



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Autorizaciones

Dr. José Fernando Guadalajara Boo

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



Dra. Angélica Vargas Guerrero

Asesora

Médico adscrito al Departamento de Reumatología

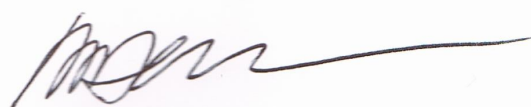
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



Dr. Manuel Martínez-Lavín García-Lascurain

Jefe del Departamento de Reumatología

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



ÍNDICE	PÀGINA
AGRADECIMIENTOS.....	2
RELACIÓN DE TABLAS.....	3
I. ANTECEDENTES.....	4
II. JUSTIFICACIÓN	19
III. OBJETIVOS	20
III.1 Objetivo general	20
III.2 Objetivos Secundarios	20
IV. MATERIAL Y MÉTODOS.....	20
IV.1 Tipo de estudio.....	20
IV.2 Ubicación temporal y espacial	20
IV.3 Descripción de la población de estudio.....	21
IV.4 Especificación de variables.....	21
IV.5 Técnicas de obtención de datos	23
V. DEFINICIONES.....	23
VI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	26
VII. RESULTADOS	26
VIII. DISCUSIÓN	34
IX. CONCLUSIONES	38
X. BIBLIOGRAFÍA	39

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por brindarme la fortaleza, salud y sabiduría necesarias, por no dejarme caer en los momentos difíciles y haberme permitido cumplir este sueño.

A mis padres por su amor incondicional, por toda su comprensión y apoyo, por creer en mi e impulsarme cada día para cumplir mis objetivos y ser mi guía en el camino de la vida.

A mis hermanos por estar siempre presentes acompañándome, por el apoyo, por su tiempo, consejos, cariño y buen sentido del humor cuando lo requería.

A mi novio Norman quien me apoyo y alentó siempre. Gracias por estar conmigo en este tiempo tan importante para mí y compartir este logro conmigo.

A mis amigos y compañeros residentes que siempre estuvieron a mí lado para ayudarme, escucharme, aconsejarme y acompañarme.

A todos los médicos del servicio de Reumatología por su disposición y paciencia, por el tiempo que dedicaron compartiendo conmigo sus valiosos conocimientos y gran calidad humana ayudándome a crecer como persona y profesionalista, un agradecimiento sincero.

A la Dra. Angélica Vargas asesora de esta investigación, por la orientación, el seguimiento y la supervisión de la misma, pero sobre todo por la motivación y el apoyo recibido a lo largo de la misma.

RELACIÓN DE TABLAS

Tabla 1 Criterios de clasificación revisados para el síndrome antifosfolípídico.....	5
Tabla 2 Definición de enfermedad valvular cardíaca asociada con aPL.....	10
Tabla 3. Características clínicas e inmunológicas previas a la cirugía y relacionadas al síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.....	27
Tabla 4. Relación entre el perfil inmunológico con el tipo de valvulopatía	28
Tabla 5. Datos quirúrgicos y post-quirúrgicos.....	29
Tabla 6. Pacientes sometidos a plasmaféresis: perfil inmunológico y complicaciones	30
Tabla 7. Complicaciones tempranas y tardías.....	32
Tabla 8. Relación de perfil inmunológico con complicaciones.	33

I. ANTECEDENTES

Síndrome antifosfolípídico

El síndrome antifosfolípídico (SAF) es un trastorno protrombótico que puede afectar territorios arterial y/o venoso en presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aFL).¹ Se reporta una prevalencia entre 0.3-1%. El síndrome antifosfolípídico se considera primario cuando ocurre en ausencia de otra enfermedad autoinmune, y secundario, en asociación a esta, principalmente el lupus eritematoso sistémico.²

El SAF se caracteriza por trombosis vascular y/o morbilidad obstétrica en asociación con anticuerpos antifosfolípidos (aPL).³ Las venas profundas de las extremidades inferiores y la circulación arterial cerebral son los sitios más comunes de trombosis venosa y arterial respectivamente.⁴ Este síndrome puede producir manifestaciones a nivel sistémico destacando las cardiovasculares y de ella la más frecuente es la enfermedad valvular.⁵

Los anticuerpos antifosfolípidos por si mismos se relacionan con diversas manifestaciones como la valvulopatía cardíaca, trombocitopenia, lesiones cutáneas, incluso en ausencia de manifestaciones trombóticas u obstétricas; sin embargo en estos casos no se puede considerar como SAF y solo como manifestaciones asociadas. Con el fin de unificar pacientes sobre todo en estudios clínicos, se revisaron en el 2006 los criterios de clasificación revisados los cuales enfatizan la presencia de manifestaciones trombóticas y/obstétricas específicas (tabla 1), asociadas a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos de forma repetida. Los estudios requeridos para el diagnóstico son anticoagulante lúpico (AL), anticuerpos anticardiolipina (aCL) o de anti β 2-Glucoproteína I (β 2GPI) isotipos IgG o IgM.⁶ La prevalencia de anticuerpos antifosfolípido en pacientes con lupus eritematoso sistémico es de hasta en 30% anticuerpos anticardiolipina y 15 a 34% anticoagulante lúpico; de estos pacientes el 50 a 70% desarrolla síndrome antifosfolípídico.²

Anticuerpos

Los anticuerpos patogénicos en el síndrome antifosfolípídico están dirigidos contra proteínas plasmáticas o de células vasculares. Los principales anticuerpos están dirigidos contra fosfolípidos con carga negativa los cuales se exponen en la membrana celular de las células endoteliales en ciertas circunstancias como daño o apoptosis o después de activación en plaquetas.⁷

Tabla 1 Criterios de clasificación revisados para el síndrome antifosfolípido*

Criterios clínicos[‡]

Trombosis vascular

- ≥ 1 episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de vasos pequeños, en cualquier tejido u órgano.
- La trombosis se debe confirmar mediante estudios imagenológicos adecuados o histopatología
- La trombosis debe estar presente sin evidencia significativa de inflamación de la pared vascular.

Morbilidad en el embarazo

- ≥ 1 muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal a las 10 o más semanas de gestación, con morfología normal del feto documentada por ultrasonido o por examen directo del feto
- ≥ 1 nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales antes de la semana 34 de gestación, debido a eclampsia o preeclampsia grave o características reconocidas de insuficiencia placentaria
- ≥ 3 o más abortos espontáneos consecutivos por causas desconocidas antes de la semana 10 de gestación, con anomalías anatómicas u hormonales maternas y causas cromosómicas maternas y paternas excluidas.

Criterios de laboratorio [‡]

Anticoagulante lúpico

- Presente en plasma, en ≥ 2 ocasiones con por lo menos 12 semanas de diferencia, detectado de acuerdo con los lineamientos de la *Society on Thrombosis and Hemostasis (Scientific Subcommittee on LAs/phospholipid-dependent antibodies)*

Anticuerpo anticardiolipina de isotipo IgG y/o IgM

- Presente en suero o plasma en título medio o alto (> 40 GPL o MPL, o $>$ percentil 99), en ≥ 2 ocasiones, con por lo menos 12 semanas de diferencia, medido a través un ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) estandarizado.

Anticuerpo anti β_2 GPI de isotipo IgG y/o IgM

- Presente en suero o plasma (título $>$ percentil 99), ≥ 2 ocasiones, con por lo menos 12 semanas de diferencia, medidos a través de un ELISA estandarizado, de acuerdo con los procedimientos recomendados.

*Adaptado de Miyakis, S. et al. (2006).⁶ [‡]El síndrome está presente si se cumplen ≥ 1 criterio clínico más 1 criterio de laboratorio).

β_2 GPI, β_2 glicoproteína I; ELISA, ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas; GPL, unidades de fosfolípido IgG; GMP, unidades de fosfolípido IgM

Los ensayos de anticoagulante lúpico detectan anticuerpos capaces de prolongar el tiempo de coagulación *in vitro*. Estos anticuerpos tienen como diana la

β 2GPI y la protrombina, ambas proteínas plasmáticas con gran afinidad por los fosfolípidos aniónicos.^{1, 8}

Los anti-B2GPI son una población heterogénea de anticuerpos con subpoblaciones que reconocen diferentes dominios de la β 2GPI, en los últimos años se ha demostrado que los anti dominio I son los de mayor importancia clínica.⁹ Los anticuerpos anticardiolipina β 2GPI y son detectados por ELISA.¹⁰

El anticoagulante lúpico relacionado o debido a anticuerpos anti- β 2GPI tiene una relación más fuerte con riesgo de trombosis que asociado a antitrombina. Se ha demostrado mayor riesgo de trombosis con AL dependiente de anti- β 2GPI isotipo IgG que con IgM.⁹ La presencia aislada de anti- β 2GPI o aCL no ha demostrado tener una asociación fuerte con complicaciones tromboembólicas. Los pacientes con positividad para más de una prueba de laboratorio de aPL tienen un mayor riesgo de trombosis y de forma particular aquellos con tres pruebas positivas tienen que se ha reconocido como de "alto riesgo" trombotico (5.3% por año) ya que se ha asociado de forma importante con la recurrencia y severidad de trombosis.^{10, 11}

β 2-Glucoproteína I

La β 2GPI es una proteína de 50 kd, circulante en la sangre y es codificada en el cromosoma 2. Su concentración plasmática es de aproximadamente 150-300 μ g/ml. Está conformada por 325 aminoácidos y pertenece a una familia de proteínas de control del complemento con dominios homólogos "sushi". Está compuesta por 4 dominios que contienen dos puentes disulfuro cada uno y un quinto dominio (V) que contiene un puente disulfuro extra que une la cisteína (Cys) 288 con la Cys326. Esta unión tiene una configuración única, con una exposición de la Cys 326 la cual se asocia a su participación en daño celular por estrés oxidativo.^{1, 12, 13}

El dominio V contiene un segmento largo cargado positivamente que forma un asa hidrofóbica y constituye el sitio de unión para los fosfolípidos aniónicos y receptores de superficie celular como la anexina II, receptores tipo toll, glucoproteína I α y ApoER2. El dominio I contiene el epítipo glicina 40-arginina 43 (G40-R43) responsable de la unión a anticuerpos relacionados con trombosis. El anticuerpo requiere dos moléculas de β 2GPI para unirse de forma estable a la superficie celular. Hay evidencia de otras regiones en el dominio I pueden tener un papel en la unión de anticuerpos antifosfolípidos. Dentro de la estructura del dominio I, R39, el cual se encuentra adyacente a la región G40-R43, representa el aminoácido con la exposición de una mayor superficie y parece estar más involucrado a la unión a anticuerpos.^{12, 14, 15}

La β 2GPI es capaz de adoptar diferentes conformaciones dependiendo de su interacción con superficies aniónicas; circular, en forma de S y en forma de J.¹² En su forma nativa circular la β 2GPI tiene el epítipo G40-R43 oculto por el dominio V. En su forma de S una cadena de carbohidratos cubre el epítipo G40-R43.¹⁵ Cuando se incuba la β 2GPI en superficies aniónicas como los fosfolípidos sufre un cambio de conformación de su forma nativa cerrada a una forma abierta en forma de J lo que resulta en exposición del epítipo G40-R43 en el dominio I. Se ha observado que la β 2GPI en su conformación nativa no tiene efectos en la generación de trombina, en cambio en su conformación en J tiene propiedades anticoagulantes. Al unirse los anticuerpos al epítipo G40-R43 estos pueden interferir con su actividad anticoagulante causando trombosis.^{12, 15} Se han descubierto anticuerpos contra el dominio I, específicamente contra el epítipo G40-R43 los cuales incrementan notablemente el riesgo de trombosis y están también asociados a morbilidad en el embarazo.¹⁴

Al unirse el aPL a dos moléculas de β 2GPI estabiliza su unión a la membrana celular e incrementa la afinidad por los receptores de membrana que transducen la señal y se inicia una cascada de activación intracelular dando por resultado incremento en expresión de moléculas de adhesión como la E-selectina, molécula de adhesión de las células vasculares 1 (VCAM1) y molécula de adhesión intracelular (ICAM-1). Se incrementa la adhesión de células inmunocompetentes y esto activa células endoteliales.¹

El papel fisiológico de la β 2GPI es pleiotrópico, con implicaciones en procesos relacionados a la coagulación, angiogénesis y aclaramiento de células apoptóticas. In vivo circula en una forma tiol libre (reducida) y la cual está involucrada en la protección de células endoteliales contra el daño inducido por estrés oxidativo. Reduce la captación de LDL oxidada por lo que puede tener un papel fisiológico protector de aterosclerosis.¹³

Estrés Oxidativo

El síndrome antifosfolipídico se caracteriza por un incremento en el estrés oxidativo. Los niveles plasmáticos de complejos β 2GPI-LDL oxidada se observan elevados en pacientes con el síndrome antifosfolipídico en comparación con controles sanos. El estrés oxidativo favorece la formación del complejo β 2GPI-LDL oxidada.

La proporción relativa de la β 2GPI plasmática en su forma oxidada contra su forma tiol libre es significativamente mayor en pacientes con síndrome

antifosfolípido. La β 2GPI en forma oxidada se ha observado asociada a muerte celular inducida por estrés oxidativo en células endoteliales. Las modificaciones postranscripcionales de la β 2GPI vía reacciones de intercambio de tioles han mostrado ser un fenómeno altamente específico de la trombosis secundaria a SAF.¹⁶

La teoría de dos "golpes" del síndrome antifosfolípido propone un primer evento de lesión daña el endotelio y un segundo evento potencia la formación de trombosis, en un individuo susceptible.³ Se postula que un desequilibrio en el balance de oxidoreducción en el medio vascular puede constituir el primer evento que lesione el endotelio, permitiendo que los complejos inmunes de β 2GPI se formen en la superficie celular y jueguen su papel patogénico. Fuentes externas de estrés oxidativo como el tabaquismo favorecen el fenotipo pro-trombótico.¹

En un modelo murino se demostró que los anticuerpos contra el dominio I de la β 2GPI son capaces de antagonizar la actividad de la óxido nítrico sintetasa y esto provocó adhesión de monocitos al endotelio.¹

Los aPL son capaces de activar a las células endoteliales resultando en el incremento de la síntesis de factor tisular (FT), el iniciador más potente de la cascada de la coagulación por vía extrínseca in vivo.^{1, 8} Los anti- β 2GPI incrementan la expresión del factor tisular por monocitos y son capaces de inducir activación de células endoteliales al incrementar la expresión de moléculas de adhesión incluyendo E-selectina, ICAM-I y VCAM-I.¹⁷ Los aPL también son capaces de activar las plaquetas con un aumento consiguiente de tromboxano A₂.^{1, 8} Todos estos eventos resultan en un estado pro-coagulante.

Plaquetas

La β 2GPI interactúa también con receptores plaquetarios, uniéndose al receptor del factor de von Willebrand glucoproteína Iba y al receptor ApoE 2; esto permite que los anticuerpos actúen en estos receptores potenciando la activación plaquetaria, liberación de tromboxano A₂ e incremento en la adhesión plaquetaria. El desplazamiento del activador tisular del plasminógeno (t-PA) del receptor anexina II puede reducir la activación de plasmina y en consecuencia disminuir la fibrinólisis.^{1, 7, 18}

Complemento

La activación de la vía clásica del complemento está implicada en trombosis secundaria a SAF al generar C5b, la cual se une y activa neutrófilos llevando a expresión de factor tisular.¹

Síndrome antifosfolipídico y enfermedad valvular

Las manifestaciones cardiovasculares del síndrome antifosfolipídico incluyen enfermedad valvular, trombosis coronaria, hipertrofia ventricular, disfunción ventricular, trombos intracardíacos, e hipertensión pulmonar.^{19, 20} La enfermedad valvular forma parte de las manifestaciones clínicas asociadas a SAF que no se incluyen dentro de los criterios de clasificación. Dentro de estas se encuentran también la trombocitopenia, alteraciones cutáneas, nefropatía y las manifestaciones neurológicas, sin embargo la enfermedad valvular es la más frecuente de estas.²¹ Los estudios ecocardiográficos han demostrado anomalías cardíacas frecuentemente asintomáticas que antes quedaban sin diagnóstico.²⁰ En estudios realizados con técnicas más especializadas como el ecocardiograma transtorácico demuestran con una mayor frecuencia alteraciones cardiovasculares en pacientes con SAF; esto debido a su mayor sensibilidad para detectar defectos valvulares. De ahí que la frecuencia de lesión valvular en pacientes con SAF mediante ecocardiograma trans-esofágico se reporta en 73% en comparación con 39% mediante ecocardiograma trans-torácico.²²

Los hallazgos ecocardiográficos de la valvulopatía asociada a aFL incluyen engrosamiento valvular, nódulos y vegetaciones. Es típica la afección simétrica y engrosamiento nodular en la línea de unión de las valvas.²³ Las lesiones generalmente son asintomáticas o con mínimas manifestaciones, sin embargo pueden tener una repercusión hemodinámica importante.

De acuerdo al consenso actual la enfermedad valvular asociada a síndrome antifosfolipídico se define como; coexistencia de aPL con: evidencia ecocardiográfica de insuficiencia valvular y/o estenosis mitral y/o estenosis de válvula aórtica. Las lesiones definitorias son: engrosamiento valvular > 3 mm, engrosamiento localizado que involucre la valva proximal o la porción media y/o nódulos irregulares en la cara atrial del borde de la válvula mitral y/o la cara vascular de la válvula aórtica. En todos los casos la presencia o historia de fiebre reumática o endocarditis infecciosa debe descartarse (Tabla 2).⁶ Dada la frecuente asociación y las evidencias fisiopatogénicas que existen se ha sugerido la inclusión de la enfermedad valvular dentro de los criterios de clasificación de SAF. Las lesiones valvulares asociadas a presencia de aPL se presenta en pacientes que no pueden ser clasificados con SAF de acuerdo a los criterios.^{6, 23, 24} En ellos

debe considerarse patogénica la presencia de aPL y deben manejarse de la misma manera que los pacientes con SAF.

Espinola-Zavaleta y colaboradores mediante ecocardiograma transesofágico encontraron lesiones valvulares en 75.9% en pacientes con SAF primario. La insuficiencia fue la lesión valvular más frecuente en 59% de los casos. Cuando se examinaron los eventos embólicos asociados observaron que la trombosis arterial aislada era más frecuente en pacientes con enfermedad valvular.²⁵

Tabla 2 Definición de enfermedad valvular cardíaca asociada con aPL*

La enfermedad valvular cardíaca asociada con aPL es:
Coexistencia de aPL (Criterios de laboratorio para SAF), *junto con*
Detección ecocardiográfica de lesiones y/o
Regurgitación y/o estenosis de la válvula mitral y/o aórtica o cualquier combinación de lo anterior.
El examen de las válvulas se puede realizar con TTE y/o con TEE
La definición de lesiones valvulares incluye:
Grosor valvular > 3 mm,
Engrosamiento localizado que involucra la porción proximal o media de la valva,
Nódulos irregulares en la cara auricular del borde de la válvula mitral y/o la cara vascular de la válvula aórtica.
La presencia y la gravedad de la regurgitación y/o estenosis se deben documentar con ecocardiografía Doppler.
La interpretación debe llevarse a cabo por dos ecocardiografistas expertos.
Tanto la capacidad funcional como la evaluación objetiva del estado del corazón deben ser reportados de acuerdo con los Criterios revisados de la NYHA para el Diagnóstico de Enfermedades del Corazón.
La confirmación de la enfermedad valvular también puede ser proporcionada por hallazgos histopatológicos de endocarditis de Libman-Sacks en pacientes con LES concomitante.
En todos los casos anteriores, la presencia o antecedentes de fiebre reumática y endocarditis infecciosa deben excluirse.
Los pacientes que cumplen con los criterios clínicos de SAF se excluyen de la definición anterior.
Los investigadores también deben indicar si el paciente cumple con los criterios revisados del American College of Rheumatology (ACR) para LES.

*Adaptado de Miyakis, S. et al. (2006).⁶

aPL: anticuerpos antifosfolípidos; SAF: síndrome antifosfolipídico; TTE: ecocardiograma trans-torácico; TEE: ecocardiograma trans-esofágico; NYHA: New York Heart Association; LES: lupus eritematoso sistémico.

Recientemente Endogan y su grupo mediante ecocardiograma trans-esofágico involucró cardíaco en 83.8% de los pacientes con SAF. La lesión estructural más frecuentemente observada fue la insuficiencia mitral en 77.4%. Se observó engrosamiento valvular en 25.8% de los casos. Las lesiones valvulares se asociaron más frecuentemente a pacientes con eventos previos de trombosis venosa profunda o eventos cerebrales vasculares.²⁰ Confirmando que la presencia de enfermedad valvular debe considerarse un factor de riesgo para involucro en SNC. En un estudio similar se reportó involucró cardíaco en 82% y engrosamiento de válvula mitral en 63%.²⁶

En un estudio por Pardos-Gea y colaboradores se valoraron 53 pacientes mediante ecocardiograma transtóraco al diagnóstico de SAF y se realizó seguimiento hasta por 12 años. El 54% de los pacientes tenían enfermedad valvular al inicio. Se encontró que aquellos sin enfermedad valvular basal tenían 8% de probabilidades de desarrollar una lesión valvular, mientras que los pacientes que tenían enfermedad valvular inicial tuvieron una probabilidad del 93% de continuar con las lesiones valvulares o desarrollar nuevas. Los pacientes que mostraron lesiones valvulares al diagnóstico tuvieron una probabilidad de solo el 7% de regresión durante el seguimiento. De los pacientes con enfermedad valvular 13% requirieron cirugía.²⁷

Cirugía Valvular en el SAF

La enfermedad valvular a pesar de ser frecuente en pacientes con SAF suele ser asintomática o ser mínimamente sintomática y solo rara vez los pacientes desarrollan enfermedad valvular grave requiriendo cirugía 4-6%.^{28, 29} Existen diversos procedimientos quirúrgicos que se realizan en pacientes con enfermedad valvular asociada a SAF incluyendo comisurotomía, valvuloplastia, y reemplazos valvulares. La cirugía valvular en pacientes con SAF tiene una alta mortalidad y morbilidad tempranas. La mortalidad va del 6% al 40% dependiendo de las series.^{7, 30} En cuanto al manejo y evolución de los pacientes que requieren cirugía valvular se sabe poco, y la mayoría de la información sobre estos pacientes se obtiene de reportes de caso y algunas series pequeñas.

Erdozain y colaboradores publicaron una serie de 32 pacientes de múltiples centros sometidos a reemplazo valvular, la más grande hasta el momento. En esta, la válvula mitral fue la más afectada en 53% de los casos y de acuerdo con lo reportado en la literatura la insuficiencia fue más frecuente que la estenosis en

todas las válvulas. En 34.4% de los casos el SAF fue secundario a LES. Se reportó una alta asociación de anticardiolipinas, con una prevalencia de 75%. El 78% de los pacientes tenían antecedentes trombóticos y 43.3% obstétricos. En esta serie el 63% de las válvulas fueron mecánicas. En 21% se presentaron complicaciones tempranas, con una morbilidad total del 50%. Las complicaciones más frecuentes fueron las hemorrágicas y trombóticas en 12.5%. La mortalidad temprana fue de 3% y la tardía del 9.6, con una mortalidad global del 12.5%. Dentro de las complicaciones tardías se observó trombosis valvular en un paciente, deterioro valvular no estructural en otro e infección valvular en un paciente.¹⁹

En una serie de 12 pacientes con cirugía valvular Berkun y su grupo reportaron 10 reemplazos valvulares y 2 anuloplastias. Esta serie reportó una alta incidencia de complicaciones inmediatas (33.3%) incluyendo dos muertes. Una secundaria a falla ventricular derecha y la otra por sepsis. La mortalidad tardía fue del 16.6% y la total del 40%. las complicaciones tromboembólicas se presentaron en 20% de los pacientes.³⁰

Hegde publicó una serie de 9 casos de con diagnóstico de SAF sometidos a cirugía cardiovascular todos ellos tenían SAF primario. Tres pacientes se sometieron a reemplazo valvular, los otros seis a derivación coronaria. No hubo mortalidad en este estudio, sin embargo tuvieron una morbilidad elevada (89%). Destacaron los eventos tromboembólicos como la causa más frecuente en 37.5% de los casos, tanto en el periodo post-operatorio inmediato (22.2%) como en el seguimiento a largo plazo (12.5%).³¹

En una revisión de 9 casos, 8 pacientes se sometieron a reemplazo valvular y uno a valvuloplastia. Se reportó una mortalidad temprana del 9% debida a complicaciones tromboembólicas y tardía del 12% también por causas trombóticas. Las complicaciones se observaron en 55% de los pacientes reportando como las más frecuentes las tromboembólicas (22%).³²

En una serie de 5 casos con SAF sometidos a cirugía cardíaca, dos pacientes fueron diagnosticados con SAF posterior a la cirugía. Dos pacientes tuvieron recambio valvular y uno de ellos falleció por complicaciones tromboembólicas encontrándose oclusión trombótica de la prótesis. Hubo tres muertes perioperatorias y una muerte tardía.³³

Gorki y colaboradores publicaron un meta análisis en el 2008 de 57 casos publicados de pacientes con SAF sometidos a cirugía valvular (incluyendo los pacientes de la serie de Berkun y de Massoudy). En este estudio la única enfermedad autoinmune asociada a SAF fue el lupus eritematoso sistémico. Las

edades de los pacientes fueron de 25 a 55 años. Llama la atención que el antecedente de manifestaciones trombóticas en estos pacientes fue más frecuente que el de manifestaciones obstétricas asociadas a SAF; esto puede deberse a la patología valvular como fuente de émbolos. En esta revisión se observa que en los pacientes con SAF primario la afección de la válvula mitral y aórtica tuvo la misma frecuencia, mientras que en pacientes con SAF secundario a LES la válvula más afectada fue la mitral en un 75%. Se confirma la alta mortalidad de estos pacientes con 7% de mortalidad temprana y 12% tardía. La morbilidad se reportó en 58% de los casos y 20% fueron relacionadas a la válvula.⁷

Patología

Es característico el engrosamiento nodular simétrico de válvulas mitrales o aórticas, macroscópicamente se observan válvulas engrosadas, de superficie irregular, trombos y fusión de comisuras.²³ En algunos casos hay vegetaciones verrugosas.²³ Histológicamente hay proliferación de células endoteliales con cambios focales inflamatorios, depósitos importantes de fibrina, edema o fibrosis, calcificaciones focales, hemorragias, necrosis y trombosis capilar. Se puede observar infiltrado mononuclear leve en el subendocardio. Hay depósitos subendoteliales lineares de complemento (C1q, C3, C4) y de anticardiolipinas IgG y fosfatidilserina. Esta unión al subendotelio se cree dirigida contra fosfolípidos de membrana celular que se expresan en la superficie endotelial ocasionando activación del mismo. El estado hipercoagulable de estos pacientes puede ocasionar depósito de fibrina y plaquetas en las válvulas. Los depósitos de inmunoglobulinas, fibrina y trombina en la válvula pueden ser el evento inicial que lleva a disfunción endotelial, inflamación local que resulta en edema y fibrosis causando deformidades, irregularidades en la superficie y vegetaciones o trombos.^{20, 29, 34, 35} En algunos casos se han demostrado anti-β2GPI en válvulas de pacientes con SAF.^{23, 26, 35}

Controversias entre válvulas mecánicas y biológicas

Existen controversias en la literatura mundial, entre el tipo de válvula ideal en pacientes con SAF, mecánicas o biológicas. Dentro de las dos vertientes la mayoría de los grupos sugieren el uso de las válvulas mecánicas argumentando que los pacientes con SAF por la misma enfermedad de base requieren anticoagulación prolongada y tendrían una ventaja teórica al disminuir el riesgo de tromboembolismos. A su vez se ha propuesto que dado que el involucro valvular esta mediado por mecanismos inmunológicos es posible que esperar una rápida destrucción inmunológica de las válvulas biológicas. Se han reportado trombosis tanto de válvulas biológica como mecánicas.^{7, 19}

En la serie de Berkun se colocaron 9 válvulas mecánicas y 2 válvulas biológicas. Hubo un paciente que se sometió a reemplazo valvular aórtico y mitral ambas mecánicas. En este estudio se reemplazo una prótesis valvular y un homoinjerto, en ambos se observaron pequeñas vegetaciones (menores a 5 mm) que consistieron en trombos de fibrina e infiltrado inflamatorio mínimo. Todas las válvulas nativas tuvieron un engrosamiento irregular con distorción de fibras de colágeno, así como infiltrado inflamatorio de extensión variable. Se observaron calcificaciones en 50% y en 90 % se observó neovascularización. Durante el seguimiento hubo disfunción de una válvula mecánica a los 7.5 años y una válvula biológica tuvo disfunción secundaria a desprendimiento de la válvula con desgarramiento de la misma a los 15 meses de la cirugía. Las 9 válvulas restantes se mantenían normofuncionantes en un seguimiento máximo de 8 años. Los autores sugieren que dado que los pacientes con SAF que se someten a cirugía valvular son jóvenes y a que el pronóstico es mejor con un tratamiento médico intensivo el uso de válvulas mecánicas puede ofrecer una ventaja sobre las biológicas.³⁰

Por otra parte algunos apoyan el uso de válvulas biológicas dado su menor riesgo trombotico. Colli y colaboradores sugieren el uso de válvulas biológicas dada una menor mortalidad y morbilidad asociada al estado hipercoagulable del SAF. En su serie se usaron en 87% válvulas mecánicas y 12% (una válvula) fue biológica, su elección de válvulas mecánicas sobre biológicas se debió al requerimiento de tratamiento anticoagulante de estos pacientes debido al estado hipercoagulable. Ellos sugieren que el uso de válvulas mecánicas aumenta el riesgo de tromboembolismo y el uso de válvulas biológicas además disminuiría este riesgo y el de complicaciones hemorrágicas. En este estudio retrospectivo el seguimiento valvular fue de 8 días a 8 años, no se mencionó disfunción de ninguna de las válvulas. El paciente que recibió válvula biológica únicamente tuvo seguimiento por un año debido al tiempo de publicación del estudio.³²

En la serie publicada por Erdozain se colocaron 23 (69.7%) válvulas mecánicas y 10 (30.3%) biológicas. Dos pacientes requirieron reemplazo valvular posterior debido a trombosis de la válvula y deterioro severo de la misma respectivamente. Uno de ellos requirió un reemplazo valvular adicional debido a endocarditis. En este estudio retrospectivo no observaron diferencias en cuanto a evolución de válvulas mecánicas y biológicas.¹⁹

En el meta análisis de Gorki de 57 casos reportados en la literatura 40% de las válvulas aórticas fueron biológicas y 20% de las mitrales. La plástica valvular se intentó en 50% de los pacientes con SAF primario y en 15% del secundario. Dos válvulas mecánicas y una biológica tuvieron trombosis de la misma. Se reportó disfunción en una válvula biológica a los 15 meses y tuvo que ser sustituida; otra

prótesis biológica presentó trombos recurrentes requiriendo trombolisis. Dos prótesis biológicas más fueron sustituidas a los 8 y 9 años respectivamente por formación de pannus y estenosis subsecuente. En esta revisión los autores comentan el beneficio de optar por una válvula mecánica en un paciente joven que requiere anticoagulación a largo plazo. Sin embargo las complicaciones tromboembólicas se observan incluso con un INR de 3-4 lo que pone en riesgo a la prótesis mecánica. La ventaja que ellos dan a las prótesis biológicas es que no requieren tratamiento anticoagulante.⁷

Clase funcional

El incremento de complicaciones quirúrgicas se ha relacionado a una función cardíaca menor aunque pocos estudios toman en cuenta la clase funcional de los pacientes. En la serie de Hegde solo un paciente tenía fracción de eyección menor al 40%, la mayoría de los pacientes 78% se encontraban en clase I de la clasificación NYHA.³¹ En la serie de Berkun 90% se encontraban en clase III-IV. Los pacientes con sobrevida a largo plazo tuvieron mejoría de clase funcional a I. En esta última también se describe la presencia de hipertensión arterial pulmonar severa en 6 pacientes (50%).³⁰ En la serie de Erdozain se encontró hipertensión pulmonar en 40.6%, de esta el 76.6% fue moderada a severa. En esta última el 21% de los pacientes tenían clase funcional I-II y 59% III-IV, en el resto se desconocía la clase funcional.¹⁹

La presencia de hipertensión pulmonar como parte del SAF se debe a vasculopatía y tromboembolismo pulmonar incluso en ausencia de afección mitral.² En pacientes con hipertensión arterial pulmonar que se someten a cirugía valvular incrementa la morbilidad y mortalidad.

Implicaciones Clínicas

La enfermedad valvular en pacientes con SAF se ha asociado a algunas manifestaciones clínicas particulares destacando el riesgo de tromboembolismo y con ello el riesgo de eventos vasculares cerebrales.^{20, 21, 36} Otras manifestaciones neurológicas asociadas son los eventos isquémicos transitorios, epilepsia y migraña.³⁶ La presencia de vegetaciones valvulares se ha observado asociado al desarrollo de epilepsia.³⁵ También se ha demostrado que la lesión valvular en SAF se asocia a un incremento en trombosis arterial.^{20, 27}

Enfermedad valvular en SAF y en fiebre reumática

Dentro del diagnóstico diferencial de la enfermedad valvular en SAF la principal patología a descartar es la fiebre reumática (FR). La FR y el SAF son enfermedades autoinmunes que comparten afección cardíaca y neurológica similar.

La fiebre reumática y la valvulopatía reumática secundaria a esta representa una enfermedad de tejido conjuntivo causada por infección de *Streptococcus pyogenes* en niños y adolescentes susceptibles, aproximadamente 3-4%. El mimetismo molecular, principalmente entre la proteína estreptococcica M y estructuras propias es el mecanismo principal para el desarrollo de fiebre reumática. Los anticuerpos contra antígenos de la pared celular del estreptococo tienen una reacción cruzada con proteínas humanas como miosina, tropomiosina y proteínas valvulares como la laminina y colágeno, así como de la superficie celular neuronal.^{37, 38}

Se han encontrado mecanismos de inmunidad humoral comunes en ambas que sugieren que existen mecanismos patogénicos compartidos en el desarrollo de lesiones valvulares.³⁷ La presencia de anticuerpos anticardiolipinas se ha asociado a ataques agudos de fiebre reumática hasta en 80% y en pacientes en periodos inactivos en un 16 a 40%.²⁵ Los anticuerpos anti- β 2GPI se encuentran en aproximadamente en 24% de estos pacientes.³⁷ Se ha demostrado que los anti- β 2GPI pueden ser inducidos por infecciones y que comparten homología molecular con péptidos bacterianos y virales.³⁹ Se ha postulado que es posible que las infecciones sean el mecanismo desencadenante de la producción de aPL patogénicos.³⁷

Las presentaciones clínicas, patológicas y ecocardiográficas pueden imitar aquellos de la enfermedad valvular reumática.^{21, 40} El engrosamiento valvular típico de la valvulopatía en SAF puede ser confundido con la enfermedad valvular reumática.²³ A su vez las lesiones crónicas asociadas a enfermedad valvular reumática son indistinguibles de la valvulopatía por SAF principalmente las vegetaciones verrugosas.³⁷

Los estudios ecocardiográficos de dos y tres dimensiones son útiles para el diagnóstico diferencial entre enfermedad valvular reumática y la asociada a SAF. Esta última se caracteriza por engrosamiento en valvas con nódulos localizados en la cara atrial de la válvula mitral u la cara vascular de la válvula aórtica (más frecuente en la porción media o su base). En la enfermedad valvular reumática se observan engrosamiento valvular en sus bordes o fusión en el aparato subvalvular y calcificaciones prominentes.^{6, 23, 25, 40, 41}

Una historia clínica detallada, el estudio ecocardiográfico y el inmunológico son básicos para el diagnóstico diferencial entre la enfermedad valvular reumática y la asociada a SAF.

Tratamiento en enfermedad valvular en SAF

Actualmente no existe un tratamiento que tenga impacto positivo en la afección valvular por SAF. El tratamiento anti-coagulante, anti-plaquetario e inmunosupresor ha mostrado ser ineficaz en términos de regresión de lesión valvular y prevención de la aparición de la misma.^{23, 27, 42} En el 2003 se realizó un consenso que sugirió algunas recomendaciones para el manejo de la enfermedad valvular asociada a aPL. El uso de tratamiento anti-plaquetario profiláctico puede ser apropiado para pacientes asintomáticos. Dado que el engrosamiento valvular y las vegetaciones son factores de riesgo para embolismo se recomienda el uso de anti-coagulación con warfarina o heparina para pacientes con enfermedad valvular y evidencia de tromboembolismo previo. Se han descrito casos que con el uso de esteroides en pacientes con valvulopatía asociada a SAF se ha logrado una respuesta clínica y hemodinámica lo que sugiere disminución de edema secundario al proceso inflamatorio, mejorando la función valvular.²⁹ En el consenso del 2003 no hubo acuerdo en cuanto a la utilidad de los esteroides considerando su riesgo-beneficio.⁴³ Todos los pacientes con síntomas asociados a disfunción valvular deben tratarse sintomáticamente con diuréticos y reducción de la postcarga.^{29, 43} La cirugía valvular se debe considerar en pacientes con anomalías hemodinámicas severas secundarias a la enfermedad valvular a pesar de tratamiento sintomático, especialmente cuando las manifestaciones clínicas son de reciente inicio.²⁹

El manejo peri-operatorio de estos pacientes es un reto. Hay poca información en la literatura y ésta se ha obtenido de los reportes de casos y las series publicadas. El manejo conjunto con los servicios de hematología, terapia postquirúrgica y cardiología es de suma importancia. La prevención de complicaciones hemorrágicas o trombóticas, el manejo de la trombocitopenia asociada y el monitoreo adecuado de la anti-coagulación en el marco unos tiempos de sangrado prolongados de forma basal son de particular importancia en estos pacientes. Dentro de las recomendaciones existentes esta el mantener los periodos sin anti-coagulación al mínimo.⁴⁴

El manejo de pacientes con SAF durante la circulación extracorpórea (CPB cardiopulmonary bypass) es complejo ya que las técnicas habituales de monitoreo de la anti-coagulación se ven limitadas por un tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) prolongado de forma basal. De forma adicional es frecuente la coexistencia de trombocitopenia en estos pacientes. El tiempo de coagulación activado (ACT activated clotting time) es la prueba más comúnmente usada para valorar la anti-coagulación inducida por heparina durante la cirugía cardíaca. El protocolo usual consiste en un ACT basal menor a 200 segundos y un ACT mayor a 450 segundos previo al inicio de la CPB. El ACT se repite cada 15 a 20 minutos para mantenerlo mayor a 450 segundos si este es menor se administra heparina

adicional. La prolongación del ACT es similar a la prolongación del TTPa secundaria a actividad del anticoagulante lúpico en el contexto del paciente con SAF. Se puede monitorizar directamente los niveles plasmáticos de heparina por titulación con protamina la cual se ha demostrado que no se afecta por actividad del anticoagulante lúpico. Otra forma es midiendo la actividad anti-Xa del suero heparinizado sin embargo este no es práctico durante la cirugía. Otro enfoque que ha resultado efectivo ha sido la titulación del ACT in vitro pre-quirúrgico con un ajuste a las metas de ACT de acuerdo al mismo.⁴⁴ Se ha adoptado también el manejo con una meta de ACT más prolongada a la usual (>500 segundos) con la creencia de que una mayor anti-coagulación para el CPB es mejor que una inadecuada anti-coagulación.⁴⁵

Existen diversos periodos del riesgo de trombosis en el período perioperatorio; específicamente en el pre-operatorio debido al retiro de la anti-coagulación oral y en el post-operatorio durante el antes de restablecer una adecuada anti-coagulación con heparina o warfarina.^{44, 45}

La plasmaféresis está indicada en el SAF catastrófico en una categoría II de la ASFA (American Society for Aferesis) y se indica como terapia de segunda línea como tratamiento único o asociado a otros medicamentos. Sin embargo el grado de recomendación es 2C (estudios observacionales o series de casos) por lo que su uso aún es imitado a algunos centros hospitalarios.⁴⁶ El mecanismo exacto mediante el cual actúa la plasmaféresis en SAF no es claramente conocido, sin embargo la remoción de anticuerpos antifosfolípidos así como citocinas como el factor de necrosis tumoral y el complemento se proponen como factores que apoyan su utilidad. La plasmaféresis puede tener un efecto inmunomodulador más allá de la remoción de anticuerpos; los efectos reportados en la función inmune incluyen modulación de linfocitos con un cambio en el balance de expresión Th1/Th2 hacia Th2, supresión de la producción de IL-2 e IFN γ .^{46, 47} Se ha usado plasma como reposición de la misma lo que indica que la transfusión de anticoagulantes naturales como la antitrombina y las proteínas C y S pueden contribuir al beneficio del procedimiento. El plasma no es siempre necesario ya que hay reportes con reposición con albúmina que han sido exitosos. Se ha sugerido que el reemplazo con plasma y albúmina en combinación provee el beneficio necesario de la plasmaféresis y disminuye el riesgo de efectos adversos por la transfusión innecesaria de múltiples unidades de plasma.^{46, 48} Su uso en cirugía valvular ha sido poco reportado.²³ La plasmaféresis es un procedimiento bien tolerado y las reacciones adversas se presentan en menos del 5% de los pacientes.^{47, 48} La plasmaféresis ha mostrado un beneficio terapéutico e incremento en la supervivencia de pacientes con SAF catastrófico lo que a su vez

apoya que debe considerarse en el manejo de pacientes que se someten a cirugía cardíaca.

El uso de gamaglobulina normalizo la cuenta plaquetaria en un reporte de caso.⁴⁴ También existe un reporte de caso con uso del inhibidor directo de trombina, bivalirudina, en un paciente con trombocitopenia inducida por heparina.⁴⁵

II. JUSTIFICACIÓN

A pesar de la alta frecuencia de enfermedad valvular en SAF un bajo porcentaje de estos pacientes evolucionará a enfermedad grave requiriendo cirugía en un 4 a 6%; aunque en un pequeño estudio reciente se ha reportado hasta un 13%. La cirugía valvular en pacientes con SAF tiene una alta morbilidad y mortalidad; principalmente por tromboembolismos. El manejo peri-operatorio de estos pacientes persiste como un reto para los involucrados en su manejo y no existe un consenso acerca del manejo hemostático ideal en estos pacientes dado que la mayor parte de la información actual es obtenida de reportes de casos.

Siendo la prevención de complicaciones hemorrágicas y/o trombóticas, así como el manejo de la trombocitopenia asociada son algunos de los puntos de mayor interés en este grupo de pacientes a su vez el manejo de la anti-coagulación en el marco unos tiempos de sangrado prolongados de forma basal dificulta el monitoreo del efecto de la heparina durante la circulación extra-corpórea.

Persisten las controversias acerca del uso de válvulas mecánicas o biológicas en estos pacientes. En nuestra revisión de la literatura mundial observamos predilección por el uso de válvulas mecánicas debido a la necesidad de anti-coagulación prolongada en estos pacientes por la enfermedad de base y tendría una ventaja teórica al disminuir el riesgo de tromboembolismos. Mientras que las válvulas biológicas disminuirían el riesgo de complicaciones trombóticas aunque se sugiere la posibilidad de una rápida destrucción inmunológica de las válvulas biológicas. Se han reportado trombosis en ambos tipos de válvulas si bien existen pocos estudios de seguimiento valvular a largo plazo valorando la disfunción en válvulas mecánicas y biológicas respectivamente así como la vida media de cada una de estas en pacientes con SAF.

Con el mayor conocimiento acerca de la patogenia de la enfermedad, mejoría en su manejo e incremento en longevidad de estos pacientes se incrementara el número de pacientes que desarrollen enfermedad valvular severa requiriendo manejo quirúrgico. Por lo que es de suma importancia incrementar

nuestro conocimiento acerca de esta patología, conocer la eficacia de las opciones terapéuticas al alcance en nuestro medio y la evolución valvular tanto de prótesis mecánicas como biológicas así como de las válvulas nativas sometidas a plastia. De esta forma se mejorara mejorará el manejo de estos pacientes con disminución en la morbi-mortalidad.

III. OBJETIVOS

III.1 Objetivo general

Describir la evolución de los pacientes con síndrome antifosfolípídico y valvulopatía cardíaca que han sido sometidos a cirugía valvular en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, su evolución y seguimiento en la consulta externa de Reumatología del 2000 a la fecha.

III.2 Objetivos Secundarios

Describir el perfil inmunológico de los pacientes con SAF sometidos a cirugía valvular y asociación con las características de las lesiones valvulares y/o complicaciones.

Describir los desenlaces quirúrgicos de pacientes con SAF sometidos a cirugía valvular (mortalidad y complicaciones tempranas y tardías así como las principales causas de las mismas).

Reportar el tratamiento anti-coagulante empleado y en los casos que se realizó y plasmaferesis los motivos que llevaron a esta y su influencia en el desenlace quirúrgico.

Describir la evolución en el tiempo de prótesis biológicas en comparación con las prótesis mecánicas

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

IV.1 Tipo de estudio

Estudio descriptivo, ambilectivo, longitudinal.

IV.2 Ubicación temporal y espacial

Se recabaron los datos de los expedientes y durante las consultas en el servicio de reumatología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" en

el servicio de reumatología de todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión entre enero del año 2000 y julio del 2013.

IV.3 Descripción de la población de estudio

IV.3.1 Población elegible

Pacientes de ambos sexos entre los 18 y 70 años de edad con presencia de valvulopatía asociada a anticuerpos antifosfolípidos que fueron sometidos a cirugía valvular.

IV.3.2 Criterios de inclusión

Pacientes de cualquier edad y género.

Valvulopatía cardíaca asociada a anticuerpos antifosfolípidos con hallazgos ecocardiográficos característicos (Miyakis 2006)

Cirugía valvular entre enero del año 2000 y julio del 2013.

IV.3.3 Criterios de exclusión

Ausencia de anticuerpos antifosfolípidos o anticofactores (aCL, a β 2GPI, anticoagulante lúpico, antifosfatidiletanolamina, antifosfatidilinositol, antiprotrombina, antianexina V, antifosfatidilserina...)

Menos de dos determinaciones de anticuerpos positivos.

Pacientes con información faltante o no consignada en el expediente clínico.

IV.3.4 Criterios de eliminación

Ausencia de cirugía valvular.

IV.4 Especificación de variables

Edad. Numérica continua

Género. Nominal con dos categorías: femenino/masculino.

Edad. Numérica continua

Tipo de síndrome antifosfolipídico. Nominal con dos categorías: primario/ secundario

Tiempo de evolución de SAF. Numérica continua

Tiempo de evolución-cirugía. Numérica continua.

Anticuerpos anti- β 2GPI. Nominal presente/ausente

Anticuerpos anticardiolipinas. Nominal presente/ausente

Anticoagulante lúpico. Nominal presente/ausente.

Anticuerpos antinucleares. Nominal presente/ausente.

Antecedentes trombóticos venosos. Nominal presente/ausente.

Antecedentes trombóticos arteriales. Nominal presente/ausente.

Antecedentes obstétricos. Nominal presente/ausente.

Conteo plaquetario. Numérica continua.

Tipo de lesión valvular. Cualitativa ordinal.

Tipo de válvula colocada. Nominal con dos categorías: biológica/mecánica.

Tratamiento pre-quirúrgico con plasmaféresis. Nominal presente/ausente

Presencia de complicaciones inmediatas trombóticas. Nominal presente/ausente.

Presencia de complicaciones inmediatas hemorrágicas. Nominal presente/ausente.

Presencia de complicaciones inmediatas hemodinámicas. Nominal presente/ausente.

Presencia de complicaciones inmediatas infecciosas. Nominal presente/ausente.

Presencia de complicaciones tardías trombóticas. Nominal presente/ausente.

Presencia de complicaciones tardías hemorrágicas. Nominal presente/ausente.

Presencia de complicaciones tardías hemodinámicas. Nominal presente/ausente.

Presencia de complicaciones tardías infecciosas. Nominal presente/ausente.

Presencia de disfunción protésica. Nominal presente/ausente.

Clase funcional cardíaca pre-quirúrgica NYHA. Cualitativa ordinal cuatro categorías: I, II, III, IV.

Clase funcional cardíaca post-quirúrgica NYHA. Cualitativa ordinal cuatro categorías: I, II, III, IV.

IV.5 Técnicas de obtención de datos

Todos los datos tanto los poblacionales como los referentes a las variables analizadas fueron obtenidos del expediente clínico. En cuanto a los estudios de laboratorio y gabinete las técnicas usadas para su obtención fueron las siguientes:

La determinación de anticuerpos anti- β 2 glucoproteína I y anticuerpos anticardiolipinas se realizó con el estuche comercial ELISA (Quanta Litetm Inova Diagnostics) utilizando antígenos de tercera generación.

Anticoagulante lúpico: tiempo del veneno diluido de víbora de Russell, y tiempo de coagulación de Caolina del 2000 al 2012 y se agregó tiempo de tromboplastina parcial activado sensible a anticoagulante lúpico en 2013

Anticuerpos antinucleares fueron determinados mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) utilizando células HEp2.

Conteo plaquetario mediante equipo Coulter Act diff (Beckman Coulter) con medición fotométrica y tecnología de impedancia y agregometro plaquetario Chrono-Log que utiliza los métodos de impedancia, luminiscencia y turbidimetría.

Ecógrafo Philips modelos iE33 y HD11 con transductor de fase de 3.5MHz obtención de imágenes 2D, Doppler pulsado continuo y color.

V. DEFINICIONES

Síndrome antifosfolípido: un estado de hipercoagulabilidad mediado por anticuerpos contra fosfolípidos de la membrana celular caracterizado por morbilidad obstétrica bien definida y/o episodios de tromboembolismos arteriales y/o venosos.

Anticuerpos antifosfolípidos: (aPL) son un grupo heterogéneo de autoanticuerpos de tipo IgG, IgM e IgA dirigidos contra los diferentes tipos de

fosfolípidos y proteínas de unión a fosfolípidos. Se dividen para su estudio principalmente en anticuerpos anti-cardiolipinas (aCL), anti- β 2 glucoproteína I (anti- β 2GPI) y anticoagulante lúpico (AL), además de otros anticuerpos como antifosfatidiletanolamina, antifosfatidilinositol, antiprotrombina, antianexina V, antifosfatidilserina,.....)

Mortalidad: mortalidad a 30 días; es la muerte dentro de los 30 días de la cirugía sin importar la localización geográfica del paciente. (The Society of Thoracic Surgeons)

Complicaciones tempranas: eventos y complicaciones ocurridas en los primeros 30 días después de la cirugía. (The Society of Thoracic Surgeons)

Complicaciones tardías: eventos y complicaciones ocurridas después de 30 días de la cirugía. (The Society of Thoracic Surgeons)

Disfunción estructural valvular: cualquier cambio en la función (disminución en la clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) de una válvula operada resultante de una anomalía intrínseca de la válvula que causa estenosis o insuficiencia. El deterioro valvular incluye la disfunción o el daño exclusivo por infección o trombosis determinado por reintervención quirúrgica autopsia o investigación clínica. El término deterioro estructural se refiere a cambios intrínsecos a la válvula como desgarros, fracturas, fisuras, escapes, calcificaciones, desplazamientos y disrupción de los componentes de una válvula operada. (The Society of Thoracic Surgeons)

Hipertensión arterial pulmonar (HAP): se define como una presión pulmonar media en reposo ≥ 25 mmHg valorada por cateterismo cardíaco derecho y/o una presión arterial media en ejercicio ≥ 30 mmHg. (European Society of Cardiology / European Respiratory Society Guidelines)

HAP definición ecocardiográfica: El ecocardiograma trans-torácico provee varias variables que correlacionan con el estado hemodinámico cardíaco derecho incluyendo la presión arterial pulmonar. La estimación de la presión arterial pulmonar se basa en la velocidad pico del flujo tricuspídeo de regurgitación. La ecuación simplificada de Bernoulli describe la relación de la velocidad de regurgitación tricuspídea y el gradiente de presión pico de regurgitación tricuspídea = $4 \times (\text{velocidad de regurgitación tricuspídea})^2$. Esta ecuación permite la estimación de la presión arterial pulmonar tomando en cuenta la presión atrial derecha: presión sistólica de arteria pulmonar= gradiente de regurgitación tricuspídea + presión estimada atrial derecha. Teóricamente el cálculo de la presión de la arteria pulmonar es posible mediante estimación derivada de Doppler

la cual tiene una fuerte correlación con la velocidad de regurgitación tricuspídea y el gradiente de presión de regurgitación tricuspídea. Los criterios para estimar la presencia de HAP mediante ecocardiografía son:

- **HAP poco probable:** Velocidad de regurgitación tricuspídea ≤ 2.8 m/s, presión de arteria pulmonar ≤ 36 mmHg.
- **HAP posible:** Velocidad de regurgitación tricuspídea ≤ 2.8 m/s, presión de la arteria pulmonar ≤ 36 mmHg con alguno de: dilatación de cavidades derechas, forma y función del septum interventricular alterada, incremento de grosor de ventrículo derecho, dilatación de arteria pulmonar, incremento de velocidad de regurgitación pulmonar y tiempo de aceleración corto en eyección ventricular derecha a arteria pulmonar; o velocidad de regurgitación pulmonar 2.9- 3.4 m/s, presión de arteria pulmonar de 37-50 mmHg.
- **HAP probable:** Velocidad de regurgitación tricuspídea > 3.4 m/s, presión de arteria pulmonar >50 mmHg con o sin alguno de los siguientes: dilatación de cavidades derechas, forma y función del septum interventricular alterada, incremento de grosor de ventrículo derecho, dilatación de arteria pulmonar, incremento de velocidad de regurgitación pulmonar y tiempo de aceleración corto en eyección ventricular derecha a arteria pulmonar

(European Society of Cardiology /European Respiratory Society Guidelines)

Clase funcional de acuerdo a la **New York Heart Association (NYHA)**: clasificación de pacientes con enfermedad cardíaca basada en severidad clínica y pronóstico.

Clase I: Pacientes con enfermedad cardíaca pero sin limitaciones en la actividad física. La actividad física ordinaria no causa fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.

Clase II: Pacientes con enfermedad cardíaca que resulta en ligera limitación en actividad física. Se encuentran cómodos en reposo. La actividad física ordinaria resulta en fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.

Clase III: Pacientes con enfermedad cardíaca que resulta en marcada limitación de actividad física. Están cómodos en reposo. Actividad menor a la ordinaria causa fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.

Clase IV: Pacientes con enfermedad cardíaca resultante en incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin molestias. Hay presencia de síntomas de falla cardíaca o síndrome coronario agudo incluso en reposo. Si se lleva a cabo cualquier actividad física incrementan los síntomas. (New York Heart Association)

Trombocitopenia: es el resultado de una caída en el número de plaquetas menor a 150,000/ μ L. Se divide en tres grados; leve: 100,000 a 150,000/ μ L, moderada: 50,000 a 100,000/ μ L, severa < 50,000/ μ L. (The American Society of Hematology)

Plasmaféresis: procedimiento terapéutico en el que la sangre del paciente pasa por un dispositivo que separa el plasma de otros componentes de la sangre, el plasma es removido y reemplazado por una solución que puede ser coloide (albúmina y/o plasma) o una combinación de soluciones cristaloides. (American Society of Apheresis)

VI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó análisis descriptivo de cada uno de los resultados. Las variables dicotómicas y ordinales se describieron por medio porcentajes o proporciones simples. Se realizaron medidas de tendencia central: media, moda, mediana para variables numéricas continuas.

VII. RESULTADOS

Durante el período de enero del 2000 a julio del 2013 se sometieron a cirugía valvular 16 pacientes que cumplieron criterios de inclusión. De estos 14 pacientes (87.5%) cumplieron criterios de clasificación de SAF 2006. Los dos pacientes restantes no cumplían criterios para SAF considerándose como valvulopatía asociada a antifosfolípidos. El primero tenía triple positividad (aCL, anti- β 2GPI y AL positivos) además de ecocardiograma trans-torácico compatible con enfermedad valvular por SAF pero no contaba con antecedentes tromboticos ni obstétricos. El otro paciente tenía anticuerpos anti-fosfatidilinositol en dos determinaciones además de ecocardiograma trans-torácico compatible con enfermedad valvular por SAF. Trece mujeres (81.2%) y tres hombres (18.7%). La edad promedio fue de 39 años con un rango de 22 a 57 años y una moda de 47 años. El SAF fue secundario a lupus eritematoso sistémico en 4 pacientes (25%). El promedio de duración del SAF al momento de la cirugía fue de 6 años (rango de 0-19 años). El tiempo de seguimiento posterior a la cirugía tuvo un promedio de 5 años con un rango de 2 semanas a 13 años.

Dos o más aPL se encontraron en 56.2% (9 pacientes) y de estos 66.6% tuvieron triple positividad (6 pacientes). Se encontró AL aislado en un paciente, aCL únicamente en un paciente y solo anti-β2GPI solos en 4 pacientes. El 87.5% tuvo positividad para anticuerpos antinucleares. Trece pacientes (81.2%) tenían antecedente de trombosis venosa o arterial. La trombosis arterial se observó en 10 pacientes (62.5%) mientras que el antecedente de trombosis venosa estuvo presente en cuatro pacientes (25%). Un paciente tenía antecedente de trombosis arterial y venosa. Siete pacientes (43.7%) tuvieron antecedente de evento vascular cerebral. La mitad de los pacientes (8) tenían antecedentes obstétricos característicos de SAF. (Tabla 3). Dos pacientes (12.5%) tenían solo antecedentes obstétricos. Todos los pacientes excepto dos se encontraban con tratamiento anticoagulante con acenocumarina previo a la cirugía (87.5%). Once pacientes (68.7%) tenían tratamiento con hidroxicloroquina y cinco (31.25%) tomaban ácido acetilsalicílico en dosis profiláctica. Cuatro pacientes (25%) tenían dosis baja de esteroide y dos (12.5%) más estaban en tratamiento con inmunosupresor, (azatioprina y ácido micofénolico respectivamente), ambos tenían SAF secundario a lupus eritematoso sistémico. De los pacientes que tomaban esteroides tres tenían SAF secundario a lupus eritematoso sistémico y uno tenía antecedente de hemorragia alveolar.

Tabla 3. Características clínicas e inmunológicas previas a la cirugía y relacionadas al síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

	Valor n=16 (%)
Anticuerpos antifosfolípidos	
2 o más aPL	9(56.2)
AL	1(6.25)
aCL	1 (6.25)
Anti-β2GPI	4(25)
Trombosis	13(81.2)
Arterial	10 (62.5)
EVC	7(43.7)
Periférica	1(6.25)
IAM	2(12.5)
Venosa	4(25)
Obstétrico	8(50)
Aborto	4(25)
Pérdida fetal	3(18,7)
Parto pretérmino	1(6.15)

aPL: anticuerpos antifosfolípidos; AL: antocoagulante lúpico; aCL: anticuerpos anticardiolipinas; Anti-β2GPI: anticuerpos anti-β2 glucoproteína I.

Previo a la cirugía uno de los pacientes tenía síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva con clase funcional IV de la NYHA. Cuatro pacientes tenían clase funcional III (25%) y ocho clase funcional II (50%). Tres pacientes (18.7%) se encontraban asintomáticos con clase funcional I.

No se realizó cateterismo cardíaco en ninguno de los pacientes por lo que la presencia de hipertensión arterial pulmonar (HAP) se detectó mediante ecocardiograma siguiendo las guías de la ESC/ERS. Seis pacientes tenían HAP poco probable (37.5%), seis HAP posible (37.5%) y cuatro pacientes tenían HAP probable (25%). El 75% (12) de los pacientes presentaba trombocitopenia asociada a SAF. En diez pacientes (62.5%) fue leve y en 2 (12.5%) moderada. Ningún paciente presentó trombocitopenia severa.

La válvula más afectada de forma inicial aislada fue la aórtica en 6 pacientes (37.5%), seguida de la mitral en 5 (31.2%). De forma combinada las válvulas aórtica y mitral se afectaron en 3 pacientes (18.7%). La válvula tricuspídea se afectó de forma aislada en 2 pacientes (12.5%). El tipo de afección valvular no se vio afectada por el perfil inmunológico de los pacientes. (Tabla 4).

Tabla 4. Relación entre el perfil inmunológico con el tipo de valvulopatía					
Paciente	AL	aCL	anti-β2GPI	Otros	Valvulopatía
1	-	+	-		EAO grav
2	+	+	-		DLAO grav
3	+	+	+		DLM grav
4	-	-	+		IM grav
5	+	+	-		DLM grav, DLAO grav
6	+	+	+		IT grav
7	-	-	-	aFI	DLM mod
8	+	+	-		DLM mod
9	-	-	+		DLM grav, DLAO mod
10	-	-	+		IM grav, IAO grav
11	-	-	-		DLAO grav
12	-	-	+		DLAO grav
13	+	+	+		IT grav
14	+	+	+		IM grav
15	+	+	+		DLAO grav
16	+	-	-		EAO grav

AL: anticoagulante lúpico; aCL: anticuerpos anticardiolipinas; Anti-β2GPI: anticuerpos anti-β2 glucoproteína I; aFI: antifosfatidilinositol; EAo: estenosis aórtica, DLAo: doble lesión aórtica; DLM: doble lesión mitral; IM: insuficiencia mitral; IT: insuficiencia tricuspídea; IAo: insuficiencia aórtica; grav: grave; mod: moderada.

Durante el período comprendido en el estudio (2000-2013) se sometieron a cirugía un total de 22 válvulas. Se realizó valvuloplastia mitral en 2 pacientes. Uno tenía antecedente de valvuloplastia previa once años antes (1995) y posterior a la segunda requirió reemplazó valvular a los seis años. Una paciente que requirió reemplazo valvular mitral y aórtico tenía antecedente de valvuloplastía mitral en 1995; esta paciente tuvo disfunción de ambas válvulas a los 8 y 9 años respectivamente, ambas son prótesis mecánicas.

En este período se realizó reemplazo de veinte válvulas, de estas ocho fueron aórticas (40%), nueve mitrales (45%) y tres tricuspídeas (15%). Una paciente sometida inicialmente a reemplazo valvular mitral con prótesis biológica presentó disfunción a los 7 años y desarrollo insuficiencia tricuspídea grave que requirió recambio de prótesis mitral y reemplazo valvular tricuspideo por prótesis mecánica y biológica respectivamente. Después de un seguimiento de cinco años ambas prótesis se encontraban normofuncionantes al final de este estudio.

En total se colocaron once válvulas mecánicas (55%) y nueve biológicas (45%). Las prótesis mecánicas colocadas fueron: ATS, Carbomedics, Edwards Mira y St. Jude. Las biológicas fueron: Carpentier Edwards y del INC. La paciente número 3 fue sometida a valvuloplastía y conservaba un área valvular adecuada al final del estudio, por lo que por el momento se difirió el cambio valvular.

Tabla 5. Datos quirúrgicos y post-quirúrgicos							
Paciente	Qx	Prótesis	Evolucion valvular	Otras válvulas	Seguimiento	C. tempranas	C. tardías
1	CVAo	Mec.	Sin alteraciones	IM lig, IT lig.	4 años	Sí	Sí
2	CVAo	Biol.	Sin alteraciones	IT lig	1 año	Sí	No
3	Valvuloplastía M	NA	DLM mod, AVM 1.1 mm	IT mod	1 año	Sí	Sí
4	CVM	Biol	EPM	IT grav	8 años	No	No
	RCVM y CVT	Mec/Biol	Sin alteraciones	IP lig	5 años	Sí	No
5	CVAo y CVM	Mec/Mec	DLPAo grav, DLPM grav	IT mod	11 años	Sí	No
6	CVT	Biol	DLPT grav	IM lig	6 años	Sí	Sí
7	CVM	Mec	NA	IT lig	6 años	Sí	No
8	Valvuloplastia M	-----	DLM mod	IT mod	6 años	No	No

	CVM Mec	Mec	Sin alteraciones	IT lig	7 años	Defunción	NA
9	CVM y CVAo	Mec/Mec	IPAo grav, PM sin alteraciones	IT lig	3 años	Sí	No
10	CVM y CVAo	Biol/Biol	IPM mod IPAo mod	IT lig	13 años	No	No
11	CVAo	Mec	Sin alteraciones	IT mod	8 años	Sí	No
12	CVAo	Mec	Sin alteraciones	IM lig	5 años	Sí	No
13	CVT	Biol	No tiene ECO de control	Ninguna	6 meses	Sí	No
14	CVM	Biol	NA	IT lig	NA	Defunción	NA
15	CVM	Mec	-----	IT lig	2 meses	No	No
16	CVAo	Biol	-----	Ninguna	2 semanas	No	NA

CVAo; cambio valvular aórtico; CVM: cambio valvular mitral; M: mitral; DLM; doble lesión mitral; CVT: cambio valvular tricuspídeo; RCVM recambio válvula mitral; Mec: mecánica; Biol: biológica; AVM área valvular mitral; DLPAO: doble lesión de prótesis aórtica; DLPM: doble lesión de prótesis mitral; DLPT: doble lesión de prótesis tricuspídea; IPAo: insuficiencia de prótesis aórtica; EPM: estenosis prótesis mitral PM: prótesis mitral; IPM: insuficiencia de prótesis mitral; IM: insuficiencia mitral; IT: insuficiencia tricuspídea; IP: insuficiencia pulmonar; lig: ligera; mod: moderada; grav: grave; NA: No aplica; ECO: ecocardiograma; C: complicaciones.

En el seguimiento a las prótesis que fue de 2 semanas hasta 13 años, un total de 7 válvulas tuvieron disfunción (35%); de estas 4 fueron biológicas (57.1%) y tres fueron mecánicas (42.8%). El tiempo medio de disfunción para las válvulas biológicas fue de 4.5 años mientras que para las mecánicas fue de 7.6 años. Durante este período de seguimiento catorce pacientes desarrollaron otra valvulopatía (87.5%). La insuficiencia tricuspídea se desarrolló en diez pacientes (62.5%), la insuficiencia mitral en 3 (18.7%) y la insuficiencia pulmonar en uno (6.25%). El paciente trece por causas extra-médicas no cuenta con ecocardiograma de control; si bien se mantiene asintomático. En los pacientes 15 y 16 no se ha realizado ecocardiograma de control salvo el postoperatorio por el corto tiempo post-cirugía, 2 meses y 2 semanas respectivamente (Tabla 5).

Se realizó plasmaféresis pre-quirúrgica en nueve pacientes. Cinco de ellos (55.5%) tenían perfil de alto riesgo trombótico con triple positividad de anticuerpos. Tres (33.3%) tenían doble positividad. En un paciente con anti-fosfatidilinositol se realizó plasmaféresis por el antecedente de trombosis arterial (evento vascular cerebral). De estos pacientes ocho (88.8%) presentaron complicaciones post-quirúrgicas y únicamente un paciente evolucionó sin eventualidades (Tabla 6).

Tabla 6. Pacientes sometidos a plasmaféresis: perfil inmunológico y complicaciones						
Paciente	AL	aCL	anti- β 2GPI	Otros	No. Sesiones	Complicaciones

2	+	+	-		3	Hemodinámica, trombotica, hemorrágica
5	+	+	-		1	Hemorrágica
6	+	+	+		2	Trastornos del ritmo, hemodinámicas, respiratorias, infecciosas
7	-	-	-	aFI	2	Hemorrágica
8	+	+	-		1	Defunción
11	+	+	+		5	Trastornos del ritmo
13	+	+	+		2	Respiratorias
14	+	+	+		2	Defunción
15	+	+	+		2	Ninguna

AL: anticoagulante lúpico; aCL: anticuerpos anticardiolipinas; Anti- β 2GPI: anticuerpos anti- β 2 glucoproteína I; aFI: anticuerpos anti-fosfatidilinositol.

Dos de los pacientes que recibieron plasmaféresis fallecieron debido a complicaciones quirúrgicas no asociadas al SAF ni a la plasmaféresis como se detallará más adelante. De los pacientes que recibieron plasmaféresis 5 presentaron reacciones adversas. En un caso se presentó náusea que cedió de forma espontánea. El paciente quince presentó urticaria que cedió de forma espontánea. En tres casos se presentó hipotensión, en dos de estos transitoria y que cedió con administración de cristaloides finalizando la sesión sin eventualidades. La paciente cinco presentó hipotensión que no cedió a administración de cristaloides por lo que tuvo que interrumpirse la sesión de plasmaféresis posterior a lo cual recibió cinco días de gamaglobulina intravenosa a dosis de 400 mg/kg/día. Cinco de los pacientes tuvieron anticoagulante lúpico negativo posterior a la plasmaféresis. No se realizó anticoagulante lúpico posterior a plasmaféresis en tres pacientes, incluyendo el paciente con anticuerpos anti-fosfatidilinositol. El paciente once después de cinco sesiones de plasmaféresis continuaba con actividad de anticoagulante lúpico. Este paciente presentó fibrilación auricular trans-quirúrgica que requirió cardioversión eléctrica e infusión de amiodarona.

Se presentaron complicaciones tempranas en 81.25 % de los pacientes y tardías en 21.4%. Tres pacientes evolucionaron sin eventualidades. De las complicaciones tempranas las más frecuentes fueron las hemodinámicas en 31.25%, seguidas de las hemorrágicas y los trastornos del ritmo en 25 % cada una. Las complicaciones trombóticas y respiratorias se presentaron en 12.5 % cada una. Una paciente presentó trombocitopenia inducida por heparina y un paciente complicaciones infecciosas (neumonía nosocomial).

Hubo dos muertes peri-operatorias debido a complicaciones quirúrgicas. La paciente número 8 presentó descompensación hemodinámica a las 24 horas post-quirúrgicas por lo cual se realizó ecocardiograma trans-torácico y debido a sospecha de trombosis de válvula mecánica y al gran compromiso hemodinámico que presentó fue reintervenida sin encontrarse alteraciones en la prótesis. Posterior a la segunda cirugía la cual tuvo un tiempo de circulación extracorpórea de 120 min la paciente presentó choque cardiogénico del cual no se recupero falleciendo a las 48 horas. La paciente número 14 presentó ruptura atrial izquierda de forma trans-quirúrgica que fue reparada con pericardio bovino; presentó síndrome vasopléjico que no respondió a manejo farmacológico falleciendo a las 12 horas post-quirúrgicas.

De los catorce pacientes que continuaron seguimiento tres presentaron complicaciones tardías. Dos pacientes presentaron complicaciones infecciosas (14.2%) y uno complicaciones respiratorias (7.1%). La mortalidad fué del 12.5% (Tabla 7). No hubo relación entre el perfil inmunológico y la presencia y características de las complicaciones. En el caso de las complicaciones trombóticas se desarrolló una trombosis venosa profunda de forma temprana en un paciente con anticoagulante lúpico y anticuerpos anti-cardiolipinas positivos. El otro caso tenía anticuerpos anti-β2 glucoproteína I positivos y se presentó con un ataque isquémico transitorio dentro de las primeras 48 horas post-cirugía. De los tres pacientes que evolucionaron sin eventualidades uno tenía solamente anti-β2 glucoproteína I positivos, otro tenía triple positividad de anticuerpos y el tercero únicamente anticoagulante lúpico positivo. En la paciente 16 no fue posible valorar desenlaces ni complicaciones tardías por el tiempo post-cirugía (2 semanas). (Tabla 8).

Tabla 7. Complicaciones tempranas y tardías	
Valor n=16 (%)	
Tempranas	
Mortalidad	2(12.5)
Complicaciones	13(81.25)
Hemodinámicas	5(31.25)
Hemorrágicas	4(25)
Infecciosas	1(6.25)
Trombóticas	2(12.5)
Trastornos del ritmo	4(25)
Respiratorias	2(12.5)
Trombocitopenia inducida por heparina	1(6.25)

Tardías	
Mortalidad	0
Complicaciones	3(21.4)
Infecciosas	2 (14.28)
Respiratorias	1(7.1)

Once pacientes (78.5%) tuvieron mejoría de la clase funcional según la NYHA posterior al procedimiento quirúrgico. Tres pacientes (21.4%) no tuvieron cambios en su clase funcional. En cuanto a la HAP 5 pacientes(41.6%) mostraron mejoría y 7 (58.3%) no tuvieron cambios. En dos pacientes debido al corto tiempo post-quirúrgico, (2 meses y 2 semanas respectivamente) no fue posible valorar la evolución.

El estudio histopatológico estuvo disponible en 18 válvulas nativas y una prótesis biológica que fue retirada. En las válvulas nativas el hallazgo más frecuente fue la fibrosis observada en 13 válvulas (72.22%). Se encontró inflamación en 6 (33.3%), calcificación en 6 (33.3%), engrosamiento en 4 (22.2%), vegetaciones en 3 (16.6%), trombosis en 3 (16.6%) y degeneración mixoide en 2 (11.1%). En la prótesis biológica retirada por disfunción se observó infiltrado inflamatorio crónico, fibrosis y calcificación extensa. Ninguna de las válvulas de los cuatro pacientes con SAF secundario mostró inflamación, una mostró degeneración mixoide, una trombosis, otra engrosamiento valvular, fibrosis y calcificación y la cuarta mostró fibrosis y vegetaciones.

Tabla 8. Relación de perfil inmunológico con complicaciones.

Paciente	AL	aCL	anti- β 2GPI	Otros	C. tempranas	C. tardías
1	-	+	-		Hemodinámica, hemorrágica	Infecciosa
2	+	+	-		Hemodinámica, hemorrágica, trombótica	-----
3	+	+	+		Trombocitopenia inducida por heparina	Respiratoria
4	-	-	+		Infecciosa	-----
5	+	+	-		Hemorrágica	-----
6	+	+	+		Hemodinámica, trastornos de ritmo, respiratoria	Infecciosa
7	-	-	-	aFI	Hemorrágica	-----

8	+	+	-		Defunción	NA
9	-	-	+		Hemodinámica, trastornos del ritmo	----
10	-	-	+		----	----
11	+	+	+		Trastornos del ritmo	----
12	-	-	+		Trombótica	----
13	+	+	+		Respiratoria	----
14	+	+	+		Defunción	NA
15	+	+	+		----	----
16	+	-	-		----	NA

AL: anticoagulante lúpico; aCL: anticuerpos anticardiolipinas; Anti-β2GPI: anticuerpos anti-β2 glucoproteína I; aFI: anticuerpos anti-fosfatidilinositol; C: complicaciones; NA: No aplica.

VIII. DISCUSIÓN

El SAF es una enfermedad autoinmune compleja, frecuentemente asociada a lupus eritematoso sistémico. Sus principales características son las pérdidas fetales y eventos trombóticos en presencia de aPL. En este estudio decidimos incluir no solo los pacientes con SAF sino también aquellos con valvulopatía cardíaca asociada a anticuerpos antifosfolípidos persistentes, dado que dichos anticuerpos por si mismos han sido relacionados a lesiones valvulares independientemente de la presencia del síndrome. Si bien la valvulopatía aún no se ha incluido en los criterios de clasificación, su presencia se detalla dentro del consenso de 2006 por su trascendencia clínica y clara asociación.⁶ Las lesiones valvulares se han demostrado por ecocardiografía en un 75.9% a 83.8%.^{20, 25, 26} El hallazgo más frecuente es la insuficiencia mitral en 63% a 77.4% seguida por la insuficiencia aórtica en 9.3% a 32%.^{20, 26} A pesar de la frecuencia de la afección valvular en SAF muy pocos pacientes requieren cirugía valvular siendo esta necesaria en 4-6% de los pacientes.²⁸ La válvula que más frecuentemente se somete a cirugía valvular es la mitral en 53% a 75%.^{7, 19} En nuestro estudio se incluyeron 16 pacientes que requirieron cirugía valvular entre el año 2000 y julio de 2013. Dos de ellos requirieron cirugía en dos ocasiones en este período. En nuestra serie la válvula que de forma inicial estaba afectada con más frecuencia fue la aórtica en 37.5%, seguida de la mitral en 32.2%. Sin embargo la válvula mitral fue la más frecuentemente intervenida en 50% de los procedimientos ya que los dos pacientes que requirieron reintervención fue por afección mitral y en las dos pacientes sometidas a valvuloplastia esta fue de la válvula mitral. En 36.3% de los procedimientos se reemplazo la válvula aórtica y en 13.6% la tricuspídea de forma similar a lo reportado en la literatura.

La presencia de enfermedad valvular asociada a anticuerpos antifosfolípidos se ha asociado de manera más importante a eventos trombóticos más que obstétricos (78% vs 43%).^{7, 19} Las trombosis arteriales y de forma particular los eventos vasculares cerebrales se asocian de forma particular a la afección valvular en SAF.^{20, 23, 36} En este estudio 62.5% de los pacientes tenían antecedente de trombosis arterial. Siete pacientes (43.7%) tenían antecedente de evento cerebral vascular (EVC). En total el 81% de los pacientes tenía antecedente de algún evento émbolico. Esto resalta la importancia de la enfermedad valvular en SAF como fuente tromboémbolica y de forma particular como factor de riesgo para trombosis a nivel del sistema nervioso central. También se analizó su asociación a presencia de anticoagulante lúpico que se sabe es el anticuerpo con factor de riesgo más fuerte para el antecedente de trombosis.^{49, 50} La presencia de anticoagulante lúpico se ha reportado en hasta 81.2% de los pacientes con enfermedad valvular en SAF.²³ En nuestra serie la presencia de AL se observó en 56.2% y de los siete pacientes con antecedente de EVC tres (42%) tenían AL positivo. De los diez pacientes con antecedentes trombóticos seis lo tenían positivo y de los seis pacientes con perfil inmunológico de alto riesgo (triple positividad) cuatro tenían antecedente trombótico. En general el perfil inmunológico de nuestros pacientes fue muy homogéneo encontrándose en exactamente la misma proporción (56.2%) cada uno de los tres anticuerpos principales (anticoagulante lúpico, anti-cardiolipinas, y anti- β 2 glucoproteína I).

La patogénesis de la enfermedad valvular en SAF no es muy clara. Se han encontrado depósitos subendoteliales lineares de anti-cardiolipinas; cuyos depósitos se postula pueden iniciar la activación endotelial y resultando finalmente en el daño valvular.^{29, 35} Los hallazgos histopatológicos reportados en todas las válvulas fueron compatibles con lo referido en la literatura, el más frecuente fue la fibrosis en 76.4% de las válvulas, otros datos encontrados fueron inflamación, calcificación, engrosamiento valvular y vegetaciones. Se observó trombosis en dos válvulas. Llama la atención que ninguna de las válvulas de pacientes con LES mostró inflamación. La prótesis biológica disfuncional que fue retirada mostró infiltrado inflamatorio crónico, fibrosis y calcificación extensa de forma similar a las válvulas nativas dañadas por SAF sugiriendo un mecanismo inmunológico es su daño. El estudio histopatológico con inmunofluorescencia no se realiza de forma rutinaria incluyendo en nuestra serie, si bien se está planeando actualmente un protocolo para incluirlo en este grupo de pacientes y poder mejorar el entendimiento de la fisiopatología de estas lesiones.²⁹ En nuestro estudio se encontraron anticuerpos anti-cardiolipinas en 56.2% de los pacientes.

La cirugía valvular en SAF tiene una alta mortalidad reportada que va de un 6 a 40% dependiendo de la serie.^{7, 19, 30} Las causas más frecuentes de mortalidad

reportadas en la literatura son las tromboémbolicas.^{7, 32, 33} En nuestro estudio la mortalidad fue del 12.5% y las dos muertes fueron peri-operatorias debido a complicaciones quirúrgicas. En un caso la paciente presentó ruptura atrial transquirúrgica y síndrome vasopléjico en el otro casi se presentó choque cardiogénico posterior a una segunda intervención por sospecha de trombosis de válvula mecánica.

La morbilidad en pacientes con SAF se reporta entre el 20%-81.2%.^{7, 19, 30} Las complicaciones asociadas a la válvula se han reportando en 20% de los casos.⁷ Las principales causas de morbilidad son las hemorrágicas y las trombóticas.^{19, 30, 31} En nuestra serie la morbilidad global fue de 81.2%; tres pacientes evolucionaron sin eventualidades. Las complicaciones tempranas fueron más frecuentes y de estas las hemodinámicas en 31.25%, seguidas de las hemorrágicas y los trastornos del ritmo en 25% cada una. Contrario a lo reportado internacionalmente las complicaciones trombóticas se observaron únicamente en dos pacientes (12.5%). Una paciente cursó con trombocitopenia inducida por heparina; tres pacientes presentaron complicaciones infecciosas, una paciente desarrolló neumonía nosocomial de forma temprana, los dos procesos infecciosos tardíos fueron infecciones de herida quirúrgica. La presencia de trastornos del ritmo y trombocitopenia inducida por heparina han sido reportadas previamente en pacientes con SAF y cirugía valvular.³¹

En este momento no se ha demostrado que los anti-coagulantes, los antiplaquetarios ni los inmunosupresores tengan impacto en mejorar o retrasar la afección valvular en el SAF.^{23, 25, 42} En nuestro estudio todos los pacientes recibían tratamiento previo al evento quirúrgico y lo habían recibido en promedio de 6.3 años (1 a 19 años). Recibían anticoagulación oral en 87.5%, seguido de los antimaláricos en 68.7%, aspirina en dosis profiláctica en 31.2% y esteroides en 25%. Tres de los pacientes recibiendo esteroides tenían SAF secundario a LES y uno tenía antecedente de hemorragia alveolar. Dos pacientes con SAF secundario a lupus eritematoso sistémico recibían inmunosupresores. Ninguno de los tratamientos tuvo efecto sobre la evolución valvular.

En cuanto al manejo perioperatorio de estos pacientes no existe un consenso acerca del tratamiento óptimo y continua siendo un reto para el equipo médico por el riesgo de complicaciones trombóticas, la dificultad en el monitoreo de la anticoagulación con heparina durante la circulación extracorpórea en pacientes con tiempo de coagulación activado (ACT) prolongado de forma basal y las dificultades del balance del riesgo trombótico hemorrágico.⁴⁴ Las recomendaciones actuales incluyen disminuir los períodos sin anti-coagulación al mínimo, el monitoreo de forma directa de la actividad de la heparina mediante

titulación con protamina, realizar titulación in vitro del tiempo de coagulación activado pre-quirúrgicos y ajustar la meta de ACT a estos.⁴⁴ Un método terapéutico que ha sido reportado en algunos casos de cirugía valvular y ha demostrado su utilidad en SAF catastrófico es la plasmaféresis, en esta condición clínica está indicada como categoría II de la ASFA (American Society for Aferesis) y con grado de recomendación 2C.^{23, 46} En los pacientes sometidos a cirugía valvular la plasmaféresis se realiza con los objetivos de normalizar el ACT para que durante la circulación extracorpórea se pueda monitorizar la heparina mediante esta y para disminuir el riesgo trombogénico en el post-operatorio inmediato y mediano.^{46, 47} Se realizó plasmaféresis en nueve (56.2%) de nuestros pacientes. Todos excepto en uno tenían perfil de alto riesgo trombótico (doble o triple positividad de aPL). En un caso con anticuerpos anti-fosfatidilinositol se decidió dar plasmaféresis al considerar alto el riesgo por el antecedente de evento trombótico arterial. Todos excepto uno de los pacientes que recibieron plasmaféresis presentaron complicaciones tempranas (88.8%) principalmente hemodinámicas y trastornos del ritmo; solo uno de estos pacientes presentó un evento trombótico. La baja frecuencia de eventos trombóticos en nuestra serie a diferencia de lo reportado en la literatura mundial que coloca a las complicaciones trombóticas como la causa más frecuente de morbi-mortalidad de estos pacientes puede reflejar el éxito de esta terapia para reducir las complicaciones trombóticas y la mortalidad asociada a la misma.

El uso de válvulas mecánicas se ha preferido sobre las biológicas por la anti-coagulación prolongada que requieren los pacientes con SAF y la ventaja de disminuir los tromboembolismos. A su vez se ha sugerido que los mecanismos inmunológicos implicados en la patogenia del SAF pueden favorecer la destrucción rápida de válvulas biológicas.^{7, 19, 30, 32} Hay pocos estudios con seguimiento valvular a largo plazo y en estos se han reportado trombosis y disfunción tanto de válvulas biológicas como mecánicas con una frecuencia similar.^{7, 23, 30} Sin embargo la disfunción de válvulas biológicas ha sido más temprana que la de válvulas mecánicas (15 meses contra 7.5 años).³⁰ En este estudio se colocaron once válvulas mecánicas y nueve biológicas. Durante el seguimiento siete válvulas mostraron disfunción de estas cuatro fueron biológicas y tres mecánicas. La disfunción de válvulas biológicas fue más temprana que la de mecánicas con un promedio de 4.5 años contra 7.6 años respectivamente. La experiencia en nuestro centro sugiere que las válvulas biológicas si tienen una vida media menor a las mecánicas por lo que estas últimas continúan siendo de primera elección en estos pacientes.

La plastia valvular se ha intentado con más frecuencia en las válvulas mitrales, en un 50% y más de la mitad eventualmente requerirá reemplazo

valvular.⁷ Sin embargo se ha propuesto como una terapia inicial en pacientes jóvenes considerando que la vida media de las prótesis se ve reducida en esta patología prolongando así el tiempo antes de la colocación de las mismas. En nuestra serie se realizaron dos valvuloplastias mitrales. En un caso contaba ya con una valvuloplastia previa once años antes y requirió reemplazo valvular seis años después de la segunda plastia. La segunda paciente posterior a un año de la plastia mitral se conserva funcional.

La presencia de hipertensión pulmonar arterial se ha reportado de 40 a 50% de los pacientes siendo de moderada a severa en más del 70%.^{19, 30} En nuestro estudio la presencia de HAP se detectó mediante ecocardiografía siguiendo las guías de la ESC/ERS, demostrando HAP posible en 37.5% de los pacientes y probable en 25%. De los pacientes con HAP posible y probable el 41.6% mostraron mejoría y el resto permanecieron sin cambios. En cuanto a la clase funcional NYHA ha sido variable en las distintas series siendo de III a IV de un 59% a 90% de los pacientes con mejoría del 100% de los pacientes posterior a la cirugía valvular.^{19, 30} Cincuenta por ciento de nuestros pacientes se encontraron en clase funcional II, el 25% tenía clase funcional III y solo un paciente se encontraba en IV. Se encontraban asintomáticos 18.7% de nuestros pacientes. El 78.5% de nuestra serie tuvo mejoría post-quirúrgica en su clase funcional, el resto de los pacientes se mantuvo sin cambios. La cirugía valvular conlleva una mejoría hemodinámica considerable en pacientes con SAF resultando en una mejoría en su calidad de vida. Es más notoria la mejoría en cuanto a clase funcional que la presentada en la hipertensión arterial pulmonar sin embargo es necesario realizar estudios con cateterismo cardíaco y durante un seguimiento mayor para valorarlo de forma más adecuada.

IX. CONCLUSIONES

La cirugía valvular en el SAF es un procedimiento con alto riesgo de morbilidad y mortalidad. Nuestro centro es un hospital de concentración y si bien la morbilidad continua siendo muy alta (81.2%) se ha logrado reducir la frecuencia de complicaciones principalmente trombóticas. La plasmaféresis empleada en los pacientes con perfil de alto riesgo trombótico, parece haber contribuido en la disminución de las complicaciones trombóticas sin incrementar los riesgos hemorrágicos o infecciosos en comparación con lo reportado en la literatura. Las complicaciones hemodinámicas seguidas de los trastornos del ritmo y las hemorrágicas fueron las más frecuentes. La mortalidad en esta serie fue de 12.5%, acorde con algunas de las mejores evoluciones reportadas en la literatura. El perfil inmunológico no se relacionó con la presencia de lesión valvular ni con las complicaciones quirúrgicas.

La válvula que de forma más frecuente requiere cirugía valvular en pacientes con SAF es la mitral. El tipo de prótesis más usado fue la mecánica en 55% de los casos. De acuerdo a nuestros resultados y el análisis de la literatura consideramos las válvulas mecánicas son preferibles en este grupo de pacientes ya que de *per se* requieren anticoagulación prolongada y dado que las válvulas biológicas mostraron mayor frecuencia en disfunción que y de forma más temprana. El 78% de los pacientes muestran mejoría en clase funcional y el 41.6% muestra una reducción en la presión arterial pulmonar posterior a la cirugía valvular.

La cirugía valvular en SAF continua siendo un procedimiento de alto riesgo con poco conocimiento acerca de su manejo perioperatorio. Es importante realizar un seguimiento estrecho de los pacientes para mejorar su manejo y reducir la morbi-mortalidad. Hacen falta estudios prospectivos para estudiar el manejo perioperativo y poder mejorar la evolución en estos pacientes.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Giannakopoulos B, Krilis SA. The Pathogenesis of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med*. 2013; 368: 1033-44.
2. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med*. 2002; 346: 752-63.
3. Meroni PL, Borghi OM, Rashi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol*. 2011; 7: 330-9.
4. Cervera R, Piette JC, Font J, et. al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002; 46: 1019-27.
5. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010; 376: 1498-509.

6. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Dersen RHWM, de Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reeber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. Inf the literature. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295-306.
7. Gorki H, Malinovski V, Stanbridge RDL. The Antiphospholipid Syndrome and Heart Valve Surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008; 33: 168-81.
8. Ruiz-Irastorza G, Martinez-Berriotxo A, Egurbide MV. Síndrome antifosfolipídico en el siglo XXI. *Med Clin*. 2009; 133: 390-96.
9. de Laat HB, Derksen RH, Urbanus RT, Roest M, de Groot PG. Beta2-glycoprotein I-dependent lupus anticoagulant highly correlates with thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2004; 104: 3598-602.
10. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gresele O, Barcellona D, Erba N, Testa S, Marongiu F, Bison E, Denas G, Banzato A, Padayattil J, Iliceto S. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 237-42.
11. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Testa S, Fierro T, Marongiu F, De Micheli V, Gresele P, Tonello M, Ghirarduzzi A, Birson E, Denas G, Banzato A, Padayattil S, Iliceto JS. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid profile: a multicenter prospective study. *Blood*. 2011; 118: 4714-8.
12. Ioannou Y, Rahman A. Domain I of B2-glycoprotein I: its role as an epitope and the potential to be developed as a specific target for the treatment of the antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2010; 19: 400-5.
13. Ioannou Y, Zhang JY, Passam FH, Rahgozar S, Qi JC, Giannakopoulos B, Qi M, Yu P, Yu DM, Hogg PJ, Krilis SA. Naturally occurring free thiols within B2-glycoprotein I in vivo: nitrosylation, redox modification by endothelial cells, and regulation of oxidative stress-induced cell injury. *Blood* 2010; 116: 1961-70.
14. Pelkmans L, de Laat B. Antibodies against domain I of B2-glycoprotein I: the one and only?. *Lupus*. 2012; 21: 769-72.
15. Ninivaggi M, Kelchtermans H, Lindhout T, de Laat B. Conformation of beta2glycoprotein I and its effect on coagulation. *Thromb Res*. 2012; 130: S33-6.
16. Ioannou Y, Zhang J-Y, Qi M, Gao L, Qi JC, Yu D-M, Lau H, Sturgess AD, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM, Rahman A, Pericleous C, Atsumi T,

Koike T, Heritier S, Giannakopoulos B, Krilis SA. Novel Assays of Thrombogenic Pathogenicity in the Antiphospholipid Syndrome Based on the Detection of Molecular Oxidative Modification of the Major Autoantigen B2-Glycoprotein I. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 2774-82.

17. Zhang J, McCrae KR. Annexin A2 mediates endothelial cell activation by antiphospholipid/anti-beta2 glycoprotein I antibodies. *Blood.* 2005; 105: 1964-9.

18. Lutters BCH, Derksen RHWM, Tekelenburg WL, Lenting PJ, de Groot JA, de Groot PG. Dimers of B2-Glycoprotein I Increase Platelet Deposition to Collagen via Interaction with Phospholipids and the Apolipoprotein E Receptor 2. *J Biol Chem.* 2003; 278: 33831-8.

19. Erdozain J-G, Ruiz-Irastorza G, Segura M-I, Amigo M-C, Espinosa G, Pomar J-L, Perez-Valero I, Ateka-Barrutia O, Khamashta MA. Cardiac Valve Replacement in Patients With Antiphospholipid Syndrome. *Arthritis Care Res.* 2012; 64: 1256-60.

20. Endogan D, Goren MT, Diz-Kucukkaya R, Inanc M. Assessment of Cardiac Structure and Left Atrial Appendage Functions in Primary Antiphospholipid Syndrome: A Transesophageal Echocardiographic Study. *Stroke.* 2005; 36: 592-6.

21. Zuily S, Huttin O, Mohamed S, Marie P-Y, Selton-Suty C, Wahl D. Valvular Heart Disease in Antiphospholipid Syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2013; 15: 320-7.

22. Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, Cabral AR, González EB, Erkan D, Vadya S, Adrogué HE, Solomon M, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestation (I): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus.* 2011; 20: 165-73.

23. Amigo MC. The Heart and APS. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2007; 32: 178-83

24. Petri MA. Classification criteria for antiphospholipid syndrome: the case for cardiac valvular disease. *J Rheumatol* 2004; 31: 2329-30.

25. Espinola-Zavaleta N, Amigo MC, Vargas-Barrón J, Keirns C, Romero A, Vidal M, Roldán J. Two and three dimensional echocardiography in primary antiphospholipid syndrome: misdiagnosis as rheumatic valve disease. *Lupus.* 2001; 10: 511-13.

26. Turiel M, Muzzupappa S, Gottardi B, Crema C, Sarzi-Puttini P, Rossi E. Evaluation of cardiac abnormalities and embolic sources in primary

antiphospholipid syndrome by transesophageal echocardiography. *Lupus*. 2000; 9: 406-12.

27. Pardos-Gea J, Ordi-Ros J, Avegliano G, Cortés-Hernández J, Blada E, Evangelista A, Vilardell M. Echocardiography at diagnosis of antiphospholipid syndrome provides prognostic information on valvular disease evolution and identifies two subtypes of patients. *Lupus*. 2010; 19: 575- 82.

28. Tincani A, Rebaioli CB, Taglietti M, Shoenfeld Y. Heart involvement in systemic lupus erythematosus, anti-phospholipid syndrome and neonatal lupus. *Rheumatology*. 2006; 45: iv8-iv13.

29. Neshar G, Llany J, Rosenmann D, Abraham AS. Valvular Dysfunction in Antiphospholipid Syndrome: Prevalence, Clinical Features, and Treatment. *Semin Arthritis Rheum*. 1997 ; 27: 27-35.

30. Berkun Y, Elami A, Meir K, Mevorach D, Naparstek Y. Increased morbidity and mortality in patients with antiphospholipid syndrome undergoing valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004; 127: 414-20.

31. Hegde VAP, Vivas Y, Shah H, Haybron D, Srinivasan V, Dua A, Gradman A. Cardiovascular Surgical Outcomes in Patients with the Antiphospholipid Syndrome. A Case-Series. *Heart Lung Circ*. 2007; 16: 423-27.

32. Colli A, Mestres CA, Espinosa G, Plasin MA, Pomar JL, Font J, Cervera R. Heart valve surgery in patients with the antiphospholipid syndrome: analysis of a series of nine cases. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010; 37: 154-8.

33. Massoudy P, Cetin SM, Thielmann M, Kienbaum P, Piotrowski JA, Marggraf G, Specker C, Jakob H. Antiphospholipid syndrome in cardiac surgery- an underestimated coagulation disorder?. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005; 28: 133-7.

34. Tenedios F, Erkan D, Lockshin MD. Cardiac involvement in the antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2005; 14: 691-6.

35. Lev S, Shoenfeld Y. Cardiac Valvulopathy in the Antiphospholipid Syndrome. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2002; 23: 341-8.

36. Krause I, Lev S, Fraser A, et. al. Close association between valvar heart disease and central nervous system manifestations in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64: 1490-3.

37. Blank M, Krause I, Magrini L, Spina G, Kalil J, Jacobsen S, Thiesem HJ, Cunningham MW, Guilherme L. Shoemfeld Y. Overlapping humoral autoimmunity

links rheumatic fever and the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology*. 2006; 45: 833-41.

38. Cunningham MW. Streptococcus and rheumatic fever. *Curr Opin Rheumatol*. 2012; 24: 408-16.

39. Blank M, Krause I, Fridkin M, Keller N, Kopolovic J, Goldberg I, Tobar A, Shoenfeld Y. Bacterial induction of antibodies to β 2-glycoprotein-I accounts for the infectious etiology of antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest*. 2002; 109: 797-804.

40. Alcock R, Elsik M, Yiannikas C, Yiannikas J. Antiphospholipid syndrome and rheumatic fever: a case spanning three decades of changing concepts and common immunological mechanisms. *Lupus*. 2011; 20: 1316-20.

41. Cervera R. Recent Advances in Antiphospholipid Antibody-related Valvulopathies. *J Autoimmun*. 2000; 15: 123-5.

42. Espinola-Zavaleta N, Vargas-Barrón J, Colmenares-Galvis T, Cruz-Cruz F, Romero-Cárdenas A, Keirns C, Amigo MC. Echocardiographic evaluation of patients with primary antiphospholipid syndrome. *Am Heart J*. 1999; 137: 973-8.

43. Lockshin M, Tenedios F, Petri M, McCarty G, Forastiero R, Krilis S, Tincani A, Erkan D, Khamashta MA, Shoenfeld Y. Cardiac disease in the antiphospholipid syndrome: recommendations for treatment. Committee consensus report. *Lupus*. 2003; 12: 518-23.

44. Hogan WJ, McBane RD, Santrach PJ, Pumhoff EA, Oliver WC, Schaff HV, Rodeheffer RJ, Edwards WD, Duffy J, Nichols WL. Antiphospholipid Syndrome and Perioperative Hemostatic Management of Cardiac Valvular Surgery. *Mayo Clin Proc*. 2000; 75: 971-6.

45. Weiss S, Nyzio JB, Cines D, Detre J, Milas BL, Narula N, Floyd T. Antiphospholipid Syndrome: Intraoperative and Postoperative Anticoagulation in Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008; 22: 736-9.

46. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, Sarode R, Schwartz J, Weinstein R, Shaz BH. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apheresis*. 2010; 25: 83-77.

47. Winters JL. Plasma exchange: concepts, mechanisms, and an overview of the American Society for Apheresis guidelines. *Hematology*. 2012; 8:7-12.

48. Uthman I, Shamseddine A, Taher A. The role of therapeutic plasma exchange in the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Trans Apher Sci.* 2005; 33: 11-7.
49. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003; 101:1827-32.
50. Lockshin MD, Kim M, Laskin CA, et. al. Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 2311-8.