

El síndrome del cisne negro. ¿Qué nos depara el futuro?

Antonio Iglesias · Bogotá, D. C.

Nigel Harris en 1983 al describir la técnica del radioinmunoensayo para detectar los anticuerpos anticardiolipina en el laboratorio del gran maestro del conocimiento clínico, Graham Hughes en el hospital *Saint Thomas* de Londres, no vislumbraba el futuro, al comenzar a abrir la Caja de Pandora de una serie de manifestaciones clínicas asociadas a los anticuerpos anticardiolipina (aCL) (1-3). En ese año Hughes, en el *Prosser-White Oration* en la Sociedad Británica de Dermatología, describe algunas manifestaciones clínicas como la trombosis, los abortos, la trombocitopenia, los accidentes cerebrovasculares, la livedo reticularis y el fenómeno de Raynaud, frecuentemente asociadas con este anticuerpo (4). Posteriormente el grupo de México que dirige el profesor Donato Alarcón - Segovia y sus colaboradores, en conjunción con Gharavi, Ron Ascherson, Helen Englert, Charles Mackworth-Young, Sozos Loizou y Munther Khamashta, describen una serie de manifestaciones clínicas relacionadas con la trombosis arterial y venosa que puede comprometer cualquier órgano o tejido. Esta heterogeneidad clínica llevó a Nigel Harris en 1987 a denominar el síndrome antifosfolípídico o de Hughes como el síndrome del cisne negro, de acuerdo al personaje creado por Piotr Ilich Chaikovski en el Lago de los Cisnes (1-7). Un año después Ron Ascherson del grupo de Graham Hughes y Donato Alarcón-Segovia describen el síndrome antifosfolípido primario. Se describió luego el síndrome antifosfolípido -cofactor, al descubrirse la asociación de algunos cofactores como la β 2-glicoproteína 1, que al unirse a la cardiolipina puede explicar ciertos mecanismos relacionados con la trombosis (8-9).

Una de las dificultades que tiene el síndrome del cisne negro es la asociación con trombosis en algunos tejidos y órganos no sospechados, por ello el interés de los diferentes investigadores desde que en 1984 se realizó en Londres la Primera Conferencia Internacional sobre este síndrome para explicar los mecanismos de la trombosis, que aun a pesar de los avances, siguen planteando muchos interrogantes tal como se evidenció en la última conferencia en Tours en el año 2000 (1, 2). Un interés de los diferentes grupos de investigación es tratar de buscar una asociación estadística de los isotipos de los diferentes aCL y su relación con trombosis arterial o venosa. Algunos estudios relacionados demuestran que niveles mayores de 40U de aCL-IgG pueden asociarse con trombosis arterial a nivel del sistema

nervioso central y coronario, pero la demostración utilizando un método estadístico para lograr determinar qué nivel sérico del aCL está relacionado con la trombosis, no se ha logrado establecer objetivamente. Por ello Martínez y cols en uno de los artículos de este número de la revista, utilizando un modelo matemático como la técnica de los conglomerados, logran acercarse más a la búsqueda de un título del aCL y la asociación con trombosis. En una publicación previa en *Acta Médica Colombiana*, Iglesias y cols demostraron mediante un análisis discriminante entre los isotipos asociados a trombosis, que el único plausible fue el aCL - IgG.

El análisis de conglomerados (AC) es el nombre dado a un grupo de técnicas multivariadas cuyo propósito primario es agrupar pacientes con base en las características que poseen. Cada paciente es considerado como un punto en un espacio euclidiano de p dimensiones, una dimensión por cada variable escogida para caracterizar a los pacientes. Con base en el número de variables relevantes escogidas, el AC puede ser un variado o basado en múltiples variables.

El AC clasifica los pacientes de tal manera que cada uno de ellos es muy similar a los otros en el conglomerado con respecto a los criterios de selección predeterminados. Los conglomerados resultantes de pacientes deben exhibir alta homogeneidad interna y alta heterogeneidad externa.

El diseño de un AC consta de varios pasos, iniciándose por un proceso de selección de las variables y el cálculo de una tabla de similitudes relativas o matriz de proximidad entre pacientes. Este concepto de similitud es fundamental en el AC. La similitud entre pacientes es una medida de correspondencia o parecido entre los pacientes al ser agrupados. En el AC cualquier paciente puede ser comparado con cualquier otro paciente a través de una medida de similitud de una o más características predeterminadas. Luego, el AC procede a agrupar los pacientes similares en conglomerados.

Las medidas de distancia son las más usadas para medir la similitud entre pacientes, y representa la similitud como la proximidad entre las observaciones a través de las variables. Cuando se dispone de mediciones hechas como mínimo en escala ordinal, las medidas de distancia

Dr. Antonio Iglesias Gamarra: Profesor Titular, Unidad de Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, D.C.

más comúnmente usadas son la distancia euclidiana simple y la distancia euclidiana cuadrada o absoluta, calculadas siguiendo el teorema de Pitágoras. Distancias menores representan mayor similitud entre pacientes. El valor mínimo es cero (semejanza total) y no existe un límite superior.

Tras haber encontrado las distancias entre pacientes el paso siguiente es el de clasificarlos en grupos con base en la distancia. Los algoritmos de agrupamiento son conjuntos de reglas para colocar los pacientes similares en grupos o conglomerados. El criterio esencial para todos los algoritmos es que intentan agrupar los pacientes de tal forma que, por un lado, las distancias dentro de un mismo conglomerado sean pequeñas y por otro, las distancias entre conglomerados sean grandes. En otras palabras, se trata de maximizar las diferencias entre los conglomerados, en relación con la variación dentro de los conglomerados.

Finalmente en cuanto al estudio de trombosis asociada al síndrome del cisne negro, síndrome antifosfolipídico o de Hughes, los títulos del aCL-IgG asociados han sido determinados por consenso, a diferencia del estudio que describe Martínez y cols en donde gracias a una técnica matemática, el análisis de conglomerados, se propone el diagnóstico de este síndrome con el concepto de *inequívoco* cuando los niveles de aCl-IgG se encuentran por encima de 40U GPL, persistiendo un grupo *equivoco* con

niveles inferiores, que amerita un estudio complementario, siempre que persista la sospecha del síndrome antifosfolipídico.

El futuro del síndrome del cisne negro o antifosfolipídico, sólo empezó a clarificarse a finales del siglo XX; el inicio del siglo XXI debe ser más prometedor para entender mejor los mecanismos de trombosis.

Referencias

1. **Iglesias Gamarra A.** Historia del Lupus. En edición.
2. **Khamashta MA, ed.** Hughes syndrome. London: Springer- Verlag; 2000.
3. **Harris EN, Gharavi AE, Bowie ML, et al.** Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in SLE. *Lancet* 1983;**2**: 1211-1214.
4. **Hughes GRV.** Connective tissue disease and the skin. The 1983 Prose- White Oration. *Clin Exp Dermatol* 1984;**9**:535-544.
5. **Harris EN, Baguley E, Ascherson RA, Hughes GRV.** Clinical and serological features of the "antiphospholipid syndrome" (APS). *Br J Rheumatol* 1987;**26**:19-22.
6. **Khamashta MA, Mackworth-Young C.** Antiphospholipid (Hughes) syndrome a treatable cause of recurrent pregnancy loss. *Br Med J* 1997;**314**: 244-249.
7. **Alarcón-Segovia D, Deleze M, Oria CV, et al.** Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in SLE. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine* 1989; **68**:353-365.
8. **Ascherson RA.** A "primary" antiphospholipid syndrome?. *J Rheumatol* 1988; 1742-1746.
9. **Alarcón-Segovia D, Sánchez-Guerrero J.** Primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1989;**16**: 482-488.
10. **Iglesias A, Martínez O, Rojas C, Restrepo JF, Cañas C, Barrera ML.** Educación de la capacidad de discriminación de marcadores clínicos y biológicos para el diagnóstico de trombosis pos síndrome antifosfolipídico. *Acta Med Colomb* 2000;**25**: 68-75.