‑1 (aβ2GPI)). ([1](#_ENREF_1),2)

Cuando el SAF se presenta sin evidencia clínica ni de laboratorio de otra enfermedad sistémica, es definido como primario (SAFP). Se plantea un secundario (SAFS) cuando existe otra comorbilidad presente, la más comúnmente asociada es el lupus eritematoso sistémico (LES). ([3](#_ENREF_1),4)

Pueden existir pacientes con anticuerpos antifosfolípidos (aFL), sin hallazgos de trombosis, ni accidentes obstétricos, pero con manifestaciones clínicas llamadas extra criterio, dentro de las cuales están (la trombocitopenia, la anemia hemolítica autoinmune, el livedo reticularis, la demencia y las convulsiones, entre otras) o puede aparecer una forma grave, caracterizada por fallo múltiple de órganos debido a microtrombosis, que es llamado síndrome antifosfolípidos catastrófico (SAFC). ([4](#_ENREF_2))

Estudios realizados en diferentes países en pacientes con SAF han presentado datos variables de mortalidad según el tipo de población estudiada y la duración del seguimiento. (5,6,7) Un estudio reciente sobre la epidemiología del SAF en la población general reporta una incidencia estimada entre 1 a 2 casos por 100000 habitantes, una prevalencia entre 40 a 50 casos por 100000 habitantes y la mortalidad de 50 a 80% por encima de la mortalidad en la población general.(8)

*Cervera* y otros (9) en un estudio prospectivo de 1000 pacientes con SAF observa una supervivencia de 90,7% a los 10 años y encuentra como principales causas de muerte la trombosis severa y las infecciones a pesar del tratamiento, en personas jóvenes afectadas por esta enfermedad.

Su prevalencia basada en estudios epidemiológicos en Cuba, de *Reyes* y otros(10) , queda establecida en 0,06 %. Además se reporta más frecuente en la etapa fértil y reproductiva de la vida y su relación mujeres y hombres es 5 a 1, al particularizar en las mujeres embarazadas con criterios diagnósticos de Sapporo para SAF, informaron una prevalencia del 17,5 % y una edad promedio de 27 años.

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

# MÉTODOS

Se realizó un estudio longitudinal analítico de una cohorte de pacientes que cumplieron los criterios de *Sapporo*1999/ *Sydney* 2006 ([11](#_ENREF_7))para el diagnóstico de SAF, los cuales presentaron al menos una trombosis arterial o venosa y/o un accidente obstétrico en presencia del AL o el anticuerpo ACL positivo, repetido positivo con diferencia de 12 semanas al menos entre uno y otro( siempre realizados por el mismo técnico para evitar sesgos). Estos pacientes fueron seguidos en la consulta en el Hospital Arnaldo Milián Castro; en el período comprendido entre enero de 2000 y enero de 2015.

El universo estuvo constituido por todos los pacientes que asistieron a la consulta de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital Arnaldo Milián Castro, Villa Clara, Cuba, en el período de estudio (N=232). La muestra quedó conformada por todos los pacientes diagnosticados con SAF (n=128), los cuales fueron seguidos de forma sistemática en consulta hasta el final del período de estudio, a los cuales se le aplicó los protocolos de tratamiento establecidos en cada caso de acuerdo a la presencia de manifestaciones trombóticas, obstétricas o ambas.

Se realizó la revisión exhaustiva de las historias clínicas (fuente secundaria) de los pacientes. Para facilitar el proceso de recolección de la información se elaboró una planilla de recolección de datos. Las variables del estudio se clasificaron en demográficas (edad de inicio de los síntoma, sexo y color de la piel), las clínicas fueron: síntoma inicial (que incluyó cualquier manifestación con criterio; trombótico, obstétrico o clínica sin criterio), presencia o no de LES, criterios clínicos de SAF( trombosis arterial, trombosis venosa y accidentes obstétricos), manifestaciones clínicas sin criterio SAF( livedo reticularis, trombocitopenia, anemia hemolítica autoinmune, úlceras en las extremidades, alteraciones de las válvulas cardíacas, Raynaud), variables de laboratorio( ANA, Anti DNA, serología baja reactiva, C3 y C4 bajos, prueba de Coombs), las variables de tratamiento(uso o no de aspirina, uso de warfarina, empleo de esteroides y de hidroxicloroquina/ cloroquina) y la variable dependiente (fallecido o no), con la variable temporal: tiempo de supervivencia ( definido como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el fallecimiento por una causa imputable a esta enfermedad o sus complicaciones).

Análisis estadístico:

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

Aspectos Éticos

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

## RESULTADOS

Del total de 128 pacientes con SAF en este estudio, 120 tenían además diagnóstico de LES, para el 93,75%.

La tabla 1 muestra que la edad de los pacientes presentó un mínimo de 22 y un máximo de 70 años, con una media de 43,6 y una desviación típica de 9,1. La mediana de la edad fue de 45 años con un intervalo intercuartílico de 38-49,5. Predominó el sexo femenino con 118 pacientes para el 92,19%. El color de la piel blanca fue el más frecuente en esta cohorte con 111 (86,72%).

|  |
| --- |
| **Tabla 1** Caracterización demográfica de los pacientes con SAF  |
| Variables | Valores |
| **Edad (años)** |  |
| No. | 128 |
| Mínimo | 22 |
| Máximo | 70 |
| Media | 43,6 |
| Desviación típica | 9,1 |
| Mediana | 45,0 |
| Intervalo intercuartílico | 38-49,5 |
| Significación (pa) | 0,002 |
| **Sexo** |  |
| Femenino |  |
| No. | 118 |
| % | 92,19 |
| Masculino |  |
| No. | 10 |
| % | 7,81 |
| **Color de la piel** |  |
| Blanca |  |
| No. | 111 |
| % | 86,72 |
| No blanca |  |
| No. | 17 |
| % | 13,28 |

 a  Prueba de Kolmogorov-Smirnov

En la tabla 2 se refleja que el síntoma inicial más importante fue el aborto con 39 (30,47 %), seguido de la trombosis venosa profunda (TVP) 32 (25 %) y del livedo reticularis con 12 pacientes para el 9,38%.

|  |
| --- |
| **Tabla 2** Distribución de los pacientes con SAF según el síntoma inicial |
| Síntoma inicial | No. | % |
| Aborto | 39 | 30,47 |
| Trombosis venosa profunda | 32 | 25,00 |
| Livedo reticularis | 12 | 9,38 |
| Muerte fetal | 11 | 8,59 |
| Infarto cerebral | 9 | 7,03 |
| TEP | 4 | 3,13 |
| Trombocitopenia | 4 | 3,13 |
| IMA | 3 | 2,34 |
| ATI | 2 | 1,56 |
| Eclampsia | 2 | 1,56 |
| Migraña | 2 | 1,56 |
| Trombosis arterial | 2 | 1,56 |
| Úlcera en las extremidades | 2 | 1,56 |
| Anemia hemolítica autoinmune | 1 | 0,78 |
| Gangrena digital | 1 | 0,78 |
| Preclampsia | 1 | 0,78 |
| Trombosis venosa superficial | 1 | 0,78 |
| Total | 128 | 100,0 |
|  |

La frecuencia de eventos trombóticos, obstétricos o mixtos se evidencia en la tabla 3, donde 89 (69,53 %) pacientes tuvieron al menos un evento trombótico. Los venosos fueron los más comunes con 68 pacientes y el 53,13 %; en segundo lugar los eventos arteriales 42 (32,81 %). La mitad de los pacientes tuvieron un evento obstétrico, dentro de estos predominaron los abortos espontáneos de 10 semanas o más 33 (27,97 %) seguidos de la muerte fetal con 28 (21,88 %). Se señala además que 25 (19,53 presentaron a la vez eventos trombóticos y obstétricos.

|  |
| --- |
| **Tabla 3** **Distribución de pacientes según evento trombótico, obstétrico o mixto** |
| Eventos | No. | % |
| **Trombótico**a | 89 | 69,53 |
| Venosos | 68 | 53,13 |
| Recurrente | 28 | 21,88 |
| No recurrente | 40 | 31,25 |
| Arteriales | 42 | 32,81 |
| Recurrente | 11 | 8,59 |
| No recurrente | 31 | 24,22 |
| **Obstétrico**b | 64 | 50,00 |
| Abortos espontáneos de 10 semanas o más  | 33 | 25,78 |
| Muerte fetal | 28 | 21,88 |
| Abortos espontáneos de menos de 10 semanas (3 o más) | 13 | 10,16 |
| Preclampsia | 12 | 9,38 |
| Parto pretérmino | 7 | 5,47 |
| Retardo en el crecimiento intrauterino | 4 | 3,13 |
| Eclampsia | 2 | 1,56 |
| **Mixto** (**Trombótico y obstétrico**) | 25 | 19,53 |
| a Trombosis Venosa, arterial o ambas |
| b Presencia de al menos un evento obstétrico.  |

**Tabla 4. Supervivencia global en pacientes con SAF en relación al evento muerte**

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

En la cohorte estudiada hubo un total de 19 fallecidos en este periodo, con un 67,1% de supervivencia y una media de 13,37 años. (Tabla 4)

En la tabla 5 se muestra el análisis de las variables demográficas y clínicas por subgrupos comparativos en relación con el evento muerte; según el estudio de supervivencia de los estadígrafos de comparación interestratos (Log-Rank); dentro de las variables clínicas; la leucopenia y linfopenia fueron las más significativas con (p= 0,000) y (p=0,009) respectivamente en segundo lugar el color de la piel no blanca X2: 6,902 con p: 0,009. La nefropatía X2: 5,475 con p: 0,019. Las alteraciones de las válvulas cardíacas X2: 4,444 (P: 0,035), las úlceras en las extremidades X2: 4,231 (p: 0,040), dentro de las manifestaciones extra criterio también se relacionaron con el evento muerte y con menor sobrevida, así como la serología falsa positiva.

|  |
| --- |
| **Tabla 5** Características de las variables que tienen aporte al evento muerte |
| **Variables** | **Estratosa** | **Estadígrafos** |
| Casos en el estrato | Falle-cidos | % super-vivencia | Media desupervivencia |
| **Color la piel**(p=0,009) | No blanca | 17 | 6 | 46,1 | 10,72 |
| Blanca | 111 | 13 | 69,6 | 13,77 |
| **Trombosis venosa**(p=0,031) | Sí | 68 | 14 | 43,8 | 12,75 |
| No | 60 | 5 | 89,2 | 14,01 |
| **Alteraciones de válvulas cardíacas**(p=0,035) | Sí | 25 | 7 | 40,2 | 12,10 |
| No | 103 | 12 | 79,0 | 13,67 |
| **Úlcera en las extremidades** (p=0,040) | Sí | 25 | 8 | 79,1 | 12,26 |
| No | 103 | 11 | 43,9 | 13,68 |
| **Nefropatía**(p=0,019) | Sí | 34 | 11 | 56,7 | 12,23 |
| No | 94 | 8 | 72,0 | 13,98 |
| **Leucopenia**(p=0,000) | Sí | 9 | 5 | 27,8 | 8,83 |
| No | 119 | 14 | 71,5 | 13,74 |
| **Linfopenia**(p=0,001) | Sí | 6 | 4 | 33,3 | 8,17 |
| No | 122 | 15 | 70,8 | 13,66 |
| **No uso de Aspirina**(p=0,012) | Sí | 61 | 15 | 52,6 | 12,52 |
| No | 67 | 4 | 85,7 | 14,23 |
| **Serología falsa positiva**(p=0,370) | Sí | 14 | 4 | 67,5 | 11,88 |
| No | 114 | 15 | 63,5 | 13,55 |
|  |
| a Subgrupos de comparación  |

## DISCUSIÓN

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

Estos resultados no coinciden completamente con *Duarte* (5) y otros que encuentra en un estudio epidemiológico en pacientes con SAF solo un 18 % de pacientes con LES, en un seguimiento de 15 años, con 55 % de mujeres y una edad media de 54,2 años, aunque coincide con el presente estudio en el predominio de las pacientes de la raza blanca donde encontró un 97 %. Estos resultados pudieran explicarse porque el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con SAF se realizó en el contexto de una consulta de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas a donde vinieron remitidas la mayor parte de las pacientes para ser investigadas por sospecha de lupus.

En este estudio, el síntoma inicial más común fue el aborto, seguido de la TVP y el livedo reticularis, lo cual no coincide con *Medina* y otros(12) que en una cohorte de 37 pacientes seguida por 15 años, la TVP fue la más frecuentemente encontrada, seguida del tromboembolismo pulmonar y el infarto cerebral.

*Guédon* y otros (7)  en un estudio multicéntrico de 179 pacientes franceses con SAFP, encuentra resultados similares al describir el 24 % de la muestra con al menos una manifestación extra criterio o no criterio del SAF; dentro de ellas el livedo reticularis en 18,6 % de la muestra.

El infarto cerebral fue la trombosis arterial más relevante, lo cual coincide con *Jatuworapruk* y otros (8) e *Iseki* y otros( 13) los cuales muestran en sus resultados un 33 % y 69,2 % respectivamente.

La supervivencia en esta investigación fue menor a la que reporta *Reátegui* (14) y otros de un 93,8 % con un número de muertes inferior, a pesar que su estudio es solo de 10 años, pero a diferencia predominan los pacientes con SAFP, donde la mortalidad puede ser más temprana no siendo así en este estudio donde la media de supervivencia fue de 13,37 años fundamentalmente en pacientes con SAFS.

Otras investigaciones donde se compara el daño en pacientes con SAFP y SAFS, al LES, encuentran que en el primero, el daño aparece tempranamente, mientras que en el segundo está asociado al daño a largo plazo y la demora en el diagnostico se relaciona con mayor daño. (14,15)

 *Gavris* y otros(1) , al igual que *Ulugad* y otros(15) plantean que con el avance de la edad, el paciente con SAF desarrolla otros factores de riesgo de trombosis, los cuales incluyen hipertensión y dislipemias entre otros.

*Estévez* y otros (16)  en otra cohorte cubana de pacientes con LES, no encuentra significativa relación entre el sexo, la edad, la ocupación, nivel escolar, ni el color de la piel con la presencia de daño.

La trombosis venosa profunda, en este estudio fue una de las variables independientes más relevantes relacionadas con el evento muerte y la menor supervivencia. Estos resultados son similares a los que reporta *Medina* y otros(12) , que reportan un 71, 6 % de trombosis venosa en su muestra relacionado con daño de órgano. *Knight* y otros(17)  , en un trabajo reciente encuentra que el SAF más allá de la trombosis aguda puede desarrollar una vasculopatía oclusiva como consecuencia de la proliferación e infiltración celular que se expande a la íntima y lleva al daño de órgano.

Los informes actuales plantean que la formación de los complejos inmunes de (aβ2GPI)/aFL pueden depositarse y dañar la superficie valvular, predisponiendo a la disfunción hemodinámica y los eventos tromboembólicos. (18,19)

 Otra investigación afirma que se ha observado en las válvulas cardiacas depósitos de inmunoglobulinas que incluyen anticuerpos aCL y componentes de complemento, lo que sugiere que el proceso inflamatorio es iniciado por el depósito de anticuerpos antifosfolípidos. (20)

En la presente investigación se constató que la presencia de úlceras cutáneas en las extremidades se asoció a la mayor probabilidad de fallecer. Estas lesiones son observadas en el 5,5 % de los 1000 pacientes europeos estudiados por *Cervera* y otros*(9) ,* de ellosel 3,9 % como manifestación inicial del SAP.

Un estudio encuentra relación entre el livedo, la gangrena, las úlceras y las lesiones digitales pseudovasculíticas con el TEP en el SAFP. (21) Estas úlceras cutáneas pueden ocurrir debido a varias etiologías incluyendo la vasculopatía relacionada con el SAF, secundaria a trombosis previa o al tratamiento con warfarina. (22)

La nefropatía fue un clasificador importante relacionado con la muerte en esta investigación. En la mayoría de los pacientes con SAFS a LES resulta difícil discernir si la afectación renal es atribuible al daño provocado por la actividad lúpica o resultado de los aFL, en esta serie el compromiso renal constituye un factor pronóstico de mortalidad de gran relevancia, coincidiendo estos resultados con los reportado por *Guibert.* (23)

La afectación renal en el SAFpuede estar dada por trombosis o estenosis de la arteria renal, trombosis venosa, pérdida del injerto renal o por trombosis después del trasplante y microangiopatía trombótica por SAF. Todavía no está claro si los aFL están implicados o si este daño es causado principalmente por procesos trombóticos o inflamatorios. (24) El anticuerpo anticardiolipina y el anticoagulante lúpico son los más importantes en la nefropatía por SAF (25) En este trabajo el compromiso renal estuvo relacionado con las trombosis arteriales por lo que pudiera, la nefropatía por SAF, jugar un papel importante.

En una cohorte de pacientes con LES se reporta que la nefropatía por SAF está presenta en 14 % de todas las biopsia renales, entre los pacientes con LES y daño renal y en la mitad, 7 %, la nefropatía por SAF ocurre junto con la nefritis lúpica, pero en el otro 7 % la nefropatía por SAF aparece aislada. (26)

La leucopenia y linfopenia en el presente estudio representó un factor predictor de mortalidad. Esto coincide con un estudio en pacientes con LES (21).Esto se explica en opinión de los autores, por el aumento de la actividad del lupus que ensombrece el pronóstico y favorece las complicaciones infecciosas.

En esta serie se evidenció asociación estadísticamente significativa entre el no uso de aspirina con el evento muerte, a diferencia de los resultados de *Cervera* y otros(9) que no reportan asociación entre ninguno de los tratamientos farmacológicos y la mortalidad.

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

Un estudio reporta que aquellos pacientes con serología falsa positiva muestran baja actividad del LES, pero más alto riesgo de trombosis y esto se asocia de forma independiente con la presencia del anticuerpo aCL. (26)

A juicio de los autores este resultado es muy importante, dado que en el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes no se contó con disponibilidad para la determinación de anticuerpo aCL de forma estable durante todo el período de estudio; y sin intentar sustituir el valor diagnóstico de esta investigación; se puede interpretar la falsa positividad para la serología VDRL como un indicador de la presencia de anticuerpo aCL en los pacientes que la presentaron. Después de este análisis, los autores de la investigación atribuyen la elevada mortalidad de estos pacientes a la posibilidad de que el daño esté provocado por la positividad de dos anticuerpos antifosfolípidos(AL y aCL).

Saber identificar los factores pronósticos de mortalidad de una enfermedad es una de las habilidades que refleja la competencia profesional del médico y es a la vez altamente apreciada por pacientes y familiares. Se les atribuye a los médicos de familia un papel importante en la identificación de pacientes con SAF.

Esta investigación tuvo como limitaciones, que trata de un estudio unicéntrico, de cohortes históricas con los sesgos que se pueden derivar, y que no se realizó la determinación de anticuerpo anti-beta 2 glicoproteína I, por no contar con disponibilidad del mismo. Para el diagnóstico de los pacientes con SAF se realizaron los anticuerpos aCL y/o AL, el primero no estuvo siempre disponible, por lo que en ningún caso se realizó el examen para identificar los tres anticuerpos antifosfolípidos al unísono.

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

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gavriș CM, Nedelcu LD, Pascu AM. Thrombotic risk in antiphospholipidic syndrome: From hypothesis to current evidence (Review). Experimental and Therap Med 2021 [acceso:21 /02/2022];21(3):287: [aprox. 6 p.]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7851644/
2. Uludag G, Onghanseng N, Tran AN, Hassan M, Sohail Halim M, Sepah YJ, et al. Current concepts in the diagnosis and management of antiphospholipid syndrome and ocular manifestations. J Ophthalmic Inflamm Infect. 2021 [acceso:14/02/2022]; 11(1):11. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8032459/
3. Jiang H, Wang CH, Jiang N, Li J, Wu CY, Wang Q, Li MT, Tian XP, Zhao JL, Zhao Y, et al. Clinical characteristics and prognosis of patients with isolated thrombotic vs. obstetric antiphospholipid syndrome: a prospective cohort study. Arthritis Res Ther. 2021 [acceso:10 /03/2022citado 21 enero 2022];23(1):138. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8105941/
4. Hernández Valverde A, Arias Vargas R, Miranda Vargas L. Diagnóstico y manejo del síndrome antifosfolípido catastrófico. Rev.méd.sinerg. 2020 [acceso 24/7/ 2022];5(3):e394. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/394/755>
5. Duarte-Garcia A, Pham MM, Crowson CS, Amin S, Moder KG, Pruthi RK, et al. The Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome: A Population-Based Study. Arthritis Rheumatol. 2019[acceso:01/04/2022]; 71(9):1545-52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6717037/>
6. Dabit JY, Valenzuela-Almada MO, Vallejo-Ramos S, Duarte-García A. Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome in the General Population. Curr Rheumatol Rep. 2022 [acceso:02 /06/2022];23(12):85. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8727975/
7. Guédon AF, Catano J, Ricard L, Laurent C, de Moreuil C, Urbanski G, et al.Non-criteria manifestations in primary antiphospholipid syndrome: a French multicenter retrospective cohort study. Arthritis Research & Therapy. 2022[acceso:01/04/2022]; 24(1):1-8. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13075-022-02726-9>
8. Jatuworapruk K, Bhoopat L, Hanvivadhanakul P. Clinical and immunological characteristics of antiphospholipid syndrome in an Asian population: a retrospective study. Asian Pac J Allergy Immunol. 2019[acceso:01/04/2022]; 37(3):171-8. Disponible en: <https://apjai-journal.org/wp-content/uploads/2019/09/7.pdf>
9. 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. Annals of the rheumatic diseases. 2015 [acceso:02 /06/2022]; 74(6):1011-1018.Disponible en: <http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/119677/1/663784.pdf>
10. Reyes Llerena GA, Álvarez Villanueva RR, Vasallo PrietoI R. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en Obstetricia en una serie de casos en Cuba. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2016 [acceso:02/02/2022];42(3): [aprox. 7p.]. Disponible en: <http://revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/77/75>
11. 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) 2006 [acceso:01/04/2022]; 4(2):295-306. Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x>

1. Medina G, Cime Ake EA, Vera-Lastra O, Saavedra MA, Cruz-Dominguez MDP, Amigo MC, et al. Damage index for antiphospholipid syndrome during long term follow-up: Correlation between organ damage accrual and quality of life. Lupus. 2021;30(1):96-102. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0961203320970651>
2. Iseki T, Yamashita Y, Ueno Y, Hira K, Miyamoto N, Yamashiro K. Cerebral artery dissection secondary to antiphospholipid syndrome: a report of two cases and a literature review. Lupus.2021 [acceso:01/04/2022]; 30(1):118-124. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0961203320960821>
3. Reátegui-Sokolova, C., Ugarte-Gil, M. F., Harvey, G. B., Wojdyla, D, Pons-Estel GJ, Quintana R, Silva AC. Predictors of renal damage in systemic lupus erythematous patients: data from a multiethnic, multinational Latin American lupus cohort (GLADEL). *RMD Open*. 2020[acceso:01/07/2022]; *6*(3) : [aprox. 7p.]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7859505/
4. 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[acceso:01/07/2022]; 31(4): 433-442.Disponible en: <https://www.researchgate.net/profile/Murat-Bektas-2/publication/358627132_Description_of_damage_in_different_clusters_of_patients_with_antiphospholipid_syndrome/links/620d560f6c472329dcebdb2f/Description-of-damage-in-different-clusters-of-patients-with-antiphospholipid-syndrome.pdf>
5. Estévez del Toro M, Chico Capote A, Jiménez Paneque R, Marin Gil JM, Castell Pérez C, Kokuina E. Supervivencia en pacientes cubanos con lupus eritematoso sistémico: influencia de las características iniciales de la enfermedad. Rev cubana med . 2008  [acceso:21/07/2022] ;  47( 3 ) :[aprox. 8 p.].Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232008000300003&lng=es>
6. Knight JS, Kanthi Y. Mechanisms of immunothrombosis and vasculopathy in antiphospholipid syndrome. Seminars in immunopathology 2022 [acceso:24/06/2022].1-16 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8816310/>
7. Ruiz D, Oates JC , Kamen DL. Anti-phospholipid Antibodies and Heart Valve Disease in Systemic Lupus Erythematosus. Am J Med Sci 2018 [acceso:21/02/2022]; 355(3):293-8. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5863618/
8. Kolitz T, Shiber S, Sharabi I, Winder A, Zandman-Goddard G. Cardiac Manifestations of Antiphospholipid Syndrome With Focus on Its Primary Form. Front Immunol. 2019[acceso:21 /02/2022];10:941-956. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.00941/full>
9. Matus-Mayorga R, Barrera-Vargas A, Rull-Gabayet M, Aguirre-Aguilar E, Valdez-López M, Espinoza-Lira F, et al. Risk factors for ischemic antiphospholipid syndrome: a case-control study. Clinical Neurology and Neurosurgery. 2021 [acceso: 22/04/2022]; *202*: 106492.4. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0303846721000196>
10. Bermúdez Marrero WM, Vizcaino Luna Y, Fusté Jiménez C, Bermúdez Marrero WA, González Otero ZA, Hernández García M. Lupus Eritematoso Sistémico. 10 años de seguimiento. Rev Cuba Reumatol . 2019  [acceso: 01/07/2022];  21(2): e87. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962019000200005&lng=es>
11. Kontic M, Stojanovich L, Mijailovic-Ivkovic M, Velinovic M, Srnka J, Zdravkovic M. Are the cutaneous manifestations in patients with primary antiphospholipid syndrome a marker for predicting lung manifestations? Clin Exp Rheumatol 2018 [acceso:30/03/2022];36(1):56-61. Disponible en: https://www.clinexprheumatol.org/pubmed/find-pii.asp?pii=28770705&pii=28770705
12. Guibert Toledano ZM. Actividad lúpica y daño acumulado en una cohorte de pacientes cubanos con lupus eritematoso sistémico (LES) [tesis]. La Habana: Hospital Clínico Quirúrgico 10 de Octubre; 2009 [Internet]. [acceso:10/06/2022]. Disponible en: <http://tesis.repo.sld.cu/126/1/Zoila_Marlene_Guibertoledano.pdf>
13. Pires da Rosa G EG, Cervera R. Non criteria manifestations of antiphosfholipid syndrome: An overwiew. Span J Med 2021 [acceso:31/03/2022];1(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en:

https://www.researchgate.net/profile/Gilberto-Rosa-2/publication/350384293\_Non-criteria\_Manifestations\_of\_Antiphospholipid\_Syndrome\_An\_Overview/links/606de45e92851c8a7baf1c16/Non-criteria-Manifestations-of-Antiphospholipid-Syndrome-An-Overview.pdf

1. Tektonidou MG. Antiphospholipid Syndrome Nephropathy: From Pathogenesis to Treatment. Front Immunol 2018 [acceso:30/03/2022];9:1181. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5990608/>
2. García Bello E; Torres de Taboada E. Manifestaciones hematológicas en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico. Rev Nac (Itauguá) 2019 [acceso:12/04/2022];11(1):5-16. Disponible en: scielo.iics.una.py/pdf/hn/v11n1/2072-8174-hn-11-01-5.pdf