

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.

SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO:  
CARACTERISTICAS CLINICAS E INMUNOLOGICAS EN  
PACIENTES MEXICANOS

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA  
P R E S E N T A :  
DRA. LIRIO ALEJANDRA LOPEZ GARCIA

ASESORES DE TESIS: DRA. MARIA DEL CARMEN AMIGO CASTAREDA  
DR. JAVIER CABIEDES CONTRERAS



MEXICO, D. F.

NOVIEMBRE 2005

m348539



Universidad Nacional  
Autónoma de México

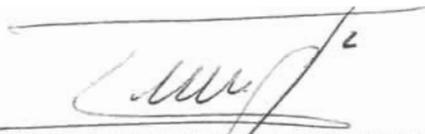


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

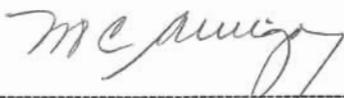
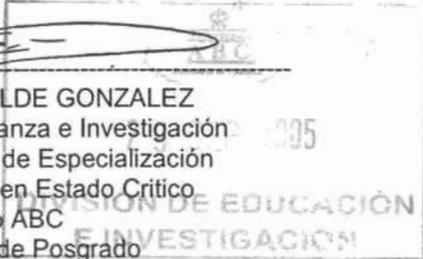
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



DR. FRANCISCO MORENO SÁNCHEZ  
Profesor Titular del Curso de Especialización  
En Medicina Interna  
Centro Médico ABC  
División de Estudios de Posgrado  
Facultad de Medicina UNAM



DR. JOSE JAVIER ELIZALDE GONZALEZ  
Jefe de la División de Enseñanza e Investigación  
Profesor Adjunto del Curso de Especialización  
En Medicina del Enfermo en Estado Crítico  
Centro Médico ABC  
División de Estudios de Posgrado  
Facultad de Medicina UNAM



DRA MARIA DEL CARMEN AMIGO CASTAÑEDA  
Asesor de Tesis  
Medico adscrito al Servicio de Reumatología  
Profesor Adjunto del Curso de Especialización  
En Reumatología  
Instituto Nacional de Cardiología "Dr. Ignacio Chávez"



DR JAVIER CABIEDES CONTRERAS  
Asesor de Tesis  
Investigador en Ciencias Médicas  
Responsable del Laboratorio de Inmunología Humoral  
Miembro del SIN  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

## COLABORADORES:

Dr. Raúl Izaguirre Avila  
Jefe del Departamento de Hematología  
Instituto Nacional de Cardiología "Dr. Ignacio Chavez"

QFB Evelin Cortina  
Maestra en Ciencias  
Departamento de Hematología  
Instituto Nacional de Cardiología " Dr. Ignacio Chavez"

Dr Raúl Edwin Choque  
Residente de Reumatología  
Instituto Nacional de Cardiología "Dr. Ignacio Chavez"

Dr. Antonio Villa  
Departamento de Epidemiología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

## Agradecimientos:

Dr Guadalajara Boo  
Dra Angelica Vargas  
Dra Pilar Prieto  
Dra lo  
QFB Adriana Alvarado Hernández  
QFB Osiris Avila Galicia  
QC Carlos Núñez  
Guillermina Sánchez  
Dr Francisco Moreno  
Dr Guillermo de la Mora

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Lirio Alejandra  
Lopez Garcia  
FECHA: 29/09/05  
FIRMA: [Firma]

A todos los residentes y pacientes del Instituto Nacional de Cardiología

Por creer en mi y.....

por su invaluable ayuda y apoyo incondicional

Una sonrisa en el camino y un ¿Cómo estas?

Pueden cambiar tu día

## DEDICATORIA

A mi familia:

A las personas que me dieron el ser, a aquellos que con sus ejemplos y enseñanzas me ayudaron a ser lo que soy ahora. Estoy muy orgullosa de ustedes.....Mis padres. Y que puedo decir de mis hermanos que día a día al igual que mis padres siguieron mis pasos, sufrieron mi guardias, mis aciertos y mis derrotas, los quiero y los admiro por lo que son  
Seres humanos dignos de todo mi cariño, respeto y confianza.

A las Marias de mi corazón de el cual nada mas queda la mitad..... Se que estarias orgullosa de mi.

A mi Teco y Maria por su cariño incondicional.

A mis amigos, compañeros y maestros..... ¡Gracias!

Keiko, Liliana, Laura, Marcela, Anabi, Eva, Verenice y todo el CEY

Armando Chavez, Julieta, Zulaica, Ramón Ramírez, Carmelita y Adriana

Mauricio, Alvaro, Gaby C, Gaby Moreno, Raúl, Eli y Liz te admiro por seguir tus sueños.

Dr Castañeda, Dra Maldonado, Dr Herrera, Dr Richard Awad, Dr Santiago por incursionarme en el camino de la investigación.

Dr Awad no hay hombre que sepa trabajar en equipo mejor que usted, su rectitud y templanza son dignas de respeto.

Dr Alcocer, Dr Sánchez, Dra Pascual, Dra Rull, Dr Javier Cabiedes, Lupita, Carmen, Paty, Dr Luis Felipe Flores, Gaby Fernández, Amir, Karla, Nubia, Amparo y cada uno de los que conformaban el Departamento de Reumatología del INCMNSZ por haber formado parte de uno de los mejores años de mi vida.

Dr Luis Felipe Flores-Suarez estare eternamente agradecida por todas sus enseñanzas. Es un gran hombre y amigo.

Javier que te puedo decir cinco años después volvemos a trabajar juntos, realmente es para mi un honor contar con tu amistad, cariño y apoyo. Muchas gracias.

A los pacientes y compañeros de el Hospital General de México donde aprendi el significado de compañerismo y amistad incondicional.

Gaby Nu, Dr Gonzalez, Dr Leobardo Ruiz no tengo mas que decirles que si no hubiera sido por ustedes a lo mejor no estaria escribiendo esto.

Mariana, Luis, Pepe, Fernando, Paco, Marcia y en especial a Oded Stempa, Ivette Neme, Armando Vazquez y Rodrigo Pale. Gracias por escucharme y aconsejarme.

A pesar de todo son mi generación y la verdad no pude hacer mejores amigos que Ruben, Gaby, Lalo, Joya, Eliel, Karina y Paul.

Joya siempre no quedaran las guardias de recuerdo. Gaby, Karina y Paul se que esperan que les ponga un dedicatoria especial pero la verdad que les puedo decir, compartir o escribir que no lo haya hecho ya ..... Siempre va a estar Gelatto Time.

Seria imperdonable no mencionar u olvidar a los niños Raquel, Gaby, Manuel, Julian, Ofelia, Irma, Luis (Pikos), Armi y Dani, les tengo gran cariño, admiración y respeto.

Pikos gracias por escuchar

Armando gracias por ser un gran amigo, consejero, psicólogo y psiquiatra

Dani estoy muy orgullosa de ti, en verdad que te he llegado a admirar. Gracias por tu paciencia y dedicación.

A petición de todos: Viva la familia de la Macorra.

Un maestro es aquella persona que se toma un minuto para enseñarle a otro. Gracias a mis maestros:

Dr Moreno, Dra Jáuregui, Dr Lupi, Dr Morales Polanco, Dr Chavez, Dr Meillon, Dr Halabe, Dr Victor Angel, Dr Gomez, Dr Luis Domínguez, Dr Montiel, Dra Dabague, Dr Canoso, Dra Amigo, Dr Cano, Dr Toiber, Dr Garcia Grauyera, Dr Alegria, Dr Mendez, Dr Riestra, Dr Kelber, Dr Trejo, Dr Olivera, Dr Rivera, Dr Fournier, Dr Kraus, Dr Lerman, Dr Zulaica, Dra Morato, Maria Gomez- Py Brenda Cabtree.

Dra Amigo gracias por su apoyo y confianza

Dr Elizalde, Dra Jáuregui y Dr Moreno ahora se que existen las segundas oportunidades. Gracias.

Dra Jáuregui y Dr Moreno Con ustedes aprendi a abrir las alas ahora tengo que aprender a volar. Siempre contarán con mi respeto y cariño.

Dra Morato gracias por su confianza y por compartir conmigo su espacio. La aprecio y respeto.

María y Brenda aparte de mis amigas son mis maestras, las quiero y las admiro mucho. Son grandes ejemplos para mí.

A todo el equipo de cardiopneumología del INC: Su apoyo, cariño y comprensión fueron fundamentales para poder llevar a cabo este trabajo: Dr Efrén Santos, Dr Tomas Pulido, Dr Edgar Bautista, Dr Julio Sandoval, Dr David Mendoza, Dr Jose Luis Sandoval, Dr Silvio Namendys.

Dr Campos lo unico que me queda decirle es, aquí esta. Muchas Gracias.

## INDICE

- 1.- ANTECEDENTES
- 2.- JUSTIFICACIÓN
- 3.- OBJETIVOS
- 4.- METODOLOGÍA
- 5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO
- 6.- RESULTADOS
- 7.- DISCUSIÓN
- 8.- CONCLUSIONES
- 9.- BIBLIOGRAFÍA

APENDICES

TABLAS

## **ANTECEDENTES**

El síndrome antifosfolipidos (SAF) fue definido por Hughes por primera vez en 1983 como el estado de trombofilia y/o abortos de repetición, asociado a la presencia de antianticuerpos antifosfolipidos (aFL) a titulo moderado o alto y trombocitopenia (30% de los pacientes) (1,2). Actualmente se considera como una de las causas mas frecuentes de trombofilia adquirida y accidente cerebrovascular en menores de 50 años. En una serie de 46 pacientes mexicanos con trombofilia primaria se reporto que el 24% presentaba anticuerpos antifosfolipidos (3)

La presencia de aFL frente a antígenos treponémicos fue demostrada en pacientes sífilíticos por Wassermann en 1906, mediante la prueba para la detección serológica de lúes. (4, 5) En 1941 Pangborn aisló la cardiolipina ( difosfatidilglicerol) del corazón de bovino, identificándola como un componente antigénico de la reacción de Wassermann. Las cardiolipinas, la lecitina y el colesterol forman la base del VDRL (laboratorio de investigación de enfermedades venéreas), cuyo antígeno primario es la cardiolipina. (1)

En 1950 se detectó en pacientes con LES, la presencia de un anticoagulante que ocasionaba falsos positivos en el VDRL. Y que fue conocido posteriormente como anticoagulante lúpico (AL). La presencia de este AL comenzó a relacionarse con una elevada incidencia de embolia y fenómenos trombóticos, así como de pérdidas fetales recurrentes. Posteriormente se dio a conocer otra prueba más específica, el radioinmunoanálisis en fase sólida para determinar los anticuerpos frente a la cardiolipina (aCL)

Algunos autores han reportado que la prevalencia del SAF oscilaría entre 3-200/100.000 habitantes, en base a la prevalencia de LES según poblaciones. (1) También se ha estimado que el 82% de los pacientes afectados son mujeres con una relación de 5:1 con respecto a los varones, acentuándose dicha diferencia cuando se trata de SAF secundario. Un 85% son diagnosticados de SAF entre los 15-50 años y en un 13% aproximadamente el primer episodio ocurre a partir de los 50 años, en este caso es más prevalente entre varones que en mujeres (2:1), lo que indicaría una probable influencia hormonal en el desarrollo de la enfermedad.

En 1992 Alarcón –Segovia et al, basándose en criterios clínicos y de laboratorio, clasificaron a el SAF de forma preliminar como cierto y probable.(6) Esta clasificación fue modificada de acuerdo con los criterios para el diagnóstico de SAF de el Séptimo Simposio Internacional sobre Anticuerpos Antifosfolípido. (7) Durante el octavo Simposio (Sapporo 1998) se logró un consenso sobre los criterios o condiciones que ha de reunir un paciente para considerarse afectado con SAF. (8) (Tabla 1). Según estos criterios para ser diagnosticado de SAF (cierto) el paciente debe de cumplir como mínimo una de las dos condiciones clínicas más una de las dos condiciones analíticas establecidas. Queda excluida la presencia de trombocitopenia y algunos criterios clínicos menores. Estos criterios fueron validados al compararlos con los del Colegio Americano de Reumatología reportándose una especificidad (0.98) y sensibilidad (0.71) para la clasificación del síndrome antifosfolípido en primario y secundario (8,9). En el Noveno Simposio (Tours 2000) se consideró la definición de otras dos categorías de SAF: probable y posible.(10,11)

Los aFL son una familia de anticuerpos naturales (IgG, IgA, IgM) que incluyen anticuerpos que pueden aparecer en sujetos sanos, en diversos padecimientos infecciosos, en enfermedades autoinmunes o por exposición a diversos fármacos.

Los principales modelos etiologicos de aFL descritos hasta el momento son:

- Infecciosa: La elevada prevalencia de aFL en algunas infecciones e infestaciones ha permitido establecer el papel inductor de estas en la genesis de aFL patogenicos. Entre un 50-80% de los pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana terminales presentan aFL. Se ha considerado que los anticuerpos generados bajo estos procesos infecciosos no suelen ser trombofilicos y se ha comprobado que, a diferencia de los producidos por enfermedades autoinmunes o los no ligados a enfermedad de base carecen, en su mayoria de la capacidad de union de los aCL a la B2GPI. Pudiera haber una reaccion cruzada entre los antigenos de los agentes infecciosos y los fosfolipidos que condujera el desarrollo de aFL, o tratarse simplemente de un epifenómeno. No obstante la trascendencia clinica de estos aFL no se ha establecido. (10)
- Trombogenic: Un proceso patogénico primario expondría fosfolipidos y los aFL aparecerían en la respuesta autoinmunitaria de los individuos susceptibles, lo cual nos lleva a considerar la etiologia .....
- Hereditaria: Se considera que en un 10% de los casos de SAF pueden intervenir factores de transmisión hereditaria Los

factores genéticos específicos de la producción de aFL se desconocen aunque diversos autores apuntan hacia polimorfismos del gen de la B2GPI o a determinados alelos de antígeno leucocitario humano (HLA) clase II (11). Por otra parte se ha descrito en el SAF primario una prevalencia relativamente alta de aFL en otros miembros sanos de las familias con sujetos de SAF primario. (2)

Los aFL son una familia heterogénea de inmunoglobulinas cuya especificidad se ha definido experimentalmente. Los estudios de la especificidad in vitro de estos autoanticuerpos indican que se fijan con afinidad a fosfolípidos aniónicos (cardiolipina, fosfatidil-serina, fosfatidil-inositol y ácido fosfatídico) y con menor afinidad a fosfolípidos neutros. No existen datos concluyentes de que los aFL sean, desde el punto de vista bioquímico, diferentes de los AL. (2). Los aFL con especificidad aniónica pueden tener actividad de AL. La presencia de AL es del 2% y para aFL del 0 a 7.5% en sujetos sanos.

### ***Anticoagulante lúpico.***

Descrito en 1950 por Conley y Hartman y denominado por primera vez por Feinnsstein y Rapaport como "anticoagulante lúpico" (AL). El AL es una población heterogénea y no definida de inmunoglobulinas ( IgG, IgM e IgA) que interfieren in vitro con las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos y no inhiben específicamente alguno de los factores de coagulación, sino que están dirigidas fundamentalmente hacia la B2GPI y la protrombina como epítopos.

Aproximadamente dos tercios de los AL en pacientes con SAF tiene actividad antiprotrombina, reaccionan con un fosfolípido de la pared plaquetaria (factor 3 plaquetario), inhibiendo la generación del complejo activador de la protrombina. A pesar de esta actividad anticoagulante de tipo heparínico, la expresión clínica es el fenómeno trombótico. (1,5,6,7,8)

Los criterios para definir en el laboratorio a los AL no están bien establecidos. En 1963, se propusieron los criterios para establecer su presencia, por el Working Party of Acquired Inhibitors on Coagulation of the International Committee on Trombosis and Hemostasis. Basados en estos criterios, Triplett y Brandt han descrito tres requisitos mínimos para identificar un AL.

### **Criterios diagnosticos:**

1.- Anormalidad en cualquier prueba de coagulación dependiente de fosfolípido:

Prolongación del Tiempo de protrombina activado (TPa)

Prolongación de tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPa) que no corrige con la presencia de plasma normal.

Prueba de veneno de víbora de Russell anormal. (TVVR: Prueba más sensible)

2.- Las anomalías deben ser producidas por un inhibidor.

3.- La actividad del inhibidor debe ser dirigida a fosfolípidos, no a un factor específico

La gran mayoría de los AL se identifican por alargamiento del TTPa, siendo esta prueba de coagulación la prueba "tamiz" para identificarlos. Algunos autores señalan que el tiempo de coagulación

con caolin (TCC), las diluciones del TTPa y el TVVR son mas sensibles para detectar AL que TTPa; en general, estas pruebas deben hacerse cuando hay sospecha fuerte de un AL a pesar de un valor normal del TTPa.

Para el diagnostico es preciso realizar al menos dos pruebas distintas antes de descartar un AL, ya que no existe una determinación completamente especifica. El TVVRD es mas sensible que el tiempo de caolin (TC) como predictor del riesgo trombotico y se perfila como el de elección para la detección y confirmación del AL. La determinación del AL tiene mayor especificidad, pero menor sensibilidad diagnostica que la de los aCL para el SAF, aunque la mayoría de los pacientes con SAF con positivos a ambos. La presencia de AL se muestra como el factor de riesgo mas importante para el desarrollo de episodios tromboticos en pacientes con aCL. (2) Puede presentarse en un 10% de los pacientes con LES asi como en pacientes con VIH, escleroderma y en la presencia de ciertos fármacos como clorpromacina, procainamida, fansidar, fenotiazidas (10).

Se asocia principalmente a: Trombosis y tromboembolismo, VDRL falso positivo, trombocitopenia, perdida fetal recurrente, deficiencia de protrombina y livedo reticularis. (5)

### ***Anticuerpos anticardiopina.***

Los aCL pertenecen a distintos isotipos (IgG, IgM e IgA). La cardiopina, tambien conocida como difosfatidilglicerol, es un complejo antigenico constituido principalmente por fosfolipidos de la membrana mitocondrial. Los isotipos IgG aCL es el que mejor se correlaciona con

los fenómenos tromboticos. Existen discrepancias en la concordancia del isotipo IgA con la IgG y los isotipos de aB2GPI, asi como sobre su carácter trombotico, algunos autores encuentran mayor relacion del isotipo IgA con trombocitopenia, manifestaciones cutáneas y vasculitis. Como la determinación de aCL presentan mayor sensibilidad diagnostica para el SAF, aunque menor especificidad, que la del AL y los B2GPI, es un metodo adecuado de tamizaje para poblaciones de riesgo con pocos criterios para el diagnostico de SAF.

Existen varios metodos para la detección de aCL, la mayoría de ellos basados en el inmunoanálisis enzimático, en fase solida descrito por Harris y cols en 1983; se han empleado tambien otros fosfolipidos como antígenos para pruebas en fase solida. Los detalles para investigar los anticuerpos anticardiolipina, la forma mas frecuentemente empleada para identificar aFL, estan basados en las recomendaciones del International Workshop on Evaluation of the Anticardiolipin Test de 1986.

Algunos de los mecanismo patogenicos de las aCL son:

- Interaccion plaquetaria que activa la membrana de los fosfolipidos iniciando asi la cascada de coagulación
- Interfiere con la liberación endotelial de la prostaciclina
- Interfiere con la activacion de la proteina C sobre trombomodulina
- Interfiere con la actividad de la antitrombina III
- Interfiere con la liberación endotelial del activador del plasminogeno

Las aCL pueden presentarse en otras enfermedades del tejido conjuntivo con relativa frecuencia artritis reumatoide (16%), la

enfermedad mixta del tejido conjuntivo (9%), la polimiositis (8%) y las vasculitis (7%).

### ***Anticuerpos anti-B2- glucoproteina 1.***

La beta- 2 glucoproteina 1 (B2GPI) o también denominada apolipoproteina H parece ser el principal, aunque no el único, cofactor para el reconocimiento de los fosfolípidos aniónicos por los aFL. La B2GPI es una glucoproteína plasmática con un peso molecular de 50 kDa pertenece a las proteínas de control del complemento, también denominadas superfamilia SCR. La función fisiológica de la B2GPI se desconoce; estudios *in vitro* han demostrado que inhiben la actividad protrombinasa, el sistema de coagulación por contacto y la agregación plaquetaria inducida por la adenosina 5'- difosfato. Actuando en consecuencia como un mecanismo tanto anticoagulante como antiplaquetario. También se ha planteado que la B2GPI podría tener un papel como receptor depurador de los fosfolípidos aniónicos expuestos tras la apoptosis. La inhibición de la función de esta apolipoproteína H por los aFL podría explicar adicionalmente la trombogénesis observada en presencia de estos autoanticuerpos (2)

Los aB2GPI son anticuerpos de baja afinidad, cuya unión a los epítopos es dependiente de la densidad antigénica en el sistema analítico. De los isotipos de aB2GPI (IgG, IgM, e IgA) es la IgG, el que mejor se correlaciona con la presencia de AL y con los principales fenómenos del SAF. Aunque algunos autores han observado también una excelente correlación entre el isotipo IgA y algunas presentaciones clínicas del SAF. Por lo que se ha recomendado la

determinación conjunta de los isotipos IgG e IgA. Los aB2GPI son mas especificos y poseen mayor valor predictivo positivo (VPP) que los aCL para el SAF y se ha descrito una asociación solida entre los aB2GPI con trombosis (consumo de Ac's) mas que con aCL. Sin embargo, esta asociación sigue en estudio ya que algunos autores han reportado que los aB2GPI no se consideran un factor de riesgo trombotico independiente de los aCL (12)

Otros blancos antigenicos identificados para aFL son: trombomodulina, fosfatidiletanolamida, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, fosfatidilcolina, fosfolipasa A2, quininogenos de bajo y alto peso molecular, anexina V, factor XI, factor XII, proteina C, proteina C activada (PCA), factor H del complemento y proteina S.

El mecanismo patogenico de los AL o los aLF se desconoce estrictamente. Hasta el momento, no hay evidencias definitivas del papel patológico de estos autoanticuerpos. A continuación se proponen algunos de los mecanismo relacionados a la presencia de estos:

- Perdida fetal. La anexina V presenta un importante efecto anticoagulante in vitro debido a su habilidad para desplazar las proteinas de la coagulación de la superficie de los fosfolipidos. Se cree que uno de los mecanismos patogenicos de los aFL podria ser debido a el desplazamiento de la anexina V de la superficie de los fosfolipidos de membrana (capa antitrombotica), bloqueando asi, la capacidad de los fosfolipidos para participar en las reacciones de la coagulación. De este modo, ejerce una

función trombomoduladora en la circulación placentaria. La eliminación de anexina V de la superficie celular por los aFL dejaría expuesta la membrana apical del sincitiotrofoblasto, lo cual llevaría a un incremento de la actividad trombotica. Las células endoteliales en cultivo también expresan gran cantidad de anexina V y su exposición a anticuerpos antianexina V provocan la coagulación del plasma en contacto con ellas, por lo que se supone debe tener un papel similar en la interfase sangre-pared vascular de la circulación sistémica. (13,14,15,16) Existen otros mecanismos mediante los cuales los aFL pueden ocasionar pérdidas fetales:

- Fallo en la invasión de la endovasculatura por los trofoblastos.
  - Disminución de la producción de interleucina y del factor estimulador de las colonias de granulocitos
  - Alteración de la concentración plaquetaria de la gonadotropina coriónica
  - Activación del complemento en la placenta, lo que produciría daño fetal. (16)
- Activación plaquetaria. En pacientes con SAF se ha detectado la presencia de plaquetas activadas, y los aFL (principalmente isotipos IgG) pueden estimular la agregación plaquetaria. También se ha descrito que los aFL inducen activación plaquetaria incrementando la expresión de los marcadores de superficie GPIIb/IIIa y GPIIIa. (1,2)
  - Activación endotelial. Los aFL reconocen, dañan y/o activan las células endoteliales cultivadas. Algunos aFL que reconocen la

anexina V inducen apoptosis (13) en las células endoteliales. Los AL/AAF se asocian también a vasculopatía, presentando en algunas ocasiones proliferación de las células de las capas íntima y media, con infiltración y vasculitis de pequeños vasos.

- Aterosclerosis. En estudios en animales e in vitro se ha observado que los aFL aceleran el desarrollo de las placas de ateroma aunque dicha correlación todavía no está bien esclarecida. Se ha descrito que los aFL podrían mostrar reacción cruzada con las lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas (LDLox) y por ello estar asociados con un aumento en el riesgo de aterosclerosis. Se ha observado por otra parte que los títulos altos de aCL son un factor de riesgo independiente para el engrosamiento de las capas íntima y media. (1)
- Otros efectos protrombóticos Los sistemas antitrombóticos naturales que se encuentran con mayor frecuencia alterados en presencia de AL o aFL son: Proteína C (PC) , proteína S y trombomodulina (TM). (1,2,5,17) La presencia de AL y/o aFL parecen ser las causas más frecuentes de RPCA, también se ha reportado in vitro en presencia de anticuerpos anti-beta 2- GPI, alteración que algunos autores consideran como la de mayor significado clínico, específicamente para predecir trombosis. En pacientes afectados de LES y con RPCA se ha demostrado una prevalencia aumentada de trombosis arterial y pérdidas fetales. (2,5) Algunos aFL tienen reacción cruzada con la heparina y las moléculas heparinoides, inhibiendo la activación de la AT-III por estas. La fibrinólisis podría estar inhibida en el SAF, donde se observa una elevación de los valores del inhibidor del activador

del plasminogeno de tipo 1(PAI-1). La alta prevalencia de hiperhomocisteinemia (31%) encontrada en pacientes con SAF puede tambien contribuir a una mayor gravedad de la enfermedad. (1) Algunos estudios han reportado la asociación entre AL o aFL con fenómenos hemorrágicos y defectos hemostáticos; las causas mas frecuentes son hipoprotrombinemia, trombocitopenia, trombocitopatía, anomalía del factor VIII/factor von Willebrand y uremia.

El LES es la entidad clínica asociada a SAF por excelencia. En un seguimiento a 7 años se estimó que hasta un 30% de pacientes con LES y aFL acaban desarrollando SAF; cuando el estudio se prolonga a 20 años, esta cifra aumenta hasta un 50-70%. (18).

El SAF tambien se puede presentar en otras enfermedades autoinmunes, como artritis reumatoide (AR), síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, vasculitis sistémica, miositis, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, enfermedad de Behçet, hepatitis autoinmune y sarcoidosis, siendo la mas frecuente la AR.

En los pacientes con LES la prevalencia de aFL se encuentra en un intervalo de 17-44% para la aCL, del 15-34% para el anticoagulante lúpico y del 23-50% para aB2GPI

Los pacientes con SAF secundario (36%) presentan un clínica similar a la del SAF primario (53%).

En una serie de 500 pacientes consecutivos, Alarcón-Segovia y cols. describieron las características del SAF secundario a LES. Las manifestaciones de LES que se asociaron a la presencia de aFL fueron: trombosis venosa recurrente, trombocitopenia autoinmune,

anemia hemolítica autoinmune, pérdida fetal de repetición y úlceras en miembros inferiores; así como con oclusiones arteriales, mielitis transversa e hipertensión pulmonar en menor frecuencia. (1,5)

En pacientes con AL o aFL, sin LES la proporción de fenómenos vasooclusivos fue del 22% de los casos, es decir la mitad de los observado para LES. De los pacientes con LES con complicaciones tromboembólica, 68% tiene AL y 64% tiene AAF; los fenómenos vasooclusivos venosos se asociaron con mayor frecuencia al isotipo IgG de los aFL. Las trombosis se presentaron en 42% de los pacientes con LES con AL y en 12% de los pacientes con LES sin AL; en 40% de pacientes con LES con aFL y en 18% de pacientes con LES sin aFL.

El 74% de los pacientes con LES y pérdida fetal de repetición tiene AL y el 36% aFL. El 60% de las pacientes embarazadas con LES y aFL o AL perdieron a sus productos. En contraparte las pérdidas fetales de repetición en pacientes sin LES, el 15% tiene AL y el 12% aFL.

El 42% de pacientes con LES con AL presentaron trombocitopenia, lo cual se observó en el 14% de pacientes con LES sin AL, en el 32% de pacientes de LES con aFL y en el 11% de pacientes con LES sin aFL. La trombocitopenia fue más frecuente en pacientes con isotipos IgG de aFL. (17)

El SAF secundario a LES se asocia también a hemólisis autoinmune y a la combinación de hemólisis con trombocitopenia autoinmune (síndrome de Evans) que ocurre en pacientes con LES con isotipos IgM de aFL.

Los trastornos neurológicos se presentaron en 38% de los pacientes con LES con AL y en el 21% de los pacientes con LES sin AL; en el 49% de LES con aFL y en el 12% de LES sin aFL. Las alteraciones

neurológicas mas frecuentes son accidentes cerebrovasculares, isquemia cerebral transitoria, trastornos psiquiatricos, corea y convulsiones. La mielitis transversa es frecuente en SAF secundario a LES.

Las manifestaciones cutáneas mas frecuentes relacionadas a aFL en LES son livedo reticularis y úlceras en piernas; ambas se asocian preferentemente al isotipo IgM de los aFL.

En algunos estudios se ha reportado que alrededor del 22% de los pacientes con LES y SAF secundario presentan alguna patología valvular cardiaca, principalmente de localización mitral (vegetaciones valvulares o insuficiencia).

El SAF Primario (SaFL) se presenta en pacientes quienes no tienen suficientes criterios para establecer el diagnostico de un padecimiento autoinmune definido; entidad descrita inicialmente por Alarcón-Segovia (19). Por lo general estos pacientes presentan características clinicas especiales distintas a las del SAF secundario como: migraña, livedo reticularis, síndrome de Evans ( anemia hemolítica y purpura trombocitopenica autoinmunes simultaneas), corea, hipertensión pulmonar, anormalidades en las válvulas cardiacas, entre otras.

El SAF primario predomina en mujeres en proporcion 2:1, a diferencia del SAF secundario a LES, donde la proporción es 9:1; ocurre en diferentes edades, con mediana de 38 años. El 54% de los pacientes tiene trombosis venosas profundas, que en el 50% de los casos conduce a tromboembolia pulmonar, mientras que el 44% sufren oclusiones arteriales. El 80% de las mujeres con SAF primario tiene perdidas fetales repetidas y el 32% de los pacientes tienen livedo

reticularis; algunos pacientes desarrollan necrosis avascular de la cabeza del fémur, corea, valvulopatías cardíacas (37%), hipertensión pulmonar y "pseudo" esclerosis múltiple. Por definición los pacientes deben de tener AL o aFL; el 86% tienen aFL simultáneamente con AL; 7% tiene solo AL y 7% solo aFL. La trombocitopenia ocurre en el 28% de los casos, la anemia hemolítica en 12% y el coombs directo es positivo en el 14% del los casos. La linfopenia es infrecuente en SAF primario. Alrededor del 50% de los pacientes tiene anticuerpos antinucleares. Hasta ahora no se han descrito anticuerpos anti-ENA o anti-DNA de doble cadena en SAF primario.

En un estudio de seguimiento de 128 pacientes con SaFLP se observó que la progresión de SAF primario a LES o lupus-like es infrecuente. También se observó que la presencia de Coombs positivo se puede considerar como un marcador para el desarrollo de LES en pacientes con SaFLP. (20)

El principal rasgo asociado al SAF son las trombosis, tanto arterial como venosa y las manifestaciones clínicas dependen del territorio afectado.

La trombosis venosa profunda (TVP) es la manifestación clínica más frecuente del SAF, sucede en un 29-55% de los pacientes. Se estima que un 15% de las TVP son debidas a la presencia de aFL. Dentro de la TVP, la de las extremidades inferiores es la más usual, seguida de la tromboembolia pulmonar, que se presenta en un tercio de los pacientes con TVP y SAF. La hipertensión pulmonar se ha descrito con baja frecuencia (1.8-3.5%) en el SAF, puede ser de origen trombotico o embolico ( secundario a trombosis venosa ) y constituye

un factor de mal pronostico. Se ha descrito un síndrome pulmonar-renal causado por SAF. La asociación de la hipertensión pulmonar con la portal tambien se ha registrado en casos de SAF.

Las trombosis arteriales, aunque menos frecuentes que las venosas, cursan en mayor proporcion con episodios isquemicos o necroticos, suelen afectar a los miembros superiores y a las arteria pélvicas o abdominales. Las trombosis recurrentes suelen mantenerse dentro del sistema afectado, venosa-venosa y arteria-arteria.

La mayor parte de las complicaciones abdominales del SAF correponden a trombosis venosa (72%) y dentro de estas las profundas son las mas frecuentes (39%). Se ha considerado a el SAF como la segunda causa etiológica no neoplásica del síndrome de Budd-Chiari.

La frecuencia de anomalias valvulares cardiacas en pacientes con SAF es del 12-63% aproximadamente. La válvula mitral (91%) y la aórtica son las más afectadas por orden de frecuencia. Tambien se ha descrito una mayor prevalencia de disfunción diatolica en particular del ventrículo derecho.

Los pacientes con SAF pueden desarrollar una endocarditis de Libman-Sacks por deposición de aCL y componentes del complemento. Un 23 % presentan oclusiones arteriales cardiacas y un 57% muestran una tendencia a desarrollar una placa ateromatosa carotídea. Entre el 5.5 y el 12% presentan IAM y un 5.5% angina. La prevalencia del SAF primario en pacientes que han sufrido un IAM es superior que la de la población normal y es especialmente destacable en los jóvenes, sin embargo los estudios que asocian la presencia de

aFL a un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) son contradictorios.

La trombosis arterial cerebral es después de la TVP, la manifestaciones más frecuente de trombosis en el SAF. Las manifestaciones neurológicas más usuales incluyen migraña, ACV, accidente isquémico transitorio, epilepsia, demencia multiinfarto, mielitis transversa y corea. La afección cerebral del SAF puede mimetizar a la esclerosis múltiple por lo que la determinación de aFL debería ser habitual en el diagnóstico diferencial de la esclerosis múltiple. Algunos autores sugieren que la isquemia cerebral podría considerarse un criterio neurológico dentro del diagnóstico de SAF. Tras la afección cerebral, la cerebelar es la más frecuente, seguido de mielopatía y neuritis óptica.

El síndrome de Sneddon es una entidad que presenta manifestaciones tromboticas a diferentes niveles caracterizado por episodios de isquemia cerebrovascular que pueden condicionar demencia, soplos de insuficiencia mitral audibles, hipertensión arterial y livedo reticularis .

El livedo reticularis ha sido una característica del SAF (24%) aunque no se ha incluido entre los criterios diagnósticos.

Los pacientes con SAF también pueden presentar fenómeno de Raynaud, úlceras cutáneas no relacionadas con insuficiencia venosa y lesiones maculares o nodulares que remedian vasculitis. En casos avanzados de SAF se pueden producir fenómenos isquémicos en zonas acras con necrosis y gangrena digitales

Se han descrito múltiples complicaciones renales del SAF: microangiopatía trombótica principalmente, trombosis de las renales, infarto renal, hipertensión arterial secundaria, estenosis de la arteria renal e hipertensión maligna y glomerulonefritis. El SAF se debe de considerar dentro del diagnóstico diferencial del síndrome hemolítico-urémico. El tamizaje para aFL en los candidatos a trasplante renal es de utilidad para indicar que pacientes se beneficiarían de tratamiento anticoagulante. (21)

La trombocitopenia es la manifestación clínica más frecuente del SAF, después de la TVP. A pesar de que un 20-40% de los pacientes durante el curso de la enfermedad llegan a desarrollar trombocitopenia, no se ha incluido como criterio diagnóstico aun. No existen diferencias clínicas o serológicas entre los pacientes afectados de SAF con trombocitopenia y aquellos que no la presentan. Normalmente es moderada y no suele cursar con episodios de hemorragia, ni precisar tratamiento. Su prevalencia es similar tanto en el SAF primario como en el secundario (según serie revisada) (1) . La anemia hemolítica se observa en un 10% de los casos.

Los fenómenos oclusivos vasculares oftalmológicos (trombóticos y retinopatía isquémica) aparecen entre un 0.5-15% de los pacientes con SAF primario. Aparece tortuosidad venosa en un 70% de los pacientes y en más de la mitad de los casos se asocia a oclusión que puede ser arterial o múltiple. Otros hallazgos son neuritis isquémica , neovascularización retiniana, edema del nervio óptico, hemorragia vítrea y cambios en el epitelio pigmentado retiniano.

El peligro de pérdida fetal inherente al SAF (50-75% en el primario e incluso superior en el secundario). Se ha demostrado que el SAF es

el causante de un 7-48 % de las pérdidas fetales de la semana 10 en adelante, recurrentes. También se considera responsable de pérdidas preembrionarias (hasta la cuarta semana gestacional) y embrionarias (de la semana 5 a la 9 de gestación)

La presencia de aFL se considera asociada a morbilidad durante la gestación. Sin embargo la ocurrencia de preeclampsia, eclampsia, oligohidroamnios parto prematuro, desprendimiento de placenta o retraso en el crecimiento intrauterino no se considera en todos los estudios realizados y distorsiona las conclusiones.

Las últimas revisiones coinciden en afirmar que los estudios prospectivos no encuentran relación significativa entre la ausencia-presencia de aFL y el éxito-fracaso de la fertilización. (4,16 )

La conducta terapéutica frente a los pacientes con SAF se debe individualizar, siendo la antiagregación y/o anticoagulación fundamental en el manejo de esta entidad, tanto para los problemas vasculares como los obstétricos, tomando siempre en cuenta el riesgo trombótico (factores de riesgo asociados) o de pérdida fetal.

## JUSTIFICACIÓN

El SAF es un entidad importante en nuestro medio debido a:

- a) El amplio abanico de manifestaciones clinicas que ha llevado a incluirla en la practica de todas las especialidades tanto clinicas como quirúrgicas.
- b) No se conoce la prevalencia e incidencia de SAF en nuestro medio. La cual ha sido determinada por algunos autores de forma indirecta en relacion a la prevalencia del LES.
- c) Presenta una alta mortalidad cuando no se diagnostica y suele ser > 50% a pesar del tratamiento.
- d) El tratamiento no esta exento de efectos colaterales, los cuales incrementan los costos de atención y la enfermedad en si misma puede ocasionar secuelas importantes que lleven a la incapacidad temporal o permanente.
- e) Existen diversos estudio tratando de dilucidar la etiologia de esta entidad, la cual es desconocida hasta el momento. La epidemiologia de esta enfermedad ha sido estudiada en algunos centros de concentración en nuestro pais, sin embargo durante estos estudios los puntos de cohorte tomados en consideración para los anticuerpos se basan en población anglosajona ya que hasta la fecha no se ha podido determinar los puntos de cohorte en nuestra población.

## OBJETIVOS

- Determinar la prevalencia de anticuerpos antifosfolipidos en pacientes mexicanos con síndrome antifosfolipidos primario y/o secundario.
- Establecer la relación entre la presencia de determinados anticuerpos antifosfolipidos y manifestaciones tromboticas, citopenias y perdidas fetales en pacientes con SAF primario y/o secundario.
- Determinar los puntos de cohorte de los anticuerpos y sus isotipos contra  $\beta_2$  – Glucoproteina 1, cardiolipinas unidas a  $\beta_2$  GP1, cardiolipinas, protrombina y anexina V en pacientes mexicanos con síndrome antifosfolipidos.

## **METODOLOGÍA**

Se realizó un estudio prospectivo, transversal, comparativo, observacional de casos y controles.

Se incluyeron a todos los pacientes que contaban con el diagnóstico reciente o ya conocido de síndrome antifosfolípido ya sea primario o secundario de acuerdo a los criterios de Sapporo (SAF) y del Colegio Americano de Reumatología (LES) respectivamente, que acudieron a la consulta externa del INC o del Centro Médico ABC (Consulta Reumatológica) en un periodo comprendido entre marzo y agosto del 2005. En caso de los controles a pacientes mayores de 18 años que acudieron al Banco de Sangre de el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Se excluyeron aquellos pacientes que, a pesar de encontrarse dentro de la base de datos del INC con el diagnóstico de SAF no se contaba con el expediente completo, pacientes finados, con datos de actividad al acudir a la consulta, que no acudieran a la toma de muestra, hospitalizados o que hubieran presentado un evento trombotico de menos de 6 semana de evolución.

Durante la primera fase del estudio se realizó la revisión del expediente clínico para recabar datos demográficos y características clínicas (apéndice 1)

Una vez corroborado el diagnóstico y se realizó la toma de 5-2 ml de sangre en un tubo sin anticoagulante o seco. Las muestras fueron centrifugadas, separadas y se almacenó el suero a una temperatura entre 4-8°C. Se realizó de detección de anticuerpos por medio de

ensayo inmunoenzimático (ELISA) de la marca Orgentec Diagnostika GmbH.

Las placas de ELISA fueron sensibilizadas con: con  $\beta_2$ glicoproteína-I, anexina V humana y protrombina altamente purificada dependiendo del ensayo a realizar. En el caso de cardiolipona las placas de ELISA están sensibilizadas con cardiolipina de corazón bovino y bloqueadas con suero bovino fetal, el cual es una fuente de  $\beta_2$ glicoproteína-I.

Los calibradores, los controles y las muestras de pacientes se agregan a los pozos de las placas para que se lleve a cabo el reconocimiento y unión de los autoanticuerpos al antígeno durante la primera incubación del ensayo a temperatura ambiente. Después de lavar los pozos para eliminar las proteínas inespecíficas y los anticuerpos que no se unieron a la con  $\beta_2$ glicoproteína-I, anexina V, protrombina y cardiolipina respectivamente, se agregan anticuerpos producidos en conejo anti-IgG humana (específico contra cadena  $\gamma$ ) los cuales están conjugados con peroxidasa. El conjugado se une a los autoanticuerpos humanos. La unión del conjugado se visualiza con el sustrato 3,3',5,5'- tetrametilbenzidina (TMB). Para detener la reacción se agrega ácido fosfórico y se lee a 450 nm, en el sistema DSX, obteniéndose los títulos en U/ml.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se emplearon métodos no paramétricos ya que los anticuerpos no mostraron una distribución normal. Para la comparación entre poblaciones se emplearon tablas de 2x2. Para determinar la

significancia estadística se empleó la prueba exacta de Fisher de dos colas y la prueba de Mann-Whitney con un valor de  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS.

Se registraron 85 controles sanos y 31 pacientes con SAF: 6 (19.3%) hombres ( 3 secundarios y 3 primarios) y 25 (80.6%) mujeres ( 11 secundarios y 14 primarios). El 54.8% (17) fueron primarios y el 54.8% (14) secundarios: 29 asociados a LES, 1 asociado a SJ y 1 con LES + SJ. El promedio de edad de los pacientes fue  $\pm$  SD fue de  $38 \pm 11$ . Tabla 1.

Se compararon las manifestaciones clínicas y características de laboratorio entre grupos SaFLP vs SAF secundario a LES no encontrándose ninguna diferencia estadísticamente significativa entre las dos poblaciones. Tabla 2.

Para la determinación de los puntos de cohorte se tomó en cuenta a 85 controles sanos 33 mujeres y 52 hombres con una edad promedio de  $35.4 \pm 10$  tomándose en cuenta la percentila 90. Tabla 3.

Durante el análisis de los títulos de anticuerpos no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre intersexo, tanto en pacientes como en controles, sin embargo si se encontró diferencia significativa al comparar los títulos de anticuerpos entre pacientes y controles salvo para anexina V isotipo IgM ( $3.6 \pm 0.3$  vs  $3.9 \pm 0.8$ ;  $p = 0.14$ ), aCL/B2GPI gG ( $27.5 \pm 45.1$  vs  $7.1 \pm 7.4$ ;  $p = 0.508$ ), B2GPI IgA ( $8.7 \pm 17.7$  vs  $4.0 \pm 5.0$ ;  $p = 0.933$ ). La comparación entre títulos de anticuerpos en pacientes con SAF primario y SAF secundario fue

estadísticamente significativa unicamente para anexina V isotipo IgG ( $3.8\pm 0.3$  vs  $3.5\pm 0.1$ ;  $p=0.008$ ).

Al realizar la correlación entre anticuerpos y manifestaciones clínicas solo encontramos diferencia significativa para la presencia de anti-anexina V IgG y crisis convulsivas con un 11.1% pacientes con SAF secundario vs 100% pacientes con SaFLP ( $p= 0.01$ ), B2GPI IgM y microangiopatía trombótica 40.7% vs 100% respectivamente ( $P=0.04$ ), B2GPI IgM y fenómeno de Raynaud 37.5% vs 8.57% ( $p=0.03$ ) y aCL IgM y corea con 40.7% vs 100% ( $p=0.04$ ).

## **DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES**

La prevalencia y características clínicas entre los pacientes con síndrome antifosfolípido primario y secundario a LES fueron las mismas como reportado en algunas series, sin embargo lo que llama atención es la asociación que se encontró con la presencia de fiebre reumática como antecedente la cual fue mayor en pacientes con síndrome antifosfolípido primario que en el secundario con una diferencia no significativa. Este hallazgo se puede deber al tipo de población estudiada que corresponde principalmente a un centro cardiológico. A pesar de la búsqueda intencionada entre anexina V y aborto, nosotros encontramos una relación significativa de forma estadística para crisis convulsivas, lo cual se puede deber

probablemente a una reacción cruzada entre antígenos o ya que la anexina V es un mediador de apoptosis valdría la pena estudiar su presencia a nivel de sistema nervioso central. Al no encontrar una diferencia significativa entre aCL/B2GPI entre pacientes y controles pero si en todos los isotipos de beta libre de cardiolipinas, se apoya la teoría ya descrita por Alarcón- Segovia y otros autores de que uno de los antígenos principales del síndrome antifosfolípido es la B2GPI. Esperamos que estos resultados contribuyan a la inclusión de esta molécula para el diagnóstico de esta enfermedad.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Orts JA, Zúñiga A, Orera M. Actualización del síndrome antifosfolipídico. *Med Clin* 2003; 121 (12) 459-71
2. Ruiz- Argüelles GJ, Ruiz- Argüelles A, Delezé M, Alarcón-Segovia D. Acquired protein C deficiency in patients with primary antiphospholipid syndrome. Relationship to reactivity of the phospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1989; 16: 381-383.
3. Ruiz- Argüelles, López Martínez. Primary thrombophilia in México. A comprehensive prospective study indicates that most cases are multifactorial. *Am J Hematology* 2005; 78: 21-26
4. Hornstein MD, Davis OK, Massey JB, Paulson RJ, Collins JA. Antiphospholipid antibodies and in vitro fertilization success a meta-analysis. *Fertil Steril* 2000; 73; 330-33
5. Hanly John G. antiphospholipid syndrome: an overview. *CMAJ* 2003; 168 (13): 1675-1682.
6. Alarcón- Segovia D, Perez- Vazquez ME, Villa AR. Drenkard C, Cabiedes J. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 21: 275-86
7. Alarcón- Segovia , Cabral AR. The concept and classification of antiphospholipid / cofactor syndrome. *Lupus* 1996; 5: 364-7.
8. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement in preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Report of an international workshop. *Arthritis Reum* 1999; 42: 1309- 11

9. Sammaritano L and Schwartzman S. Validation on the Sapporo Criteria for antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 440-443.
10. Gharavi AE, Pierangeli SS, Espinola RG, Liu X, Colden M, Harris EN. Antiphospholipid antibodies induce in mice by immunization with a cytomegalovirus derived peptide cause thrombosis and activation of endothelial cells in vivo. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 545-52.
11. Wilson WA. Classification criteria for antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27: 499- 505.
12. Cardiel HM, Gamba G. Trombosis, anticuerpos y lupus eritematoso generalizado. *Rev Invest Clin* 2000; 52(1): 86-88.
13. Zhihong Hu and Mohammed MS. Activation of P13-Kinase/ PKB contributes to delay in neutrophil apoptosis after thermal injury. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 288: 1171-1178 ( Abstract).
14. Reutelingsperg CP. Annexins. *Thromb Haemost* 2001;86: 413-9
15. Sebire NU, Regan L, Rai R. Biology and pathology of the placenta in relation to antiphospholipid antibody-associated pregnancy failure. *Lupus* 2002; 11: 641-3.
16. Azzudin E, Gharava MD, Silvis S, Pierangeli PhD, Roger A, et al. Mechanisms of pregnancy loss in antiphospholipid syndrome
17. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 752- 63.
18. Erkan D, Yazici Y, et al. Primary antiphospholipid syndrome: functional outcome after 10 years. *J Rheumatol* 2000; 27: 2817-21
19. Gomez-Puerta JA, MD; Amigo MC, MD; Aguirre MA, MD; Hughes GRV, MD, et al. Long-Term Follow-Up in 128 patients with primary antiphospholipid syndrome. Do they develop lupus?. *Medicine* 2005; 84(4): 225-30

20. Nizerue CM, Hewan-Lowe K, Harris EN. Black swan in the kidney. Renal involvement in the antiphospholipid antibody syndrome. *Kidney Int* 2002; 62: 733-44
21. Rolda V, Marin F, Pineda J, Marco P, et al. Cardiopatía isquémica. Anexina V en pacientes supervivientes de un infarto de miocardio prematuro. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 1230-1234.
22. Nojima J, Kuratsune H, Suehisa E, et al. Association between the prevalence of antibodies to B2- Glycoprotein 1, prothrombin, protein C, protein S, and annexin V in patients with systemic lupus erythematosus and thrombotic and trombocitopenia complications. *Clin Chem* 2001; 46 (6): 1008-1015.
23. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Camps MT, Lakos G, et al. Antiphospholipid syndrome. Clinical and Immunologic manifestation and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46(4): 1019-1027.
24. Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Font J, Cervera R, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome. A European multicenter study of 114 patients.
25. Prieto GA, Cabral AR, Cabiedes J. Polimorfismo de la B2-glucoproteína I. Relevancia en el síndrome de antifosfolípidos. *Rev Esp Reumatolo* 2002; 29(8): 396-404.
26. Wong R, Adelstein S, Gillis D, Favolero E. Development of consensus guidelines for anticardiolipin and lupus anticoagulant testing. *Semin Thromb Hemost* 2005; 21(1): 39-48.
27. Passam FH and Krilis SA. Laboratory tests for the antiphospholipid syndrome: current concepts. *Pathology* 2004; 36(2): 129-138.
28. Sammaritano LR. Antiphospholipid syndrome: Review. *Southern Med J* 2005; 98 (6): 617-625.
29. Alarcon-Segovia D and Sanchez-Guerrero J. Primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1989; 16: 482-488.

30. Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. *British Journal of Haematology* 2000; 109: 704-715.
31. Bodger MH, Cavenagh J, Cruz D. Optimising testing for phospholipid antibodies. *J Clin Pathol* 2001; 54: 693-698.

Tabla 1 Características demográficas

PACIENTE	SEXO	EDAD	SAF*
1	M	51	P
2	H	40	LES
3	M	49	P
4	M	28	P
5	M	34	LES
7	H	20	P
8	M	41	P
9	M	42	P
10	M	40	LES +SJ
11	M	35	LES
12	M	19	LES
13	M	46	P
14	M	38	LES
15	M	49	LES
17	M	24	LES
18	H	49	P
19	M	26	P
20	M	38	P
21	M	39	P
22	M	28	P
23	H	46	P
24	M	23	LES
25	M	39	P
26	M	43	LES
27	M	23	LES
28	M	49	P
29	M	52	P
30	M	52	SJ
31	H	55	LES
32	M	24	P
33	H	31	LES

\*P= primario; LES= Lupus eritematos sistémico, SJ= Síndrome de Sjögren.

Tabla 2 Comparación de las características clínicas en pacientes con síndrome de antifosfolipidos primario o secundario.

Manifestaciones Clínicas	SAF Secundario (%)	SAF Primario (%)	Valor P
Migraña	21.4	41.2	0.280
Pseudotumor Cerebri	7.1	5.9	1.000
Corea	7.1	17.6	0.607
Crisis Convulsivas	7.1	17.6	0.607
Ataque Isquemico T	7.1	5.9	1.000
EVC	14.3	58.8	0.024
Amaurosis	21.4	11.8	0.636
TVP	57.1	29.4	0.157
TEP	28.6	23.5	1.000
HAP	14.3	29.4	0.412
IAM	0.0	17.8	0.232
Trombosis arterial	0.0	5.9	1.000
Abortos	35.7	41.2	1.000
Preeclampsia	0.0	23.5	0.107
Livedo reticularis	35.7	23.5	0.693
Raynaud	35.7	11.8	0.198

Características de laboratorio	SAF secundario (%)	SAF primario (%)	P
Linfopenia	71.4	29.4	0.032
Trombocitopenia	42.9	47.1	1.000
Leucopenia	7.1	5.9	1.000
Anemia hemolítica	14.3	0.0	0.196

Tabla 4 Titulos de anticuerpos entre pacientes y controles

Anticuerpos	Isotipo	Paciente U/ml	Control U/ml	Valor P
Anexina V	IgG	4.9± 1.4	4.5± 4.4	0.001
	IgM	3.6 ± 0.3	3.9±0.8	0.414
aCL/B2GPI	IgG	27.5±45.1	7.1±7.4	0.508
	IgM	14.2±29.5	3.3±2.5	0.001
	IgA	18.9±27.4	2.7±2.7	0.001
Protrombina	IgG	41.6±91.9	5.7±4.7	0.001
	IgM	3.3±1.7	5.5±1.4	0.001
B2GPI	IgG	43.7±111.4	2.2±0.7	0.001
	IgM	12.7±26.2	2.5±1.7	0.001
	IgA	8.7±17.7	4.0±5.0	0.933
Cardiolipina	IgG	3.2±3.0	0.9±0.8	0.001
	IgM	6.2±10.1	0.8±1.8	0.001

## Apéndice 1.

### Requisitos diagnósticos para el síndrome antifosfolípido

#### A. Requisitos clínicos

Mayores (Sapporo)

##### A.1. Trombosis vascular

Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos en cualquier tejido u órgano. Debe confirmarse por técnicas de imagen, estudios Doppler y/o histopatología. Se excluye la trombosis superficial venosa. Histopatológicamente la trombosis debe estar presente sin evidencia de inflamación en la pared de los vasos.

##### A.2. Mortalidad gestacional

A.2.1. Una o más muertes fetales inexplicadas de fetos morfológicamente normales (documentados por ecografía o examen directo del feto) en la semana 10 o posterior de gestación

A.2.2. Uno o más nacimientos prematuros de neonatos normales en la semana 34 de gestación o anterior debidos a preeclampsia, eclampsia o insuficiencia placental grave

A.2.3. Tres o más abortos consecutivos espontáneos inexplicados antes de la semana 10 de gestación. Se excluyen anomalías anatómicas u hormonales maternas, o bien cromosómicas tanto maternas como paternas

Menores (Tours)

A.3. Dos pérdidas fetales espontáneas consecutivas antes de la semana gestacional 10. Accidente isquémico transitorio. Trombocitopenia. Anemia hemolítica autoinmune. Corea. Mielopatía transversa. Anomalías valvulares no reumáticas (por engrosamiento o vegetaciones). Livedo. Úlceras en pierna. Hemorragia adrenal bilateral. Historia familiar de LES o SAF, ¿ACV? ¿Hipertensión pulmonar primaria? ¿Nefropatía con aFL?

#### B. Requisitos analíticos

Mayores (Sapporo)

B.1. IgG y/o IgM aCL presentes a títulos medios o altos (> 10 GPL/MPL U/ml) en dos o más ocasiones (separadas por lo menos 6 semanas), determinadas por un método ELISA con  $\beta_2$ GPI como cofactor

B.2. AL presente por lo menos en dos o más ocasiones (separadas por lo menos 6 semanas) determinado según las normas de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis (Subcomité de Anticoagulante Lúpico/Anticuerpos Dependientes de Fosfolípidos), siguiendo los pasos:

1. Tiempo de coagulación dependiente de fosfolípidos (TTPA/TWR/TPD/tiempo de textarina/tiempo de Taipan) prolongado

2. Fallo en la corrección del tiempo de coagulación prolongado mediante la adición de plasma pobre en plaquetas

3. Corrección por adición de fosfolípidos en exceso

4. Exclusión de otras coagulopatías

Menores (Tours)

B.3. Presencia de a $\beta_2$ GPI. Presencia de IgA aCL. Anticuerpos antimitocondriales (M5). ¿Anticuerpos antifosfatidilserina? ¿Antifosfatidilserina? ¿aPT? ¿Anti-LDL oxidada?

SAF «cierto» (Sapporo):  $\geq 1$  requisito clínico mayor (A.1 y/o A.2) +  $\geq 1$  analítico mayor (B.1 y/o B.2)

SAF «probable» (Tours):  $\geq 1$  requisito clínico mayor (A.1 y/o A.2) +  $\geq 1$  requisito analítico menor (B.3)

$\geq 2$  requisitos clínicos menores (A.3) +  $\geq 1$  requisito analítico mayor (B.1 y/o B.2)

SAF «posible» (Tours):  $\geq 1$  requisito clínico menor (A.3) +  $\geq 1$  requisito analítico mayor (B.1 y/o B.2)

SAF: síndrome antifosfolípido; LES: lupus eritematoso sistémico; ACV: accidente cerebrovascular; aFL: anticuerpos antifosfolípido; aCL: anticuerpos anticardiolipina;  $\beta_2$ GPI:  $\beta_2$ -glucoproteína 1; AL: anticoagulante lúpico; TTPA: tiempo de tromboplasma parcial activado; TWR: tiempo de veneno de víbora Russell diluido; TPD: tiempo de protrombina diluido; aPT: anticuerpos antiprotrombina; LDL: lipoproteínas de baja densidad; Sapporo, VII: Simposio Internacional sobre aFL; Tours, IX: Simposio Internacional sobre aFL<sup>(2)</sup>.

	aAV IgG	aAV IgM	aCL/aB2GPI IgG	aCL/aB2GPI IgA	aCL/aB2GPI IgM	aPT IgG	aPT IgM	aB2GPI IgG	aB2GPI IgM	aB2GPI IgA	aCL IgG	aCL IgM
Media	4.54	3.9271	7.1835	3.3012	2.7776	5.7459	5.5482	2.2094	2.5165	4.0576	0.9694	0.8518
Mediana	3.70	3.7000	5.3000	2.7000	2.0000	3.8000	5.1000	2.0000	2.0000	2.5000	0.8000	1.1000
SD	4.42	0.83842	7.49334	2.59947	2.77803	4.79952	1.48273	0.74859	1.75281	5.09141	0.86987	1.88393
Percentil 90	5.64	4.84	11.48	4.34	4.42	11.56	8.1	2.54	3.42	6.34	1.9	2.64

Tabla 3 Puntos de cohorte para anticuerpos antifosfolipidos pacientes mexicanos.