



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

**PERFIL DE ANTICOAGULACIÓN Y OTROS FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS
CON TROMBOSIS RECURRENTE EN PACIENTES CON SÍNDROME DE
ANTIFOSFOLÍPIDOS**

TESIS DE POSGRADO

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA**

PRESENTA:

DR. ALONSO TURRENT CARRILES

ASESORES DE TESIS:

DR. ANTONIO RAFAEL CABRAL CASTAÑEDA

DRA. GABRIELA HERNÁNDEZ MOLINA

PROFESOR TITULAR:

DR. JORGE ALCOCER VARELA

MÉXICO, D.F.

JULIO 2014





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.

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
DR. "SALVADOR ZUBIRÁN"
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA
México, D.F.

DR. JORGE ALCOCER VARELA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

DR. ANTONIO RAFAEL CABRAL CASTAÑEDA
TUTOR DE TESIS
DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

DRA. GABRIELA HERNÁNDEZ MOLINA
TUTORA DE TESIS
DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

Índice

Resumen.....	4
Introducción.....	5
Planteamiento del Problema.....	20
Justificación.....	20
Hipótesis.....	20
Objetivos	
Objetivo general.....	20
Objetivos específicos.....	20
Metodología	
Diseño del estudio.....	21
Criterios de inclusión y exclusión.....	22
Variables analizadas.....	22
Análisis estadístico.....	23
Resultados.....	23
Discusión.....	26
Conclusiones.....	30
Referencias Bibliográficas.....	31

PERFIL DE ANTICOAGULACIÓN Y OTROS FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON TROMBOSIS RECURRENTE EN PACIENTES CON SÍNDROME DE ANTIFOSFOLÍPIDOS

Resumen.

Antecedentes. El síndrome de antifosfolípidos (SAF) es una enfermedad autoinmune que predispone a trombosis recurrente entre otras manifestaciones clínicas. Actualmente las recomendaciones de tratamiento incluyen la anticoagulación oral con una meta de intensidad de INR entre 2 y 3. Estas recomendaciones se han generado a partir de estudios retrospectivos y prospectivos aleatorizados, que han tomado en cuenta la intensidad del INR solamente al momento de la trombosis o el INR previo más cercano al evento.

Objetivo. Evaluar la tasa de trombosis recurrente en pacientes con SAF primario durante un periodo índice de anticoagulación.

Pacientes y Métodos. Se estudiaron pacientes con SAF primario atendidos en el departamento de Inmunología y Reumatología del Instituto Nacional Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán que tuvieran los siguientes criterios de inclusión: SAF primario de acuerdo a los criterios de Sydney, historia de uno o más eventos trombóticos, bajo tratamiento anticoagulante oral y ≥ 2 determinaciones por año de INR. Se definió al periodo de anticoagulación índice como el tiempo de seguimiento entre el primer INR disponible y el siguiente evento trombótico o el tiempo entre la primera y última determinación de INR en el grupo de pacientes sin trombosis recurrente. También se analizó el número de episodios trombóticos previos al periodo índice.

Análisis Estadístico: Se utilizó X^2 , prueba de U-Mann Whitney y análisis de supervivencia de Cox.

Resultados. Se estudiaron 81 pacientes con SAF primario (mujeres 73%) con una edad media de 46.8 ± 15.5 años y una mediana de seguimiento de 6.4 años (rango 0.15-17). Sesenta y cuatro pacientes no presentaron episodios de trombosis recurrente, mientras que 17 tuvieron eventos de retrombosis durante el periodo de seguimiento. El periodo de seguimiento fue mayor en los pacientes libres de retrombosis (6.7 vs. 1.9 años, $p=0.003$). La media de INR durante el periodo índice de anticoagulación fue significativamente mayor en los pacientes libres de retrombosis (2.5, 1.1-3.6) comparado con los pacientes que tuvieron eventos trombóticos recurrentes (1.9, 1-2.9, $p=0.001$). La media de determinaciones de INR por año de seguimiento fue similar en ambos grupos (4.9 vs-5.7). El número de episodios trombóticos previos al periodo índice en el grupo de pacientes libres de retrombosis (1, 1-4) fue menor comparado con el grupo con trombosis recurrente (3, 1-5, $p<0.001$). Ambas diferencias permanecieron estadísticamente significativas posterior al análisis de Cox (mediana INR: OR 0.13, 95% IC: 0.05-0.32, $p<0.001$; historia de retrombosis OR 17.4 (2.2-133.8, $p=0.006$)). No se encontró diferencia entre ambos grupos en la frecuencia de anticuerpos anti-cardiolipinas (IgG o IgM), anti-Beta2Glicoproteína-I (IgG o IgM), anticoagulante lúpico, positividad para triple marcador, dislipidemia, tabaquismo, tratamiento inmunosupresor o aspirina, hipertensión arterial y diabetes mellitus.

Conclusiones. Una meta de INR sostenida ≥ 2.5 para profilaxis en pacientes con SAF primario confiere protección para trombosis recurrente, mientras que la trombosis previa al inicio del tratamiento anticoagulante confiere mayor riesgo de trombosis subsecuente. Los pacientes con SAF primario tuvieron mayor susceptibilidad a desarrollar trombosis recurrente si su INR se mantuvo por debajo de este nivel meta durante el seguimiento.

PERFIL DE ANTICOAGULACIÓN Y OTROS FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON TROMBOSIS RECURRENTE EN PACIENTES CON SÍNDROME DE ANTIFOSFOLÍPIDOS

INTRODUCCIÓN

Definición.

El síndrome de antifosfolípidos (SAF) es una enfermedad sistémica compleja de etiología autoinmune, caracterizada por trombosis arterial y venosa recurrente, abortos de repetición y manifestaciones hematológicas. Estas manifestaciones clínicas se asocian a la presencia de los anticuerpos antifosfolípidos (aFL).

Historia (1).

La historia del SAF se remonta a 1906 cuando Wasserman y colaboradores desarrollaron la primera prueba de laboratorio para realizar el diagnóstico de sífilis, en la que utilizaron como antígenos tejidos ricos en fosfolípidos. Desde las primeras aplicaciones de esta prueba se observó que algunas de las personas con resultado positivo no tenían factores de riesgo para enfermedades de transmisión sexual o eran muy jóvenes para haber adquirido sífilis. Dado el entendimiento que existían personas con resultados falsos positivos Moore y Lutz notaron que el falso positivo generalmente se presentaba en mujeres jóvenes y que una buena parte tenía lupus eritematoso generalizado (LEG) o lo desarrollaban con el tiempo. Por ejemplo, de sus 21 pacientes con lupus y VDRL falso positivo para sífilis 3 presentaban trombosis inexplicable. En la década de los cincuentas se observó que algunos pacientes con LEG presentaban prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activada, sin embargo estos pacientes no presentaban hemorragia. En 1959, Sánchez-Medal y Lisker proponen que este efecto está dado por un inhibidor de la coagulación. Ya que este fenómeno se presenta en pacientes con LEG, en 1977 Feinstein y Rapaport llamaron a este inhibidor anticoagulante lúpico (AL).

En 1965 Alarcón Segovia y Osmundson describieron algunos casos de pacientes con LEG que presentaban síndromes vasculares periféricos, además de úlceras en miembros inferiores, livedo reticularis, abortos de repetición, tromboflebitis, trombosis arteriales, crisis convulsivas. Algunos años después Soulier y Boffa publicaron casos similares a los previos, sin embargo estos eran pacientes que no tenían LEG y se presentaban como un síndrome aislado.

En la década de los ochentas hubo un gran auge en la investigación de este síndrome ya que en 1980 Smolarsky, Harris en 1983 y Loizou en 1985 describieron pruebas mucho más sensibles para detectar anticuerpos antifosfolípidos en el suero de los pacientes. Con la expansión y la popularidad de estos estudios Hughes pudo estudiar y proponer por primera vez en 1985 en pacientes con LEG el síndrome de anticardiolipina, y en sus escritos se menciona que había pacientes que tenían el síndrome sin tener LEG, sin llegar a hacer una descripción detallada de estos pacientes. En México en el Instituto Nacional De Nutrición, el Dr. Alarcón Segovia y colaboradores publicaron en 1989 un estudio en el cual a 500 pacientes con LEG se les siguió por 7 meses por lo menos y tenían por lo menos 5 veces toma de anticuerpos antifosfolípidos de isotipos IgG, IgM e IgA (2), y al extender su seguimiento pudieron publicar en 1992 los primeros criterios preliminares de clasificación para el síndrome (3). En 1989 en Journal of Rheumatology, Alarcón Segovia y Sánchez Guerrero publicaron una serie de 9 casos con el síndrome, no asociado a LEG (4). A partir de ese momento las publicaciones del síndrome como entidad primaria han incrementado importantemente.

Desde los años 90 se han estudiado mucho los anticuerpos y en 1990 tres grupos informaron que los aFL no estaban dirigidos contra los fosfolípidos sino contra una proteína asociada identificada como β 2-glicoproteína-I (β 2GP1) (5-7). En 1992, Cabral y colaboradores y el grupo de Viard (8) publicaron la presencia de anticuerpos dirigidos contra la β 2-glicoproteína-I libre de fosfolípidos como un nuevo grupo de anticuerpos presentes en el suero de los pacientes con SAF primario (9).

En los últimos quince años el estudio del SAF ha sido extenso para determinar con mucha más precisión tanto los mecanismos fisiopatológicos y diversas manifestaciones clínicas. Actualmente existen criterios de clasificación, recomendaciones terapéuticas e indicadores de alto riesgo en los pacientes. Actualmente los criterios vigentes de clasificación, como se verá más adelante, fueron revisados en 2006 (10).

Como podemos ver la historia del SAF ha sido un camino largo para llevarnos a conocer un poco más de una patología que es apasionante para los estudiosos de la misma y que el conocimiento nos ha llevado a que los pacientes puedan tener una mejor calidad de vida. Es de hacerse notar el gran interés que ha existido en nuestro país en el estudio de éste síndrome y sobre todo en el Departamento de Inmunología y Reumatología del Instituto Nacional De Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Epidemiología.

Actualmente se considera que entre 30 y 40% de los pacientes con LEG tienen aFL, sin embargo menos del 10% de este grupo desarrollará el síndrome clínico incluyendo trombosis. Este es un porcentaje menor al 16% de los pacientes con LEG, pero su identificación es importante porque estos tienen un peor pronóstico a largo plazo (11).

Se considera que 30 a 40% de los pacientes con aFL tienen historia de trombosis y 30% de estos eventos son arteriales, la manifestación trombótica más común es la trombosis venosa profunda que se presenta en 30%.

En la población general los aFL pueden encontrarse positivos hasta en 1 de cada 5 pacientes con un evento vascular cerebral isquémico antes de los 50 años de edad, y la probabilidad preprueba se modifica con la presentación clínica de cada paciente, con una mayor probabilidad en pacientes que tienen trombosis a edades más tempranas y con otras manifestaciones clínicas del SAF (12).

Se ha visto que la presencia de aFL en TVP es variable 5.2 a 30% con cualquier anticuerpo positivo, 0.6-1.6% para anticoagulante lúpico (AL), y 4-24% para anti-cardiolipinas (aCL).

Cuando se han estudiado series grandes de pacientes con trombofilia, cerca del 25% de los pacientes el estado protrombótico puede estar explicado por SAF y actualmente se puede considerar que es la trombofilia adquirida más común en la población (13). En las pacientes que tienen abortos de repetición se puede llegar al diagnóstico de SAF hasta en 10-15%. Las mujeres con un diagnóstico de SAF tienen mayor riesgo de desarrollar preclampsia o insuficiencia placentaria durante los embarazos (14). El desarrollo de preclampsia en pacientes con SAF se da en 11 a 29% de los embarazos comparados con el 7% en los controles sanos (15). Algunos estudios también han asociado el SAF con restricción de crecimiento intrauterino y las mujeres con títulos altos de anticuerpos tienen en un 10% productos que tienen bajo peso para la edad gestacional (15).

En sujetos sanos hay una prevalencia de anticuerpos positivos entre 1 y 5%, los cuales generalmente son a títulos bajos. Esta prevalencia incrementa con la edad. Los aFL pueden presentarse cuando hay enfermedades de etiología infecciosa, sin embargo generalmente son transitorios y los casos con manifestaciones clínicas atribuibles a los aFL son excepcionales (16).

En niños sanos se ha visto que puede haber anticuerpos entre 3 y 28% para aCL y entre 3-7% para α 2GP1, sin embargo estos no parecen estar asociados a manifestaciones clínicas y podrían ser reflejo de las infecciones recurrentes (17).

Existen factores ambientales y genéticos que pueden contribuir a la susceptibilidad para desarrollar el síndrome. Se ha visto como factor hereditario asociación con los alelos de HLA, se ha asociado la presencia de aCL con HLA-DR4, HLA-DR7, HLA-DRw53 y HLA-DQB1_0302.

Clasificación.

El síndrome antifosfolípidos puede clasificarse como primario y secundario. Se considera que existe un síndrome primario, cuando no existe asociación con otra enfermedad reumatológica autoinmune coexistente. Se clasifica como síndrome secundario cuando el SAF se presenta con manifestaciones clínicas y anticuerpos positivos en el contexto de otra enfermedad reumatológica (18), más comúnmente LEG. Por ejemplo, en la cohorte de Europhospholipid se encontró asociado a LEG en 37% de los pacientes y en 4% asociada a una enfermedad similar o tipo LEG. Los pacientes con LEG pueden tener aFL, 12 a 44% tienen aCL, 15-34% LA y 10-19% α 2GP1. En 50 a 70% de los pacientes con LEG, que se siguen 20 años o más, puede presentarse SAF en alrededor del 50%, aunque depende de la serie (19). Se pueden presentar aFL con otras enfermedades autoinmunes, pero es con mucha menor frecuencia y es mucho más raro que tengan manifestaciones clínicas asociadas (19).

Fisiopatología.

El SAF es una enfermedad multisistémica de origen autoinmune, caracterizada por trombosis y morbilidad obstétrica, hay, sin embargo, muchas otras manifestaciones relacionadas. La patogénesis de esta enfermedad se conoce de forma incompleta, sin embargo de forma generalizada es aceptado que el origen de las manifestaciones clínicas es la presencia de aFL patogénicos. Los aFL son un grupo heterogéneo de anticuerpos que ejercen su acción patogénica al reconocer una amplia gama de autoantígenos con los que interactúan la mayoría de ellos con funciones anticoagulantes o de lisis del coágulo (20).

Hoy en día se sabe que el antígeno principal de estos anticuerpos es la β 2-glicoproteína-I, que en conjunto con la protrombina, son más del 90% de los sitios antigénicos diana de los anticuerpos (21, 22).

El incremento del riesgo o la mayor propensión de los pacientes con SAF para desarrollar trombosis recurrentes se piensa que es por un fenotipo procoagulante adquirido, en el cual existe la unión de varios factores predisponentes. A partir de esto se ha considerado la teoría de los “dos golpes”, el “primer golpe” se considera la presencia de los anticuerpos y su interacción con diferentes elementos celulares y moleculares, cuando los pacientes tienen un “segundo golpe” que es considerado un factor agregado se desarrolla trombosis. (20)

El factor que inicia la producción de estos anticuerpos patogénicos no se conoce con precisión actualmente, sin embargo se ha postulado que la exposición de un individuo susceptible genéticamente a estructuras similares a la β 2GP1 puede producir una pérdida de la tolerancia antigénica facilitando la producción de aFL por medio de mimetismo molecular (20).

Existen asociaciones genéticas que se han encontrado en pacientes con SAF, entre ellas se ha considerado el complejo mayor de histocompatibilidad, los subtipos más asociados son HLADR4/DR253, HLADR7, HLADQB1*0302, HLADRB1*04/*07/*09 (23).

El origen de los aFL como se mencionó previamente probablemente proviene de una pérdida de tolerancia periférica, la evidencia más sólida de esta afirmación proviene de las

observaciones en ratones NZB x BXSB F1 (W/B F1), los cuales producen de forma espontánea aCL de isotipo IgG, además de los múltiples anticuerpos que producen y manifestaciones de lupus es frecuente que desarrollen enfermedad coronaria como manifestación trombótica (24). Posteriormente en búsqueda de antígenos que pudieran funcionar como disparadores de la pérdida de tolerancia se inmunizaron ratones NIH/Swiss con β 2GP1 heteróloga, lo cual resultó en la producción de aFL patogénicos a títulos altos, así los investigadores propusieron que si proteínas de unión a fosfolípidos de origen externo se unen a los fosfolípidos in vivo pueden formarse complejos inmunes ante los cuales se pueden producir aFL. Posteriormente se han buscado péptidos que tengan homología con la β 2GP1 predominantemente el dominio V y se encontró que los péptidos TIFI y VITT en citomegalovirus, TADL en adenovirus y SGDF en Bacillus subtilis son similares a esta región de la β 2GP1 y en ratones inmunizados con TIFI se produjo una respuesta con producción de aFL y $\alpha\beta$ 2GP1 a títulos altos, demostrando la patogenicidad de éstos. (25)

El término anticuerpos antifosfolípidos y anticoagulante lúpico son los términos utilizados al referirse a anticuerpos que actualmente se sabe no están necesariamente dirigidos a fosfolípidos, y el anticoagulante lúpico se refiere al efecto de prolongación del tiempo de tromboplastina activada (PTT) in vitro, sin embargo no es un anticoagulante in vivo. (26) Esta terminología se ha mantenido principalmente por costumbre.

Este grupo de anticuerpos se unen a proteínas plasmáticas o fosfolípidos cargados negativamente como la fosfatidilserina y la cardiolipina. La β 2GP1 es una proteína que se une a los fosfolípidos, está encargada del control del sistema del complemento y tiene propiedades anticoagulantes débiles. En su estructura tiene 5 dominios caracterizados por secuencias CCP repetitivas, las primeras 4 son regulares y la quinta es la más grande y contiene un grupo de aminoácidos de carga positiva que es responsable de la unión con los fosfolípidos aniónicos (25). Actualmente se sabe que su unión con los fosfolípidos aniónicos provoca un cambio conformacional provocando la exposición del dominio I que es el sitio donde se unen los anti- β ₂-GP-I (27). Algunas otras proteínas de unión a fosfolípidos que se han encontrado como antígenos de estos anticuerpos son la protrombina, proteína C, proteína S y anexina V. El efecto in vitro del anticoagulante lúpico al prolongar el TTP se ha conocido mejor recientemente, existen anticuerpos que al unirse a su proteína diana que bloquean el acoplamiento de la protrombinasa que es un complejo de los factores de coagulación Xa, Va y protrombina en una plantilla a base de fosfolípidos que es necesaria para la generación de trombina. Esta interferencia para la generación de trombina reduce el tiempo de formación de fibrina in vitro. Esto se detecta como una prolongación de tiempos de coagulación. El efecto de anticoagulante lúpico puede ocurrir con anticuerpos en contra de β 2GP1/fosfolípidos o protrombina/fosfolípidos (28).

La manera en la que este grupo de anticuerpos produce trombosis es muy compleja y requiere la interacción de diversas vías como se comentará a continuación. Los anticuerpos provocan alteraciones en los sistemas de coagulación y fibrinólisis, la β 2GP1 es una proteína plasmática de unión a superficies celulares, sin embargo su afinidad es baja, cuando existen anticuerpos contra esta proteína la afinidad es mucho mayor. El incremento de la afinidad puede modificar la función de la proteína y afectar la tasa de coagulación/fibrinólisis. Se ha visto que hasta 28% de pacientes tienen anticuerpos contra plasmina lo que provoca una disminución de la lisis de fibrina inducida por plasmina, también hay estudios que han demostrado que cuando hay anticuerpos contra trombina y proteína C, afectando la función proteica de éstas. Otros anticuerpos que se han encontrado son en contra de la actividad de la vía del inhibidor del factor tisular, lo cual al interferir con su función incrementa la generación de trombina. Existe también una

alteración clara en la fibrinólisis, demostrando una menor actividad en fracciones de euglobulinas en los pacientes con SAF (20).

La interacción de los anticuerpos ha sido bien documentada y se ha demostrado que las células endoteliales al ser cultivadas con aFL expresan mayor cantidad de moléculas de adhesión celular como moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1), moléculas de adhesión celular vascular (VCAM-1) y E-selectina. Los pacientes con aFL y trombosis tienen mayor cantidad de moléculas de adhesión solubles como VCAM-1 y P-selectina. Así como en los pacientes con cáncer y sepsis en los que hay una mayor expresión de factor tisular lo que provoca mayor trombosis y coagulación intravascular diseminada, en los pacientes con SAF la sobreexpresión del factor tisular se ha propuesto como un mecanismo importante que explica los efectos protrombóticos. En células endoteliales y monocitos que se tratan con anticuerpos aFL hay sobreexpresión de factor tisular y en pacientes con SAF primario y secundario hay mayores niveles de factor tisular circulante que en los controles sanos. Tanto en las células endoteliales como en los monocitos, la presencia de anticuerpos aFL produce activación de ciertas vías intracelulares relacionadas con inflamación y producción de citocinas, entre ellas NFκB y p38MAPK, además de una mayor expresión de especies reactivas de oxígeno (ROS) que promueven mayor estímulo inflamatorio intracelular (29).

La interacción entre los aFL con la β2GP1 es muy importante en la fisiopatología de la enfermedad. Los anticuerpos se unen a epítopes localizados en el dominio I N-terminal de la proteína, y la unión con este dominio en específico se ha relacionado fuertemente con trombosis (22).

La β2GP1 se une a las células endoteliales, los anticuerpos reconocen la proteína unida a las células y afectan la función celular, como se comentó previamente, finalmente alterando importantemente la función endotelial. A través de la anexina A2 hay un incremento de la activación de la célula endotelial posterior a la unión a la β2GP1, esto está apoyado en estudios en los que ratones que son nulos para anexina A2 están parcialmente protegidos para el desarrollo de trombosis (30).

Otro mecanismo protrombótico que se ha propuesto es la activación plaquetaria por la unión de aFL. Se ha visto que las plaquetas de los pacientes con SAF producen más P-selectina que se libera al plasma de los pacientes y además expresan más CD63. Los anticuerpos también aumentan la expresión de GPIIb-IIIa, estimulan la agregación plaquetaria e incrementan la producción de tromboxano A2 in vitro (31). Existen cambios intracelulares en las plaquetas al ser expuestas a aFL como fosforilación de p38MAPK, ERK1/ERK2 y fosfolipasa A2, movilización de calcio intracelular y producción de TXA2 (25).

En los pacientes con SAF hay mayor activación del sistema del complemento. Recientemente Salmon et al publicaron que los aFL pueden activar esta vía, llevando a generación de C5a, que a su vez provoca atracción y activación de neutrófilos y monocitos que son productores de mediadores inflamatorios (32). El papel del complemento también ha demostrado un papel importante en la morbilidad obstétrica del SAF (32).

En la tabla 1 se pueden ver los mecanismos básicos que provocan el estado protrombótico mediado por aFL.

Tabla 1. Mecanismos protrombóticos en SAF
Alteración de moléculas solubles de la coagulación
- Interferencia con anticoagulantes naturales
- Interferencia con la activación de la proteína C

<ul style="list-style-type: none"> - Interferencia con anexina a5 - Inhibición de fibrinólisis <p>Alteración de funciones celulares</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cambios en las células endoteliales - Inducción de expresión de factor tisular en monocitos - Activación plaquetaria <p>Activación del sistema del complemento</p> <p>Incremento de especies reactivas de oxígeno</p>
--

Manifestaciones Clínicas.

Las manifestaciones clínicas del SAF son variadas, aunque las presentaciones clínicas más comunes son las trombóticas y obstétricas hay otras manifestaciones que deben tomarse en cuenta al evaluar al paciente con SAF.

Las manifestaciones clínicas del SAF según diversas series y el seguimiento de los pacientes se puede clasificar en manifestaciones frecuentes (>20% de los casos), menos comunes (10-20% de los casos), inusuales (<10% de los casos) y raras (<1% de los casos), como se puede ver en la Tabla 2 (29).

Tabla 2. Manifestaciones clínicas del SAF
<p>Frecuentes (>20%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tromboembolismo venoso - Trombocitopenia - Abortos o pérdida fetal - Evento vascular cerebral - Ataque isquémico transitorio - Migraña - Lívedo reticularis <p>Menos comunes (10-20%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad valvular cardiaca - Preclampsia o eclampsia - Parto prematuro - Anemia hemolítica - Enfermedad coronaria <p>Inusuales (<10%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Epilepsia - Demencia de origen vascular - Corea - Trombosis de vena/arteria de la retina - Amaurosis fugaz - Hipertensión pulmonar - Úlceras en piernas - Gangrena digital - Osteonecrosis - Nefropatía - Isquemia mesentérica <p>Raras (<1%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemorragia suprarrenal - Mielitis transversa - Síndrome de Budd-Chiari

Se mencionarán a continuación las manifestaciones clínicas divididas por aparatos y sistemas, con la información relevante acerca de ellas, posteriormente nos basaremos en las manifestaciones tromboticas del SAF.

Las manifestaciones cardiacas del SAF son muy heterogéneas, en sí la manifestación más común es la cardiopatía isquémica, esta puede ser de etiología trombotica o embólica. Los aFL pueden acelerar el proceso de aterosclerosis, lo cual asociado al riesgo protrombotico en estos pacientes puede provocar isquemia miocárdica en pacientes jóvenes, además hay un mayor riesgo de restenosis al tratar a los pacientes con angioplastia y revascularización. Los casos pueden presentarse de forma atípica con infarto agudo de miocardio en pacientes jóvenes e inclusive en mujeres, sin factores de riesgo cardiovascular, por lo cual el SAF es un diagnóstico diferencial en estos casos. Las lesiones valvulares cardiacas son frecuentes en los pacientes con SAF, en algunas series se han reportado hasta en más del 30%, estas se clasifican como parte del síndrome cuando se asocian aFL con lesiones y/o insuficiencia y/o estenosis de la válvula mitral y/o aórtica. Las lesiones valvulares son trombos de fibrina y plaquetas adheridas a la cara endocárdica de las válvulas y puede ser considerada como una endocarditis no infecciosa. Puede presentarse también engrosamiento difuso o focal de las válvulas y la disfunción hemodinámica es muy poco frecuente. La valvulopatía del SAF es más común en pacientes con síndrome secundario que en primario. Se ha reportado disfunción ventricular sistólica, la cual se puede atribuir a isquemia, rigidez aórtica o hipertensión pulmonar. Las lesiones valvulares en conjunto con la trombofilia pueden producir el desarrollo de trombos intracardiacos que pueden llegar a embolizar principalmente a sistema nervioso central. Actualmente se recomienda realizar un ecocardiograma basal en los pacientes con SAF y trombosis previa predominantemente en territorio arterial. En caso de que el ecocardiograma inicial negativo, no es necesario realizar un seguimiento, en caso de documentar lesiones valvulares se recomienda realizar seguimiento ecocardiográfico (33, 34).

Las manifestaciones pulmonares del SAF son diversas, el embolismo pulmonar es una de las manifestaciones clínicas más comunes del síndrome y en ocasiones es la manifestación trombotica inicial. Generalmente hay asociación con trombosis venosa profunda de los miembros inferiores. La hipertensión pulmonar (HAP), definida por una presión arterial pulmonar determinada por cateterismo derecho mayor a 25 mmHg, se presenta entre 1.8-3.5% de los pacientes. Las causas de HAP en este grupo de pacientes puede ser múltiples, en primer lugar puede ser la consecuencia de un embolismo pulmonar agudo con remodelación posterior de la pared vascular (TEP crónica), una segunda causa puede ser falla cardiaca izquierda asociada con valvulopatía y un tercer grupo es la HAP idiopática secundaria a una vasculopatía progresiva que ha sido asociada con los aFL, probablemente por inducción de endotelina por las células endoteliales de los vasos pulmonares. Existen casos de síndrome de distress respiratorio agudo asociado a SAF, el cual es un tipo de edema pulmonar no cardiogénico que se caracteriza por presentar infiltrados alveolares bilaterales y un índice de $PaO_2/FiO_2 < 200$. Han sido reportados de forma muy poco frecuente que se presentan con hemorragia alveolar difusa que es similar a la presentada en otras enfermedades reumatológicas (33).

Las manifestaciones neurológicas en el SAF son relativamente frecuentes, estas se han relacionado tanto con eventos isquémicos como lesión directa del tejido nervioso por los aFL. Las manifestaciones más comunes en el sistema nervioso central son los ataques isquémicos transitorios y los eventos vasculares cerebrales isquémicos. Es muy importante detectarlo ya que muchas veces los eventos isquémicos surgen en pacientes jóvenes, dejando en ellos secuelas importantes y en caso de no recibir tratamiento hay un

importante riesgo de recurrencia. En el SAF se ha descrito una variable llamada síndrome de Sneddon, esta es caracterizada por la triada de evento vascular cerebral, lúcido reticularis y aFL, en si se considera que es debido por una arteriopatía no oclusiva de pequeños vasos. Algunos autores han considerado las alteraciones cognitivas como parte del síndrome, se consideran dentro de este grupo los pacientes con alteraciones de memoria, alteraciones en la concentración. Se han demostrado también frecuentemente crisis convulsivas y epilepsia en relación con aFL, en general estas crisis son secundarias a un evento isquémico previo, sin embargo algunos estudiosos las han relacionado con alteraciones en la función neuronal asociada a la presencia de anticuerpos. Un síntoma muy común en los pacientes con SAF es la cefalea, que tiene datos de migraña, en general son eventos intermitentes pero hay ocasiones que pueden presentar cefalea persistente con mala respuesta a analgésicos, algunos estudios han reportado mejoría con el tratamiento anticoagulante. Un dato muy común en los estudios de imagen de SNC en especial en resonancia magnética son lesiones en sustancia blanca, estas son similares a las observadas en pacientes con esclerosis múltiple, los síntomas asociados a leucopatía pueden manifestarse como mielitis transversa, neuritis óptica alteraciones sensitivas. El diagnóstico diferencial con la esclerosis múltiple es complejo, las lesiones subcorticales que no son periventriculares, ovoides son sugerentes de SAF. También se han descrito alteraciones del movimiento entre ellas la más clásica es la corea, se relaciona con títulos altos de aFL. Por último una manifestación grave y poco frecuente es la mielitis transversa, la etiología puede ser isquémica o daño espinal por los anticuerpos. La nefropatía del síndrome antifosfolípidos se describió en 1992, sin embargo existen diversas manifestaciones renales asociadas. Lo más común es hipertensión secundaria por daño de las arterias renales, puede ser originada por trombosis de las mismas o estenosis. Cuando hay lesión de pequeños vasos renales como los glomerulares, arteriolas o arterias interlobulares se puede presentar un cuadro de microangiopatía trombótica localizada a riñón caracterizado por falla renal, proteinuria e hipertensión. En caso de sospecha debe de realizarse biopsia renal donde se podrán observar hiperplasia intimal, trombos organizados, trombos de fibrina en arteriolas o en el glomérulo. Puede haber trombosis de las venas renales y presentarse como un síndrome nefrítico. En general no se recomienda realizar biopsia a todos los pacientes con SAF, solo se debe de realizar en caso de presentar datos clínicos como los mencionados previamente, actualmente se necesita más información del daño renal en los pacientes con SAF (34).

Las manifestaciones cutáneas en los pacientes con SAF son diversas y pueden ir desde manifestaciones menores hasta algunas que ponen en riesgo la vida del paciente. Se han reportado en 49% de los pacientes y son manifestaciones en el momento de presentación en 30-41%. La manifestación más común es el lúcido reticularis, el cual se define como la presencia de lúcido con aFL positivos. Se presenta como un hallazgo cutáneo no específico definido por una dermatosis moteada o reticular, eritematosa o violácea que no revierte con el calor, se presenta en el tronco, brazos o piernas. Puede presentarse como lúcido reticularis con círculos completos o de tipo racemosa que son círculos incompletos o irregulares. La presencia de lúcido reticularis correlaciona con trombosis arterial y aCL, pero no con aβ2GP1 o anticoagulante lúpico, trombosis venosa o morbilidad obstétrica. La presencia de estas lesiones cutánea puede llevar a isquemia e infarto tisular, lo cual es llamado vasculitis del lúcido. El lúcido racemosa es un predictor de trombosis multisistémica y se asocia con trombosis arteriales, hipertensión arterial, alteraciones valvulares cardiacas, fenómeno de Raynaud, crisis convulsiva y migraña. En sí no se conoce actualmente de forma completa la fisiopatología del lúcido, aunque se ha relacionado con alteraciones endoteliales y posteriormente vasculopatía sin infiltrados inflamatorios. Otra manifestación poco frecuente es la vasculopatía livedoide y la atrophie blanche en plaque, que son manifestaciones presentadas en mujeres con lesiones

dolorosas alrededor de los maléolos que progresan a ulceraciones de 3 a 8 mm, que presentan telangiectasias en el borde ulcerado y al cicatrizar dejan una cicatriz blanca aporcelanada. Existen otro tipo de úlceras cutáneas que pueden presentarse como ulceraciones necróticas en las extremidades superiores o inferiores, pabellones auriculares, mejillas, frente y tronco. Inician como lesiones purpúricas dolorosas que se ulceran y tardan en cerrar. En las manos puede desarrollarse gangrena digital en un 7.5% de los pacientes. Las hemorragias en astilla son lesiones poco específicas pero frecuentemente reportadas. El anetoderma es una enfermedad rara de la piel, de la cual no se conoce exactamente la causa, que es causada por pérdida de las fibras elásticas cutáneas. Típicamente aparecen en tórax anterior y extremidades superiores como lesiones redondeadas, con arrugas finas, y hundidas o atróficas. El diagnóstico confirmatorio es histopatológico. Generalmente el anetoderma es primario, sin embargo puede desarrollarse en sitios de inflamación por múltiples dermatosis por ejemplo varicela. La asociación con SAF es conocida y en general con aCL isotipo IgA (19, 34).

Las manifestaciones hematológicas no trombóticas son frecuentes, la más comúnmente reportada en estos pacientes es la trombocitopenia que va del 20 al 40% de los pacientes (19). Se considera trombocitopenia asociada a SAF cuando hay una cuenta plaquetaria menor a 100 000, en presencia de anticuerpos antifosfolípidos (35). Generalmente es una trombocitopenia de grado moderado con > 50 000 plaquetas, sin embargo existen casos que tienen trombocitopenia grave con hemorragias. Actualmente se considera que la trombocitopenia asociada a SAF es debida a activación plaquetaria, destrucción asociada a anticuerpos y agregación plaquetaria. Es importante tomar esta manifestación en cuenta ya que de forma paradójica los pacientes pueden presentar trombosis aún con plaquetas bajas y la recuperación de plaquetas a más de 100 000 sin anticoagulación puede desencadenar trombosis. Algunos estudios como el de Alarcón-Segovia de reportan que algunos pacientes con trombocitopenia tratados con aspirina tienen una mejoría importante en la cuenta plaquetaria (36). Existe aún controversia en los pacientes que se presentan solo con trombocitopenia asociada a aFL, algunos expertos consideran a esta entidad clínica como SAF hematológico y algunos consideran solamente la presencia de anticuerpos como un epifenómeno no causal. Se considera que los aCL IgG se asocian con trombocitopenia. Actualmente en consenso se ha considerado que la trombocitopenia inmune debe ser considerada como parte de los criterios de clasificación del SAF (37, 38). Otra manifestación hematológica que debe tomarse en cuenta es la anemia hemolítica autoinmune que se presenta en alrededor del 10% de los pacientes, puede presentarse en conjunto con la trombocitopenia como síndrome de Evans (35, 39).

Dentro de las manifestaciones gastrointestinales, las hepáticas son las más comunes. Los pacientes pueden presentarse como un caso típico de cirrosis hepática, sin embargo muchas veces estos casos no tienen una causa evidente como etilismo o hepatitis viral, por lo que en el estudio se documenta trombosis de las venas suprahepáticas y en el estudio de un síndrome protrombótico se encuentran los aFL. Estos pacientes son de difícil manejo y debe valorarse el riesgo beneficio de anticoagulación ya que pueden tener riesgo de sangrado de tubo digestivo por várices esofágicas, depleción de factores de coagulación K dependientes y trombocitopenia. Las otras manifestaciones gastrointestinales son de origen isquémico como isquemia intestinal, infartos esplénicos, infartos hepáticos, etc (40).

Las manifestaciones oculares se presentan en porcentajes muy variables dependiendo de las series, en general va de un 8 a 90 %, los más comunes son la enfermedad vasoclusiva, ya sea una trombosis de vena o arteria central de la retina. Cuando un paciente se presenta con estos síntomas y tiene antecedente previo de trombosis o carece de factores de riesgo debe buscarse el SAF intencionadamente (29).

Las manifestaciones esqueléticas u ortopédicas en general son poco valoradas en el SAF, sin embargo la osteonecrosis se ha reportado tanto en SAF primario como secundario, el uso de esteroides previo y la trombofilia aumentan el riesgo de forma importante. Debe de sospecharse cuando hay dolor súbito, persistente en una articulación grande como en la rodilla y cadera, para detectarlo de forma temprana puede ser útil realizar resonancia magnética y posteriormente valoración por ortopedia para realizar descompresión en caso de ser necesario (29).

Una manifestación muy poco frecuente pero potencialmente fatal en los pacientes puede ser la insuficiencia suprarrenal por una hemorragia adrenal bilateral posterior a una trombosis de las venas suprarrenales. Los casos son muy poco frecuentes pero deben de sospecharse en pacientes jóvenes en estado de choque refractario, acompañado con hipoglucemia, hiponatremia e hiperkalemia sin otra explicación, o bien en un paciente con SAF diagnosticado previamente. El tratamiento temprano con esteroides puede salvarles la vida a los pacientes con esta manifestación. Existen reportes de caso aislados con pacientes que se han presentado con hipopituitarismo e hipogonadismo (29).

Una manifestación que merece la pena mencionar es el síndrome catastrófico que es un síndrome poco frecuente (1%), pero potencialmente letal. Se caracteriza por una microangiopatía trombótica no inflamatoria, en el cual hay evidencia de enfermedad multiorgánica desarrollada en un tiempo corto (de forma simultánea o en menos de una semana). Hay afección multiorgánica pero en órganos de diferentes sistemas, que se encuentran afectados por trombosis y manifestaciones clínicas relacionadas por un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica asociada a una liberación excesiva de citocinas proinflamatorias producidas por los tejidos necróticos. Actualmente se considera que para hacer el diagnóstico tiene que haber a) evidencia clínica de involucro multiorgánica, b) evidencia histopatológica de múltiples oclusiones de vasos pequeñas y c) confirmación de aFL a altos títulos. El éxito del tratamiento consiste en un diagnóstico temprano y tratamiento agresivo con anticoagulación, esteroides a dosis altas, y ocasionalmente plasmaféresis y/o inmunoglobulina intravenosa. Con el tratamiento actualmente establecido la mortalidad es de 30%, a comparación a más de 50% previamente (34).

El objetivo del presente trabajo no es la evaluación del paciente con enfermedad obstétrica relacionada a SAF, por lo que se omitirán las diferentes manifestaciones que se pueden presentar, posteriormente en el apartado de criterios de clasificación se mencionan lo más relevante acerca de éstas.

Las manifestaciones trombóticas son el punto clave del SAF, como podemos ver en las manifestaciones diversas, en muchas ocasiones estas manifestaciones van en relación con eventos vasculares oclusivos.

Las trombosis del SAF, a diferencia de otros síndromes protrombóticos, pueden presentarse en cualquier territorio vascular, ya sea arterial o venoso y en vasos de cualquier calibre.

En diferentes series se ha evaluado el riesgo trombótico siendo la manifestación más común de todas las que se pueden ver en pacientes con SAF. La trombosis venosa profunda es la manifestación trombótica mas común, los eventos vasculares cerebrales son las trombosis en territorio arterial más frecuentes como se puede ver en la serie de Cervera et al reportada en 2002 (19). El simple hecho de tener positividad para los aFL confiere un riesgo total de trombosis de 0 a 2.8%, el riesgo de recurrencia de trombosis en un paciente con SAF va de 22 a 69% dependiendo de la serie revisada (41).

Se ha visto que existen factores de riesgo para trombosis ya sea en SAF o en otras trombofilias. La simple presencia de estos factores de riesgo podría incrementar el riesgo de trombosis recurrente en los pacientes con SAF (42). En un trabajo se identificó que

50% de los pacientes con SAF y eventos trombóticos tenían otros factores de riesgo identificables al momento del evento clínico (42).

De los factores de riesgo para trombosis uno muy importante es la presencia de anticoagulante lúpico, sin embargo la presencia de los tres anticuerpos positivos como se demostró en el estudio de Pengo et al en 2009 confiere un importante riesgo trombótico (43). Posteriormente, Hernández-Molina et al publicaron un trabajo en donde se encontró que la positividad para el triple marcador de aFL positivo se relaciona con trombosis recurrente de forma independiente a los factores de riesgo de trombosis convencional. (44).

Diagnóstico.

Una cuestión que es compleja en muchas ocasiones es realizar un diagnóstico preciso de SAF, ya que hay patrones clínicos que pueden presentar síntomas que son similares, y pueden tener aFL positivos, sin la enfermedad.

En muchas ocasiones se utilizan los criterios de clasificación para SAF como criterios diagnósticos, sin embargo como se puede ver en el siguiente apartado, estos criterios no incluyen muchas de las manifestaciones clínicas previamente mencionadas. La presencia de las características clínicas con las que se presentan los pacientes con SAF debe hacernos sospechar en el diagnóstico y estudiarlos para confirmarlo.

Los criterios clínicos fueron diseñados para poder definir pacientes con SAF definitivo para estudios clínicos y no para diagnosticar.

En general se considera que pacientes que no tienen ninguna manifestación clínica, no deben ser estudiados para la presencia de aFL ya que hay pacientes sanos (3-20% aproximadamente) que pueden tener anticuerpos positivos sin tener la enfermedad.

El subcomité de anticuerpos antifosfolípidos de la sociedad de trombosis y hemostasia recomienda que los pacientes añosos con trombosis arterial o venosa son un grupo poco apropiado para estudiar y pacientes jóvenes con abortos de repetición en el primer trimestre y tromboembolismo con un factor desencadenante o pacientes asintomáticos en los que se les encuentra un TTPa prolongado se encuentran un grupo medianamente apropiado, el grupo altamente apropiado para estudio incluye pacientes con trombosis venosa sin evento desencadenante o inexplicables, trombosis arteriales en pacientes jóvenes (<50 años), trombosis en sitios inusuales, pérdidas fetales del tercer trimestre y trombosis o enfermedad obstétrica en pacientes con enfermedades autoinmunes conocidas.

Los pacientes deben de ser estudiados idealmente para la presencia de aFL cuando el paciente se encuentre clínicamente estable y no durante un evento agudo. La interpretación de los estudios puede ser difícil cuando se realizan cerca de un evento tromboembólico, ya que el factor VII y el fibrinógeno actúan como reactantes de fase aguda y por lo tanto alterar los tiempos de coagulación. Además los eventos agudos pueden desencadenar la aparición de aCL transitorios. Por estas razones, cuando hay sospecha y anticuerpos positivos, el estudio debe repetirse a las 12 semanas para confirmar la persistencia de los mismos. El tratamiento anticoagulante puede modificar los tiempos de coagulación incluyendo el TTPa, por lo que idealmente uno debe esperar a que el paciente no se encuentre bajo tratamiento con heparina no fraccionada para realizar la determinación de anticoagulante lúpico, en cuanto a las heparinas de bajo peso molecular la determinación puede realizarse justamente antes de recibir una dosis.

Los resultados de los anticuerpos deben de ser interpretados en relación a la clínica del paciente, y los títulos positivos pero bajos no deben ser considerados como positivos, la recomendación actual es tomar como positivo una elevación igual o mayor a la percentila 99.

Los pacientes que tienen positividad para anticuerpos en una ocasión deben de ser evaluados nuevamente con nuevas determinaciones de anticuerpos, y si se confirman como positivos nuevamente a las 12 semanas, no es necesario repetirlos, a menos que la expresión clínica de la enfermedad cambie podrían volverse a solicitar.

En los casos en que la clínica es muy sugerente de SAF y los anticuerpos incluidos en los criterios de clasificación son negativos en repetidas ocasiones, está justificado buscar anticuerpos atípicos como IgA contra β 2GP1, anti-protrombina, anti-fosfatidilserina y anti-protrombina.

Criterios de Clasificación.

Los criterios de clasificación se generaron por primera vez en un consenso en 1990 como los criterios de "Sydney", posteriormente fueron modificados en 1998 y son conocidos como los criterios de "Sapporo", la última revisión en consenso de éstos criterios de clasificación fue en 2006 por Miyakis et al. y son los vigentes para la clasificación, no diagnóstico, de los pacientes con SAF (10). Ver tabla 3. En la revisión de los criterios de clasificación se propone clasificar a los pacientes en diferentes grupos o categorías según la positividad de serología, la categoría I comprende pacientes con más de un anticuerpo positivo en cualquier combinación, IIa AL positivo solo, IIb aCL positivos solos, IIc a β 2GP1.

En cuanto a los criterios de SAF en pacientes con LEG, Alarcón-Segovia et al, publicaron en 1992 los criterios preliminares de clasificación, Tabla 4. (3)

Tabla 3. Criterios de Clasificación de Síndrome Antifosfolípidos
Se considera SAF con por lo menos un criterio clínico y uno de laboratorio
Criterios Clínicos:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Trombosis: Uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos en cualquier tejido u órgano. La trombosis debe ser confirmada por criterios validados. Para la confirmación histopatológica se requiere la presencia de trombosis sin evidencia de inflamación en la pared vascular. 2. Morbilidad obstétrica: <ol style="list-style-type: none"> a) Una o más muertes fetales inexplicables de un feto con morfología normal, \geq 10 SDG b) Uno o más partos prematuros de un neonato morfológicamente normal, antes de las 34 SDG por eclampsia, preclampsia severa o insuficiencia placentaria c) Tres o más abortos espontáneos consecutivos inexplicables antes de la 10 SDG excluyendo causas anatómicas u hormonales maternas y paternas y excluyendo causas cromosómicas
Criterios de Laboratorio:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Anticoagulante Lúpico presente en plasma en dos o más ocasiones separadas por 12 semanas 2. Anticuerpos anticardiolipinas IgG y/o IgM en suero a títulos medianos o altos en dos o más ocasiones separadas por 12 semanas 3. Anticuerpos anti-β2 glicoproteína I IgG y/o IgM en suero en dos o más ocasiones separadas por 12 semanas

Tabla 4. Criterios de Clasificación Preliminares (667 pacientes)
Dos o más de los siguientes:
- Pérdida fetal recurrente
- Trombosis venosa
- Oclusiones arteriales

- Úlceras en piernas
- Lívedo reticularis
- Anemia hemolítica
- Trombocitopenia
Títulos altos de aFL (IgG o IgM > 5 SD)

Tratamiento.

El tratamiento del SAF es complejo y actualmente hay controversias acerca del mismo, en este texto se discutirá únicamente el tratamiento de las manifestaciones trombóticas.

El inicio del estudio del tratamiento anticoagulante inició desde hace más de veinte años. Khamashta et al en 1995 realizaron un estudio en el cual se estudiaron de forma retrospectiva 147 pacientes con SAF, divididos en tres grupos, el primero con 66 pacientes que cumplieran criterios para LEG, el segundo con 19 pacientes con SAF pero tenían menos de 4 criterios para LEG y el tercer grupo sin evidencia de otra enfermedad autoinmune que incluía 62 pacientes (45). Se tomaron en cuenta los eventos trombóticos y los factores de riesgo relacionados a trombosis. Se tomaron en cuenta los tratamientos antitrombóticos incluyendo, ningún tratamiento, aspirina o warfarina. Los pacientes recibiendo warfarina se categorizaron como en baja intensidad con un INR <3 y de alta intensidad >3. Estos pacientes fueron seguidos para determinar el efecto del tratamiento anticoagulante en el desarrollo de trombosis. Los pacientes se siguieron por 6 años encontrando que 101 pacientes (69%) tuvieron trombosis recurrente. Los eventos recurrentes fueron más frecuentes cuando el evento inicial era en territorio arterial. Los factores predisponentes asociados a trombosis se encontraron en 76% de los pacientes en el primer evento trombótico. Los pacientes con alta intensidad de anticoagulación mas aspirina no tuvieron ningún evento trombótico recurrente. En los pacientes que suspendieron el tratamiento anticoagulante se observó una tasa importante de recurrencia con 1.30 eventos por año y la recurrencia se presentó frecuentemente en los primeros 2 meses en promedio. En los pacientes con tratamiento solamente con aspirina se presentó una tasa de 0.18 eventos por año y con anticoagulación con INR menor a 3 una tasa de 0.23 eventos año. Dados estos resultados se pudo determinar que la recurrencia de trombosis en los pacientes no tratados o tratados de forma subóptima es muy alta, por lo que se concluyó que la recomendación ideal era mantener a los pacientes con un INR mayor a 3 (45).

Posterior a este estudio, Crowther, et al en 2003 publicaron un estudio prospectivo en el cual se incluyeron 114 pacientes con SAF (46). Los pacientes incluidos se aleatorizaron en dos grupos y se trataron para lograr una meta de INR 2-3 y el segundo grupo de 3.1-4. Los pacientes se siguieron 2.7 años. De los pacientes 8 tuvieron trombosis recurrentes representando un 7%, 6 de ellos (10.7%) del grupo de alta intensidad de anticoagulación y 2 (3.4%) del grupo de intensidad leve, sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa. En el grupo de anticoagulación de menor intensidad los pacientes estuvieron por arriba de la meta de INR solo 11%, dentro del rango 71% y por debajo 19%. En el de alta intensidad 17, 40 y 43%. Las hemorragias mayores se presentaron en 4 de los pacientes con intensidad menor y en 3 de alta intensidad. No se encontró que hubiera algún otro factor que predispusiera a los pacientes a trombosis recurrente. Dado los resultados obtenidos el grupo recomendó que la intensidad de la anticoagulación era indiferente para el desarrollo de recurrencia trombótica, por lo que los pacientes estaban protegidos con una intensidad de 2-0-3.0. Sin embargo existen limitaciones ya que los pacientes estuvieron más de 40% del tiempo por debajo de la meta de anticoagulación de alta intensidad y los pacientes con trombosis arteriales que tienen una alta tasa de recurrencia estaban infrarrepresentados en los grupos (46).

En 2005 Finazzi et al, dado a que los dos estudios previos tenían problemas metodológicos y en los resultados por un grupo pequeño y pocos eventos trombóticos, publicó un tercer estudio, el cual fue prospectivo multicéntrico en Europa (47). Estos autores incluyeron 54 pacientes en un grupo de anticoagulación de alta intensidad con INR de 3.0-4.5 y 55 en un tratamiento anticoagulante estándar con meta de INR de 2.0-3.0. Los pacientes fueron seguidos por una media de 3.6 años y un total de 369.7 personas-año. El INR promedio fue de 3.2 en el grupo de alta intensidad y 2.3 en el grupo estándar. No encontraron ninguna diferencia estadística entre los dos grupos en cuanto a trombosis recurrente. Tomando en cuenta los resultados se apoyó el mantener como recomendación una meta de anticoagulación de INR de 2-3 (47).

En 2007 se realizó una revisión sistemática por Ruíz-Irastorza de los estudios previamente comentados y otros estudios publicados al respecto (en total 16 artículos) (48). En los estudios de cohorte incluidos se encontró que la recurrencia de trombosis era alta e iba de 19-29% por año y en todos los estudios se encontró que la recurrencia fue menor en los grupos que tenían como meta de anticoagulación un INR 3-4 comparando con un INR 2-3, por lo que los estudios de cohorte apoyan una anticoagulación más intensa en estos pacientes. En los estudios analizados que eran de subgrupos no se pudo realizar un análisis significativo ya que en la mayoría de los estudios los pacientes incluidos no cumplían los criterios para SAF. En los estudios aleatorizados revisados se encontró que en la mayoría de los estudios los pacientes que estaban asignados al grupo de anticoagulación de alta intensidad no cumplieron las metas de anticoagulación establecidas en casi la mitad del tiempo. El mensaje que dan los autores de este trabajo es que la mayoría de los estudios tienen importantes fallas para poder con esto dar una recomendación exacta para los pacientes por lo que las recomendaciones no son claras sobre la intensidad de anticoagulación (48).

Las recomendaciones actuales de los paneles de expertos aunque están basadas en la literatura existente, no son un nivel de recomendación A y actualmente a nuestro parecer no hay aún evidencia suficiente para modificarlas, pero tampoco que sean una regla para todos los pacientes. Tabla 5 y Figura 1. (29, 41, 49)

Dado a los estudios previamente mencionado se han publicado posteriormente revisiones de la literatura en los cuales recomiendan para elegir un tratamiento evaluar el perfil de riesgo de trombosis recurrente en los pacientes, se asocia con un riesgo elevado la positividad para anticoagulante lúpico, un triple marcador positivo, aCL aisladas positivas pero a títulos moderados a altos de forma persistente en pacientes con LEG, asociación de SAF con LEG, coexistencia de factores de riesgo cardiovascular, trombosis arterial previa y trombosis recurrente previa o trombosis estando anticoagulado (50).

Actualmente quedan muchos cabos sueltos en el tratamiento de estos pacientes, como por ejemplo cual debe ser el tratamiento de los pacientes que tienen trombosis recurrente con anticoagulación en metas, cual debe ser el tratamiento anticoagulante en metas para pacientes con un primer evento arterial, cual debe ser el papel de la aspirina en conjunto con anticoagulación oral, si existe algún momento en el cual se podría suspender de forma segura el tratamiento anticoagulante, si el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa pudiera ser útil para evitar la trombosis recurrente en pacientes con trombosis recurrente con tratamiento anticoagulante con metas altas y aspirina, el papel de los nuevos anticoagulantes (inhibidores de factor Xa, inhibidores de trombina) en la profilaxis secundaria en los pacientes con SAF (51).



Figura 1. Algoritmo de recomendaciones actuales en el tratamiento del SAF.

SAF definitivo y un primer evento venoso	ACO indefinida con INR 2.0-3.0
SAF definitivo y un evento arterial	ACO indefinida con INR 3.0-4.0 o antitrombótico combinado
SAF definitivo y eventos recurrentes a pesar de INR 2.0-3.0	ACO indefinida con INR 3.0-4.0 o HBPM por tiempo indefinido
Pacientes con trombosis venosa con aFL positivos en una ocasión o positivo en títulos bajos	Tratamiento usual para trombosis venosa
Pacientes con trombosis arterial con aFL positivos en una ocasión o positivo en títulos bajos	Tratamiento usual para trombosis arterial

Pronóstico y Mortalidad.

Los pacientes con SAF tienen un pronóstico favorable cuando son tratados adecuadamente, sin embargo sin tratamiento existe un riesgo importante de trombosis recurrente entre 19-29% por paciente por año. La mortalidad en las diferentes cohortes de pacientes que se han reportado desde 2.9 a 10%. Las causas más frecuentes de mortalidad tomando en cuenta las diferentes series son la trombosis recurrente, en primer lugar los eventos arteriales. Por lo cual los pacientes deben de tratarse de forma apropiada como se menciona previamente (52, 53).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El tratamiento actual recomendado como profilaxis secundaria en los pacientes con SAF trombótico, aún hoy en día con los estudios que se han realizado no puede decirse que es una regla para todos los pacientes. Inclusive con el tratamiento hay pacientes que tienen trombosis recurrente y en este grupo de pacientes aun existiendo recomendaciones no es un tratamiento ideal.

Pensamos que las recomendaciones actuales aún siendo efectivas no son las ideales y que no hay evidencia estadísticamente significativa para poder aplicarlas para todos los pacientes.

Debido a esta controversia es de gran importancia realizar estudios más completos, en nuestra institución y en nuestro país, estos estudios deben incluir pacientes que tengan SAF primario y secundario para poder dar recomendaciones más precisas.

JUSTIFICACIÓN.

Actualmente a pesar de la existencia de algunos ensayos clínicos, las recomendaciones de tratamiento anticoagulante aún son controvertidas. Por otra parte se sabe de la posibilidad de recurrencia de trombosis en estos pacientes. Nuestro grupo de estudio reportó la presencia de trombosis recurrente en el 44% de pacientes pertenecientes a una cohorte retrospectiva.

Por lo que es relevante el conocer los factores asociados a trombosis recurrente. Así por ejemplo no se ha evaluado si el hecho de que los pacientes se encuentran con las metas establecidas de anticoagulación el mayor tiempo posible podría disminuir el mayor riesgo de trombosis recurrente. Además como se ha visto en otros estudios los pacientes con SAF que tienen más trombosis, también tienen otros factores de riesgo conocidos independientes al SAF para desarrollar estos eventos. Como es conocido en la población mexicana estos factores de riesgo (hipertensión arterial, tabaquismo, sobrepeso, diabetes, etc.) son altamente prevalentes y pudieran estar en relación con un alto índice de recurrencia. Además es importante determinar si existe algún grupo en los pacientes que pudiera suspender el tratamiento con anticoagulación oral ya que es un punto altamente controvertido en el conocimiento actual.

HIPÓTESIS.

Hipótesis 0: La recurrencia de trombosis dependerá de la intensidad de la anticoagulación.

Hipótesis 1: La recurrencia de trombosis será independiente de la intensidad de la anticoagulación.

OBJETIVOS.

Objetivo general:

Conocer la recurrencia de trombosis durante un periodo "índice" en pacientes anticoagulados.

Objetivos específicos:

- a) Evaluar el comportamiento de la anticoagulación durante el seguimiento.
- b) Determinar si existe una relación entre recurrencia de trombosis con otros factores de riesgo clásicos para trombosis arterial o venosa.

METODOLOGÍA.

Diseño del estudio.

El estudio realizado es de tipo observacional, descriptivo y transversal.

Durante el periodo de julio 2013 a junio 2014 se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con síndrome antifosfolípidos primario del INNSZ que cumplan los criterios de clasificación para SAF (Miyakis 2005 y Alarcón-Segovia 1992).

Se incluyeron en el análisis estadístico los pacientes con trombosis previa y que posteriormente se inició tratamiento anticoagulante, con inhibidores de vitamina K (acenocumarina y warfarina). Se identificaron los que presentaron eventos de trombosis recurrente, cada evento trombotico debió haber sido documentado objetivamente, tomando en cuenta los métodos de definición que se muestran en la tabla 6.

En todos los pacientes se recopiló del expediente físico o electrónico el INR previo, en el momento de la trombosis recurrente y todos los de la evolución del paciente. Se comparó el sitio de la recurrencia con el o los previos, y se determinó el tiempo transcurrido del evento trombotico inicial al evento recurrente. Cada trombosis recurrente fue clasificada como un nuevo evento trombotico.

Se tomó en cuenta cada evento trombotico previo al inicio de anticoagulación (periodo índice) y se analizó como variable independiente analizando si tuvo relación con trombosis recurrente durante el periodo índice de seguimiento.

En todos los pacientes se recopilaron del expediente los factores de riesgo clásicos (modificables y no modificables) para trombosis arterial y venosa (Tabla 7).

El tiempo de seguimiento total se consideró desde el momento en que el paciente tiene el diagnóstico de SAF, determinado por criterios clínicos y serológicos, hasta la última consulta de seguimiento.

Por medio de la captura de todas las cifras de INR recopiladas del expediente clínico, se determinó el periodo índice que fue analizado. El periodo índice abarcó en los paciente sin trombosis recurrente desde la primera medición de tiempos de coagulación hasta la última consulta de seguimiento y en los pacientes con trombosis recurrente desde la primera medición de tiempos de coagulación hasta el INR del momento del evento de recurrencia o el anterior al evento.

Se evaluó el INR promedio durante el periodo índice, así como INR promedio mínimo y máximo. También se determinó la intensidad de la anticoagulación promedio en el periodo índice estratificando en tres grupo: INR promedio ≤ 2.5 , INR promedio 2.5-3.5 e INR promedio ≥ 3.5 .

Tabla 6. Métodos de definición de Trombosis Recurrente

Ataque isquémico transitorio: Signos o síntomas neurológicos de menos de 24 horas de duración

Evento vascular cerebral: Signos o síntomas neurológicos > 24 hrs de duración que sean consistentes con un estudio de imagen (TAC, RMI o angiografía) que demuestre isquemia.

Trombosis de arteria/vena retiniana: Síntomas compatibles y diagnosticada por oftalmólogo en una revisión de fondo de ojo.

Angina inestable/Infarto agudo de miocardio: Presentación clínica asociada a cambios en electrocardiograma y elevación de enzimas cardiacas

Trombo intracardiaco: Detectado por ecocardiograma

Trombosis seno venoso cerebral: Documentada por TAC o RMI
Trombosis venosa profunda: Documentada por USG Doppler o venografía
Tromboembolia pulmonar: Documentada por TAC, gammagrafía V/Q o angiografía

Tabla 7. Factores de riesgo asociados a trombosis recurrente
Hospitalización
Cirugía
Trauma
Anticonceptivos
Sustitución hormonal
Embarazo
Neoplasias
Obesidad
Diabetes Mellitus
Hipertensión Arterial
Dislipidemia
Tabaquismo

Criterios de Inclusión y Exclusión.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con síndrome antifosfolípidos 1° según los criterios de clasificación (Sydney).
- Con al menos un evento trombótico.
- Bajo tratamiento anticoagulante oral
- Con determinaciones de ≥ 2 de INR por año

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con síndrome antifosfolípidos 1° sin antecedente de eventos trombóticos.
- Pacientes con síndrome antifosfolípidos que hayan suspendido el tratamiento anticoagulante.
- Pacientes que no cuenten con un expediente que tenga los datos completos necesarios para el estudio.

Variables Analizadas

Variable principal: a) Trombosis recurrente en pacientes anticoagulados

Variables secundarias:

- a) Tiempo a trombosis recurrente
- b) Tipo de trombosis
- c) Cifra de INR en trombosis recurrente
- d) Promedio de INR durante el periodo índice
- e) Presencia y número de trombosis previas al periodo índice
- f) Factores de riesgo de trombosis (mencionados previamente)
- g) Tipo de tratamiento anticoagulante
- h) Serología de SAF

Análisis estadístico.

Los datos se analizaron mediante estadística descriptiva paramétrica y no paramétrica. Se empleó prueba de χ^2 , prueba T-student, U- de Mann-Whitney y Wilcoxon. También se utilizó análisis de sobrevida con curvas de Kaplan-Meier para evaluar sobrevida libre de retrombosis y análisis de Cox. Se consideró estadísticamente significativa una $p \leq 0.05$ de dos colas. El análisis estadístico se realizó con SPSS V20.0

RESULTADOS

En el análisis se incluyeron 81 pacientes (73.4% mujeres) con SAF primario, todos tratados con anticoagulación oral y con información de medición de INR en el seguimiento.

De los 81 pacientes, se encontraron 64 que no presentaron eventos de trombosis recurrente durante el periodo índice y 17 que sí tuvieron trombosis recurrente. De los 17 eventos trombóticos recurrentes 16 fueron arteriales (1 IAM, 1 EVC, 1 insuficiencia arterial, 1 trombosis portal, 1 trombosis de injerto renal y 11 TEP) y solo 1 evento fue en territorio vascular venoso.

Las características demográficas, clínicas y serológicas de ambos grupos se presentan en la Tabla 8.

Tabla 8 Características generales de ambos grupos de estudio			
	Sin retrombosis n=64	Retrombosis n=17	P
Edad	47.7±15.8	43.6±15	0.34
Mujeres	47(73.4)	10 (58.8)	0.24
acL IgG	41 (64.1)	11 (64.7)	0.96
acL IgM	55 (85.9)	14 (82.4)	0.70
antiB2GP1 IgG	46 (76.7)	13 (76.5)	1
antiB2GP1 IgM	39 (72.2)	10 (76.9)	1
AL	33 (61.1)	10 (66.7)	0.69
Triple marcador	28 (54.9)	9 (60)	0.77
Factor corrección acL IgG	1.69	0.86	0.77
Factor corrección acL IgM	2.45	3.9	0.89
Factor corrección antiB2GP1 IgG	2.6	1.7	0.63
Factor corrección antiB2GP1 IgM	1.4	1.76	0.29
Tabaquismo	10 (15.6)	3 (17.6)	1
HAS	14 (21.9)	5 (29.4)	0.53
DM	3 (4.7)	2 (11.8)	0.28
Dislipidemia	13 (20.3)	4 (23.5)	0.74
Uso de AAS	10 (15.6)	3 (17.6)	1
Uso inmunosupresores	3 (4.7)	3(17.6)	0.10

No se encontraron diferencias significativas en cuanto al tipo de anticuerpo positivo en ambos grupos, ni en cuanto a la presencia de triple marcador. Los factores de riesgo predisponentes de retrombosis no tuvieron una diferencia significativa en los dos grupos.

En cuanto al número de determinaciones de INR no fue diferente en ambos grupos (5.9 vs 1.9), sin embargo, el número de años de seguimiento del INR fue significativamente menor para el grupo de los pacientes con trombosis recurrente (Tabla 9).

El INR promedio calculado durante el periodo índice de anticoagulación fue menor en el grupo que presentó trombosis recurrente (INR 1.9) a comparación de los pacientes que se mantuvieron sin trombosis recurrente durante el periodo índice (INR 2.5) (P=0.001). Durante el periodo índice no se encontró diferencia entre el INR mínimo del periodo en cada paciente, pero sí en el INR máximo (Tabla 9).

Tabla 9. Información referente a anticoagulación en ambos grupos			
	Sin retrombosis n=64	Retrombosis n=17	P
Numero de INR	33 (2-72)	11 (3-49)	0.11
Numero años seguimiento del INR	6.7 (0.15-17)	1.9 (0.23-9.3)	0.003
Numero INR/numero años seguimiento	4.9	5.7	Solo se dividió los datos previos para obtener esta información.
INR mínimo	1.1 (0.8-10.8)	1.1 (0.9-1.45)	0.47
INR máximo	5.1 (1.3-13.3)	4.1 (1-6.2)	0.001
INR promedio	2.5 (1.1-3.6)	1.9 (1-2.9)	0.001
Intensidad			0.04
INR <2.5	31 (48.4)	14 (82.4)	
INR 2.5-3.5	31 (48.4)	3(17.6)	
INR>3.5	2 (3.1)	0	
Antecedente trombo previo al periodo índice	21 (32.8)	16 (94.1)	0.001
Número de trombos previos	1 (1-4)	3 (1-5)	<0.001

Cuando estratificamos por el nivel de intensidad del INR, el grupo de pacientes sin trombosis recurrente presentó el 48.4% INR promedio <2.5, 48.4% INR promedio entre 2.5 y 3.5 y solamente dos pacientes (3.1%) tuvo un INR promedio >3.5. Por otra parte, en el grupo con trombosis recurrente, el 82.4% de los pacientes tuvieron un INR promedio menor a 2.5, solamente 17.6% entre 2.5 y 3.5 y ningún paciente tuvo un INR promedio >3.5, demostrando que la intensidad de anticoagulación promedio es significativamente relevante para el desarrollo de trombosis recurrente (P 0.04).

Asimismo, se observó que el antecedente de trombosis previa al periodo índice de anticoagulación fue más prevalente en los pacientes con trombosis recurrente que en los que no se retrombosaron (Tabla 9). También el número de trombosis previas al periodo índice fue menor (mediana, 1 rango 1-4) en el grupo sin retrombosis en comparación de los pacientes con trombosis recurrente a estar anticoagulados, con una media de 1 evento trombótico (1, 1-4) y los pacientes con trombosis recurrente (mediana 3, rango 1-5) (P<0.001).

Se realizó curva de Kaplan-Meier (Figura 2) para analizar los diferentes tipos de intensidad de anticoagulación tomando en cuenta como desenlace la sobrevida libre de retrombosis durante el periodo índice. Se encontró que la supervivencia libre de retrombosis fue menor en el grupo de pacientes con INR < 2.5 en diversos puntos del tiempo. Prueba de Log Rank P=0.02.

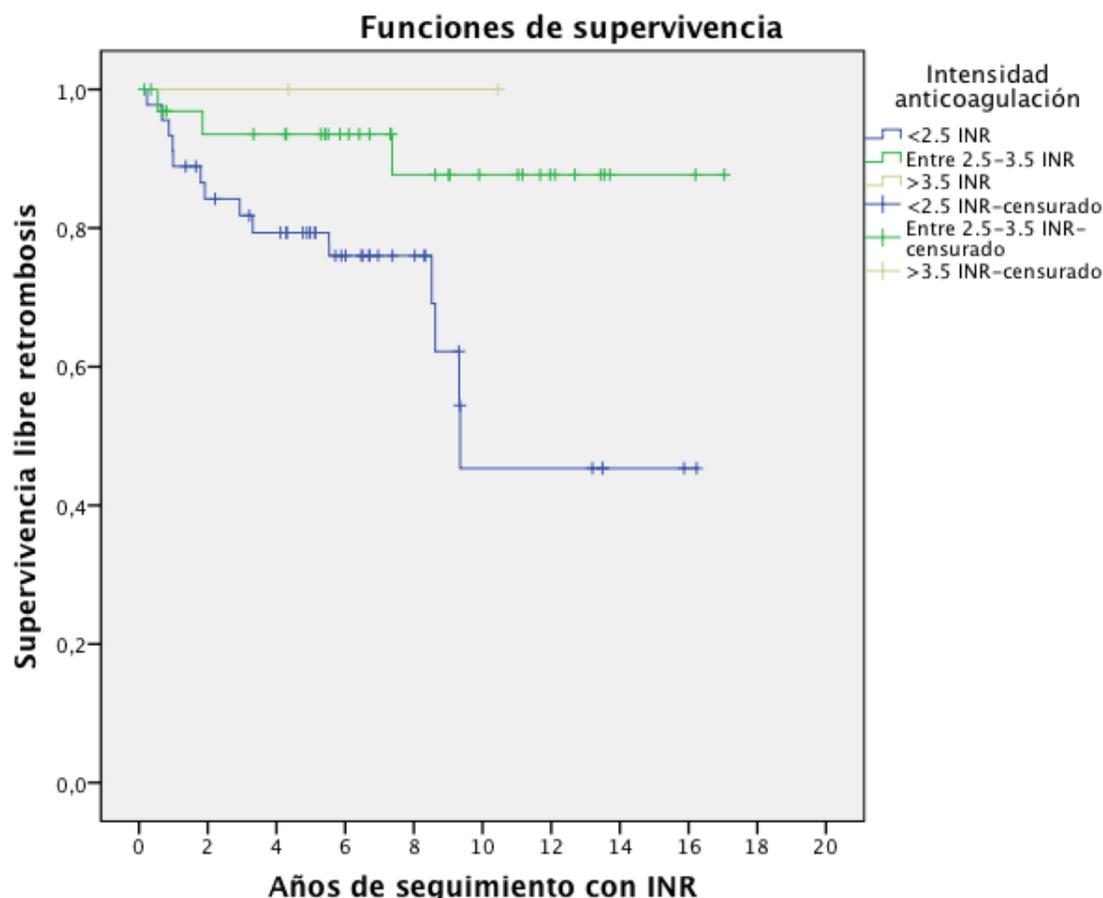


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier, función de supervivencia libre de retrombosis con diferentes intensidades de anticoagulación.

También se realizó un análisis de COX incluyendo las variables que presentaron una P <0.10 en el análisis univariado. Las variables que persistieron significativas en este análisis fueron la presencia de INR promedio con OR 0.13 (IC 95% 0.005-032, P <0.0001) y el antecedente de trombosis previo al periodo índice con un OR 17.4 (IC 95%, 2.2-133-8, P=0.006).

Finalmente el subgrupo de pacientes que presentaron eventos trombóticos recurrentes durante el periodo índice, fueron seguidos durante un segundo periodo posterior a la retrombosis. Se observó que el INR promedio en el periodo post retrombosis fue mayor que el del periodo índice inicial, con una diferencia significativa (1.9 vs. 2.4, P=0.02). No se encontró diferencia significativa entre el INR máximo entre ambos periodos. La comparación de INR entre ambos periodos pueden observarse en la Tabla 10.

Tabla 10. Diferencias en anticoagulación entre periodo pre y post trombótico

	Periodo INR índice	Periodo post-INR índice	P (prueba Wilcoxon)
INR mínimo	1.1 (0.9-1.45)	1.3 (0.98-2.37)	0.005
INR máximo	4.1 (1-6.2)	4.9 (1.9-10.5)	0.11
INR promedio	1.9 (1-2.9)	2.4 (1.3-3.6)	0.02
Intensidad			
INR <2.5	14 (82.4)	8 (47)	0.08
INR 2.5-3.5	3(17.6)	8 (47)	
INR>3.5	0	1 (5)	

DISCUSIÓN

El SAF es una enfermedad compleja en la cual los pacientes pueden presentar múltiples manifestaciones clínicas. Las manifestaciones trombóticas son junto con las obstétricas las más reconocidas en los pacientes que tienen el síndrome.

Las manifestaciones trombóticas son las manifestaciones que conllevan mayor mortalidad en los pacientes con SAF, y como se ha visto en las diversas cohortes de pacientes con SAF primario, la trombosis recurrente es la principal causa de mortalidad en el seguimiento de los pacientes.

Estudiar al grupo de pacientes con trombosis recurrente es de alta relevancia para el clínico ya que hay un grupo de pacientes en los cuales aún recibiendo el tratamiento que hoy en día está indicado a base de anticoagulación oral presentan eventos trombóticos recurrentes.

Las recomendaciones actuales para el tratamiento anticoagulante de estos pacientes se han obtenido de múltiples estudios que se han realizado desde 1992 (48).

Dentro de los estudios retrospectivos se han realizado algunos que han sido importantes para las recomendaciones terapéuticas actuales en SAF, dentro de los que se encuentran los que se mencionan a continuación.

En 1992 Rosove et al, realizó un estudio de cohorte retrospectivo en el cual se siguieron pacientes con SAF primario y secundario, los pacientes sin tratamiento anticoagulante, con aspirina o baja intensidad de anticoagulación tuvieron altas tasas de recurrencia de trombosis, sin embargo los pacientes con intensidad moderada o alta presentaron bajas tasas de recurrencia de trombosis, sin embargo los tiempos de anticoagulación o la intensidad de la misma solamente fue calculada en el momento del ingreso al hospital por trombosis, además aproximadamente la mitad de los pacientes no tenían tratamiento anticoagulante o antiagregante (54). Es sabido hoy en día que los tiempos de coagulación logrados con el tratamiento anticoagulante no son estáticos durante el tiempo, aún tomando la misma dosis de anticoagulante, por lo que el INR en una sola determinación en un evento agudo de trombosis puede estar sobre o infravalorando el valor de la respuesta al tratamiento en el momento.

En 1993, Derksen publicó un artículo en el cual se siguieron 19 pacientes con SAF, 1 paciente con SAF primario, 12 con SAF y LEG y 6 pacientes con SAF asociada a una enfermedad "lupus-like", en el seguimiento se presentaron 34 eventos trombóticos, 12 de los 19 pacientes tuvieron eventos trombóticos recurrentes y 11 de estos eventos recurrentes fueron durante periodos sin tratamiento anticoagulante, el evento que se presentó en el paciente anticoagulado se dio teniendo un INR 2.2 al ingreso a hospitalización (55). Con este estudio se demostró claramente que los pacientes con SAF trombótico deben estar anticoagulados, con el conocimiento que tenemos 20 años después de por vida. Este estudio no puede ser comparado con el que realizamos nosotros, dado que el objetivo de Derksen no fue evaluar la intensidad de anticoagulación

y la gran mayoría de los pacientes no estaba anticoagulado al tener un evento trombótico recurrente.

En 1995 Khamashta publicó uno de los trabajos más importantes en cuanto a la influencia que ha generado en el tratamiento anticoagulante actual en los pacientes con SAF (45). En este trabajo se analizó una cohorte retrospectiva de pacientes con SAF con antecedente de trombosis, en total se estudiaron 147 pacientes con SAF, de los cuales 66 tenían LEG, 19 pacientes que tenían manifestaciones de LEG pero no cumplían los criterios de clasificación para la enfermedad y 62 pacientes con SAF primario. Se encontró que los pacientes durante el seguimiento con INR < 3 tuvieron tasas elevadas de trombosis recurrente y los pacientes con INR >3 estuvieron libres de trombosis recurrente. El tratamiento con aspirina concomitante a los anticoagulantes orales no aportó una diferencia significativa. Posteriormente se han publicado múltiples trabajos, el de Krnic – Barrie en 1997 (56), en el cual en una cohorte retrospectiva, se observó que los pacientes con tratamiento con anticoagulación oral a pesar de tener un INR entre 1.5 y 2.0 era protector de trombosis recurrente, a diferencia de lo que se ha encontrado en otros trabajos en los que con esa intensidad de anticoagulación los pacientes presentan alta tasa de recurrencia, Muñoz-Rodríguez en 1999 siguió a 100 pacientes con SAF primario y secundario por 13 años, encontrando que hubo 17 eventos recurrentes venosos, 3 de los cuales fueron durante tratamiento anticoagulante y tenían un INR por debajo de 2.5 y 4 eventos arteriales recurrentes, de los cuales solo 1 fue durante tratamiento anticoagulante con INR de 2.5, reflejando que la mayoría de los eventos se presentan al estar sin tratamiento anticoagulante, sin embargo los pacientes que tuvieron trombosis aún bajo tratamiento anticoagulante pero con INR ≤ 2.5 , reflejando la necesidad de conocer la intensidad de anticoagulación ideal (57). En 2002 Ruíz-Irastorza et al, describieron de forma retrospectiva una cohorte de 66 pacientes que fueron seguidos por doce meses buscando un INR meta de 3 a 4, en promedio los pacientes se mantuvieron en este rango de anticoagulación en 37% de las tomas de tiempos de coagulación, la trombosis recurrente se presentó en 6 ocasiones, en todos estos eventos el INR al momento de la trombosis fue ≤ 2.5 , hubo 4 episodios de sangrado y en todos hubo un evento desencadenante claro del sangrado, por lo que los autores recomendaron tener un objetivo más alto de anticoagulación ya que teniendo esta meta es menos probable que los pacientes estén infraanticoagulados (58). De forma similar a nuestro estudio se realizó un seguimiento de anticoagulación, sin embargo solamente se hizo por doce meses y analizando solamente pacientes que tenían como meta un INR que se considera alto, en nuestro estudio tomamos en cuenta todos los pacientes anticoagulados, sin importar la meta de INR que buscara su médico tratante, lo cual hace que tengamos una población más representativa del universo de pacientes con SAF en tratamiento anticoagulante.

Otro estudio que apoya metas más altas de anticoagulación es el de Wittkowsky AK de 2006, en este estudio seleccionaron de forma retrospectiva 36 pacientes con SAF en seguimiento en una clínica de anticoagulantes, este grupo de pacientes se comparó con un grupo de 36 controles anticoagulados por cualquier otra causa, observaron que se presentó trombosis en 9.6% pacientes año, a comparación de 0% en los controles (59). El INR de los pacientes con trombosis se tomó en cuenta, sin embargo solamente se tomó como factor la cifra al momento de la trombosis, de los 6 pacientes que tuvieron trombosis recurrente solamente 3 de ellos se encontraban por arriba de 2.5 de INR, y no se hace una comparación de los pacientes con metas moderadas o altas de anticoagulación. Este estudio demuestra como el seguimiento de los pacientes con SAF a comparación de otros pacientes con trombofilias es diferente y las metas de anticoagulación tal vez deben de ser más altas, a diferencia de nuestro trabajo no se estratificó la intensidad de anticoagulación promedio en el seguimiento y se tomó el INR al momento del ingreso por trombosis.

En 2010 Tan y cols, publicaron el seguimiento retrospectivo de 59 pacientes con SAF primario y pacientes con probable SAF (60). De los pacientes con SAF primario se encontraron 19 eventos de trombosis venosa recurrente, de los cuales 12 tenían un INR <2, 6 tenían INR entre 2-3 y 1 evento con INR >3, hubo 14 eventos arteriales recurrentes 5 con INR <2, 6 con INR 2-3 y 3 con INR >3. La forma en la que determinaron el INR fue con el promedio de los últimos 3 INR previo al evento trombótico y el INR al ingreso por trombosis.

Además de los trabajos mencionados previamente, existen también estudios prospectivos, dos de ellos con una cohorte prospectiva. En estos, el de Girón-González publicado en 2004 se siguieron 158 pacientes con SAF trombótico anticoagulados con un INR meta de 2.5 a 3.5, encontrando una tasa baja de trombosis recurrente (3 pacientes), todos estuvieron por debajo de un INR meta de 2.5 en promedio, además no se tomó en cuenta el promedio de INR por paciente en el análisis de forma diferente a nuestro trabajo en el cual se analizaron ambas variables (61). El segundo estudio prospectivo de 2005 publicado por Ames y cols, se siguieron 67 pacientes con SAF primario por 8 años en total, estos pacientes se buscaron dos intensidades de anticoagulación INR 2-3 e INR 3-4, en este estudio a diferencia de los mencionados previamente no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a trombosis recurrente en ambos grupos y si hubo más hemorragia menor en el grupo de mayor intensidad de anticoagulación (62). El tercer estudio prospectivo, es un estudio prospectivo anidado en una cohorte (63), se siguieron 68 pacientes SAF con trombosis inicialmente de los cuales 24 tuvieron trombosis recurrente durante el seguimiento, sin embargo en este estudio no se analizó el INR promedio o el INR previo o durante el evento trombótico, a diferencia de nuestro trabajo. El estudio de Cervera et al, publicado en 2009 (52), es un estudio de cohorte prospectivo en el cual era analizar la morbi-mortalidad de pacientes con SAF primario, dentro de los 1000 pacientes seguidos que cumplían los criterios clínicos para SAF, hubo 166 eventos trombóticos recurrentes de los cuales 69 tenían una meta de anticoagulación de INR 2-3 y 21 en meta de INR 3-4, el resto de los pacientes no estaba anticoagulado. En este estudio no mencionan el INR promedio de estos pacientes o el INR al diagnóstico de trombosis. El hecho que la meta de anticoagulación fuera la antes mencionada no significa estrictamente que se hubiera logrado en estos pacientes.

Existen 4 estudios de análisis de una cohorte retrospectiva, el de Grinsberg de 1995 incluyó a 16 pacientes con trombosis venosa y aCL positivos, sin embargo los pacientes no fueron elegidos por criterios de clasificación de SAF, no se tomó en cuenta las trombosis arteriales y no hubo ningún paciente con trombosis recurrente durante el tratamiento anticoagulante, lo cual difiere de forma importante de lo que se ha descrito diversas series de pacientes con SAF incluyendo el presente trabajo (64). Existen dos análisis retrospectivos de cohorte el de Prandoni de 1996 y el de Rance de 1997, el primero analizó 15 pacientes con SAF y el segundo 27 pacientes, en el primer grupo hubo 2 trombosis recurrentes durante el seguimiento, en ambos solo se analizó el INR como una variable aislada al momento del ingreso y no como un promedio durante el seguimiento, en el segundo estudio no se presentaron trombosis recurrente durante el tratamiento anticoagulante (65)(66). En ambos estudios, el seguimiento y los criterios para inclusión no son claros, además los resultados son poco concordantes con lo que se ha descrito posteriormente. La cohorte retrospectiva más recientemente publicada es la de Pengo en 2010 (43), en este estudio se analizaron 160 pacientes con SAF que fueron catalogados como de alto riesgo por triple marcador de aPL positivo, en este grupo se presentó trombosis recurrente en 36 de 123 pacientes bajo tratamiento anticoagulante, la media de INR al momento de la trombosis fue de 2.3, sin embargo a diferencia de nuestro estudio no se midió el promedio de INR durante el seguimiento y solamente se valoró al momento de la trombosis.

Existen en la literatura 4 estudios aleatorizados controlados. El primero de ellos publicado por Schulman en 1998 incluyó 68 pacientes que tuvieron un episodio de TVP, con aCL positivos, y lo comparó con un grupo con TVP con anticuerpos negativos, los pacientes no necesariamente cumplían criterios para SAF, sin embargo se encontró que los pacientes que suspendían la anticoagulación después de 6 meses de tratamiento tenían recurrencia de trombosis, lo cual no sucedía cuando aCL fueron negativos (67). Claramente este estudio demuestra el potencial de los pacientes con SAF para desarrollar trombosis de repetición, sin embargo no es un estudio que pueda ser comparado con el nuestro ya que los pacientes no estaban anticoagulados al momento de la trombosis recurrente. Un segundo estudio aleatorizado es el de Levine de 2004, que comparó pacientes con EVC isquémico con positividad para aCL o AL con pacientes con anticuerpos negativos. En el grupo con anticuerpos positivos se encontraron 720 pacientes, sin embargo estos no necesariamente tenían determinaciones separadas por 12 semanas de anticuerpos (68). Además no tomaron en cuenta el INR como variable aún estando en tratamiento con anticoagulantes orales, por lo que el estudio aunque fue doble ciego aleatorizado, no representa a la población que tiene el síndrome antifosfolípido clínico por la selección de los pacientes y por el seguimiento de anticoagulación.

El tercer estudio, que es uno de los que ha tenido mayor influencia sobre las recomendaciones que existen sobre profilaxis secundaria en SAF trombótico es el de Crowther et al, que se publicó en NEJM en 2003, en este estudio se compararon 2 grupos de pacientes con SAF anticoagulados, uno de intensidad meta moderada INR 2-3 con 56 pacientes y de meta alta INR 3-4, 58 pacientes (46). El seguimiento de la anticoagulación fue dado por un centro de control de anticoagulantes a distancia, en donde se decidía el ajuste del tratamiento. Se encontraron 2 trombosis recurrentes en el grupo de intensidad moderada y 6 en el de intensidad alta. De los pacientes con retrombosis en el grupo de intensidad moderada el INR fue 1.6 en uno y en otro 2.8 en el momento del ingreso por trombosis, y en el grupo de intensidad alta los INR fueron 3.1, 1, 0.9, 1.9 y 3.9, el sexto paciente no estaba tomando el anticoagulante. Como podemos ver 5 de los 8 pacientes, incluyendo el sexto, no estaban en metas de anticoagulación durante la trombosis, sin embargo el INR que se presenta solamente es el del ingreso, no el promedio de la anticoagulación en el seguimiento de estos pacientes. Además el trabajo tiene el defecto que el 86% de los INR analizados en el estudio estaban por debajo de la meta terapéutica buscada, por lo que los datos pueden no ser tan certeros. De forma similar que nuestro estudio podemos concluir que los pacientes tienen la mayoría del tiempo o INR promedio durante el seguimiento que son infraterapéuticos, aún con objetivo meta de 2-3, por lo que tal vez tratar de lograr una meta >3 podría lograr que estuvieran mayor porcentaje del tiempo con anticoagulación dentro de las metas recomendadas.

Finazzi en 2005, publicó un estudio que también es altamente relevante para el manejo de SAF trombótico, en este estudio 109 pacientes se dividieron en dos grupos uno con meta de anticoagulación estándar INR 2-3 y otro de meta alta INR 3-4.5 (47). De forma similar a Crowther no hubo una diferencia en cuanto al número de trombosis recurrentes, y no se menciona el INR promedio o previo en los pacientes que tuvieron los eventos recurrentes. Solamente se menciona la media de INR por grupo, no se menciona el tiempo o el porcentaje de INR de cada uno de los grupos en el cual los pacientes estuvieron dentro de las metas que se propusieron para cada grupo. A diferencia de nuestro estudio, en el de Finazzi et al, no se analiza el promedio de INR del grupo que tuvo trombosis recurrente con el de los pacientes libres de trombosis, lo cual tampoco permite obtener conclusiones completas del estudio que nos permitan dar recomendaciones más precisas para los pacientes.

La recomendación actual de tratamiento anticoagulante como se mencionó en la introducción del trabajo va a depender de varios factores, entre ellos el territorio vascular,

la presencia de triple marcador de SAF, si hay LEG asociado, si se han presentado eventos recurrentes en el paciente estando anticoagulado y los factores desencadenantes de la trombosis. La recomendación dependiendo del riesgo nos debe de hacer decidir clínicamente si la intensidad de la anticoagulación meta será un INR de 2-3 o 3-4. Estas recomendaciones de tratamiento anticoagulante son de categoría 1C, (49) (50). Sin embargo los estudios previamente comentados tanto de diseño retrospectivo como los prospectivos, con excepción del de Tan (60) solo toman una sola determinación de INR, ya sea al momento de la trombosis o la más cercana al evento.

Nuestro trabajo confirma la relevancia del nivel de anticoagulación pero no solo al momento de la trombosis sino de forma mantenida. Por lo que nuestra recomendación en base a los resultados es la importancia no sólo de recibir anticoagulación, sino de ser estricto en mantener un INR ≥ 2.5 a lo largo del tiempo.

Cabe mencionar que nuestro estudio no evaluó presencia de complicaciones secundarias a la anticoagulación al no ser uno de nuestros objetivos.

Por otra parte encontramos como factor de riesgo de retrombosis el antecedente de trombosis previa, factor que no se había descrito en la literatura.

En nuestro estudio fue evidente que los pacientes que presentan más eventos tromboticos previos tuvieron un mayor riesgo que los pacientes que solamente tuvieron un evento inicial antes de iniciar el tratamiento. Esto hace que sea de vital importancia la sospecha y tratamiento temprano del SAF, ya que la acumulación de eventos tromboticos predispone a una mayor recurrencia que podría evitarse en caso de iniciar anticoagulación de forma oportuna.

A diferencia de algunos estudios publicados y en concordancia con algunos otros inclusive de nuestra institución, no se encontró que los factores de riesgo clásicos de trombosis jueguen un papel en la predisposición de trombosis recurrente en los pacientes con SAF primario.

Finalmente, en el subgrupo de pacientes con retrombosis, las diferencias del INR entre el primer periodo índice y el segundo posiblemente se expliquen por un seguimiento más estrecho y/o mayor dosis de anticoagulante indicado por parte de los médicos tratantes.

CONCLUSIONES

- 1.- El mantenimiento de un INR promedio durante el tiempo de seguimiento de los pacientes con SAF primario ≥ 2.5 es una buena meta como trombopprofilaxis secundaria.
- 2.- Esta meta promedio no es fácil de lograr.
- 3.- Quizás una meta promedio más alta podría lograr que los pacientes se mantuvieran por arriba de esa cifra.
- 4.- Los pacientes con SAF primario tienen alta recurrencia de eventos tromboticos si se mantienen por debajo del INR promedio mencionado.
- 5.- Un hallazgo original de nuestro trabajo es el antecedente de trombosis recurrente previo al inicio del tratamiento anticoagulante como factor de riesgo de retrombosis.
- 6.- Proponemos que el diagnóstico temprano es un factor que evita las retrombosis a largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alarcón-Segovia D. The antiphospholipid story. *J Rheumatol.* 2003;30:1893-6.
2. Alarcón-Segovia D, Delezé M, Oria CV, Sánchez-Guerrero J, Gómez-Pacheco L, Cabiedes J, et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine.* 1989;68:353-65.
3. Alarcón-Segovia D, Pérez-Vázquez ME, Villa AR, Drenkard C, Cabiedes J. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1992;21(5):275-86.
4. Alarcón-Segovia D, Sánchez-Guerrero J. Primary antiphospholipid syndrome. *The Journal of Rheumatology.* 1989;16(4):482-8.
5. Galli M, Comfurius P, Maassen C, Hemker HC, de B, M.H., Van B-V, P.J.C., et al. Anticardiolipin antibodies (ACA) are directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet.* 1990;335:1544-7.
6. Matsuura E, Igarashi Y, Fujimoto M, Ichikawa T, Koike T. Anticardiolipin cofactor(s) and differential diagnosis of autoimmune disease (Letter). *Lancet.* 1990;336:177-8.
7. McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA. Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: β 2-Glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci (USA).* 1990;87:4120-4.
8. Viard JP, Amoura Z, Bach JP. Association of anti- β 2 glycoprotein I antibodies with lupus-type circulating anticoagulant and thrombosis in systemic lupus erythematosus. *AmJMed.* 1992;93:181-6.
9. Cabral AR, Cabiedes J, Alarcón-Segovia D, Sánchez-Guerrero J. Phospholipid specificity and requirement of β 2-glycoprotein-I for reactivity of antibodies from patients with primary antiphospholipid syndrome. *J Autoimmunity.* 1992;5:787-801.
10. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of thrombosis and haemostasis* 2006;4(2):295-306.
11. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmunity.* 2000;15(2):145-51.
12. Biggioggero M, Meroni PL. The geoepidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Autoimmun Rev.* 2010;9(5):A299-304.
13. Cervera R, Boffa MC, Khamashta MA, Hughes GRV. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus.* 2009;18(10):889-93.
14. Eiland E, Nzerue C, Faulkner M. Preeclampsia 2012. *Journal of pregnancy.* 2012;2012:586578.
15. Branch DW, Andres KB, Digre K, Rote NS, Scott JR. The association of antiphospholipid antibodies with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1989;73:541-5.
16. Erkan D, Harrison MJ, Levy R, Peterson M, Petri M, Sammaritano L, et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. *Arthritis & Rheumatism.* 2007;56(7):2382-91.
17. Andreoli L, Nalli C, Motta M, Norman G, Shums Z, Encabo S, et al. Anti- β 2-glycoprotein I IgG antibodies from 1-year-old healthy children born to mothers with systemic autoimmune diseases preferentially target domain 4/5: might it be the reason for their 'innocent' profile? *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2011;70(2):380-3.
18. Alarcón-Segovia D. The pathophysiology of antiphospholipid antibodies. *SeminClinImmunol.* 1991;1:11-9.

19. Cervera R, Piette J-C, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MAT, et al. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46(4):1019-27.
20. Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(11):1033-44.
21. Salcido-Ochoa F, Cabiedes J, Alarcon-Segovia D, Cabral AR. Antiprothrombin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus or with primary antiphospholipid syndrome. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases.* 2002;8(5):251-5.
22. de Laat B, Mertens K, De Groot P. Mechanisms of disease: antiphospholipid antibodies-from clinical association to pathologic mechanism. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008;4(4):192-9.
23. Granados J, Vargas-Alarcón G, Drenkard C, Andrade F, Melín-Andrade H, Alcocer-Varela J, et al. Relationship of anticardiolipin antibodies and antiphospholipid syndrome to HLA-DR7 in Mexican patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Lupus.* 1997;6:57-62.
24. Hashimoto Y, Kawamura M, Ichikawa K, Susuki T, Sumida T, Yoshida S, et al. Anticardiolipin antibodies in NZW x BXSB F1 mice. A model of antiphospholipid syndrome. *J Immunol.* 1992;149(3):1063-8.
25. Willis R, Pierangeli SS. Anti- β_2 -glycoprotein I antibodies. *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1285(1):44-58.
26. Giannakopoulos B, Mirarabshahi P, Krilis SA. New insights into the biology and pathobiology of beta2-glycoprotein I. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13(1):90-5.
27. de Laat B, van Berkel M, Urbanus RT, Siregar B, de Groot PG, Gebbink MF, et al. Immune responses against domain I of β_2 -glycoprotein I are driven by conformational changes: Domain I of β_2 -glycoprotein I harbors a cryptic immunogenic epitope. *Arthritis Rheum.* 2011;63(12):3960-8.
28. de Groot PG, Urbanus RT, Derksen RH. Pathophysiology of thrombotic APS: where do we stand? *Lupus.* 2012;21(7):704-7.
29. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet.* 2010;376(9751):1498-509.
30. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(6):330-9.
31. Lockshin M. Update on antiphospholipid syndrome. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2008;66(3):195-7.
32. Salmon JE, Girardi G, Lockshin MD. The antiphospholipid syndrome as a disorder initiated by inflammation: implications for the therapy of pregnant patients. *NatClinPractRheumatol.* 2007;3(1745-8382 (Print)):140-7.
33. Taraborelli M, Andreoli L, Tincani A. Much more than thrombosis and pregnancy loss: the antiphospholipid syndrome as a 'systemic disease'. *Best practice & research Clinical rheumatology.* 2012;26(1):79-90.
34. Cervera R, Tektonidou M, Espinosa G, Cabral AR, Gonzalez E, Erkan D, et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (I): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus.* 2011;20(2):165-73.
35. Uthman I, Godeau B, Taher A, Khamashta M. The hematologic manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Blood reviews.* 2008;22(4):187-94.
36. Alarcón-Segovia D, Sánchez-Guerrero J. Correction of thrombocytopenia with small dose aspirin in primary antiphospholipid syndrome. *JRheumatol.* 1989;16:1421-7.

37. Cervera R, Tektonidou M, Espinosa G, Cabral AR, Gonzalez E, Erkan D, et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (II): thrombocytopenia and skin manifestations. *Lupus*. 2011;20(2):174-81.
38. Comellas-Kirkerup L, Hernández-Molina G, Cabral AR. Antiphospholipid-associated thrombocytopenia or autoimmune hemolytic anemia in patients with or without definite primary antiphospholipid syndrome according to the Sapporo revised classification criteria: a 6-year follow-up study. *Blood*. 2010;116(16):3058-63.
39. Delezé M, Alarcón-Segovia D, Oria CV, Sánchez-Guerrero J, Fernández-Domínguez L, Gómez-Pacheco L, et al. Hemocytopenia in systemic lupus erythematosus. Relationship to antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol*. 1989;16(7):926-30.
40. Uthman I, Khamashta M. The abdominal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology*. 2007;46(11):1641-7.
41. Tuthill JI, Khamashta MA. Management of antiphospholipid syndrome. *J Autoimmunity*. 2009;33(2):92-8.
42. Kaul MS, Erkan D, Sammaritano L, Lockshin MD. Assessment of the 2006 revised antiphospholipid syndrome classification criteria. *AnnRheumDis*. 2007(0003-4967 (Print)).
43. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gresele P, Barcellona D, Erba N, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2010;8(2):237-42.
44. Hernández-Molina G, Espericueta-Arriola G, Cabral AR. The role of lupus anticoagulant and triple marker positivity as risk factors for rethrombosis in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31:382-4.
45. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GRV. The management of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 1995;332:993-7.
46. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med*. 2003;349(1533-4406 (Electronic)):1133-8.
47. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, Schinco P, Wisloff F, Musial J, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost*. 2005;3(5):848-53.
48. Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashta MA. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*. 2007;57(8):1487-95.
49. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arzuza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus*. 2011;20(2):206-18.
50. Les I, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Intensity and duration of anticoagulation therapy in antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38(4):339-47.
51. Arachchilage DJ, Cohen H. Use of new oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(6):331.
52. Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Kiss E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;68(9):1428-32.
53. Espinosa G, Cervera R. Antiphospholipid syndrome: frequency, main causes and risk factors of mortality. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(5):296-300.

54. Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992;117:303–8.
55. Derksen RH, de Groot PG, Kater L, Nieuwenhuis HK. Patients with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long term anticoagulant treatment. *Ann Rheum Dis* 1993;52:689–92.
56. Krnic-Barrie S, O'Connor CR, Looney SW, Pierangeli SS, Harris EN. A retrospective review of 61 patients with antiphospholipid syndrome: analysis of factors influencing recurrent thrombosis. *Arch Intern Med* 1997;157:2101–8.
57. Munoz-Rodriguez FJ, Font J, Cervera R, Reverter JC, Tassies D, Espinosa G, et al. Clinical study and follow-up of 100 patients with the antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1999;29:182–90.
58. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hunt BJ, Escudero A, Cuadrado MJ, Hughes GR. Bleeding and recurrent thrombosis in definite antiphospholipid syndrome: analysis of a series of 66 patients treated with oral anticoagulation to a target international normalized ratio of 3.5. *Arch Intern Med* 2002;162:1164–9.
59. Wittkowsky AK, Downing J, Blackburn J, Nutescu E. Warfarin-related outcomes in patients with antiphospholipid antibody syndrome managed in an anticoagulation clinic. *Thromb Haemost* 2006;96:137–41.
60. Tan BE, Thong BY, Shivananda S, Han WW, Chng HH. Clinical manifestations and outcomes of antithrombotic treatment of the Tan Tock Seng Hospital Singapore antiphospholipid syndrome cohort. *Lupus* 2009; 18: 752–758.
61. Giron-Gonzalez JA, Garcia del Rio E, Rodriguez C, Rodriguez-Martorell J, Serrano A. Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals. *J Rheumatol* 2004;31:1560–7.
62. Ames PR, Ciampa A, Margaglione M, Scenna G, Iannaccone L, Brancaccio V. Bleeding and re-thrombosis in primary antiphospholipid syndrome on oral anticoagulation: an 8-year longitudinal comparison with mitral valve replacement and inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 2005;93:694–9.
63. Neville C, Rauch J, Kassis J, et al. Antiphospholipid antibodies predict imminent vascular events independently from other risk factors in a prospective cohort. *Thromb Haemost* 2009; 101: 100–107.
64. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, Donovan D, Moffat K, Johnston M, et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood* 1995;10:3685–91.
65. Prandoni P, Simioni P, Girolami A. Antiphospholipid antibodies, recurrent thromboembolism, and intensity of warfarin anticoagulation [letter]. *Thromb Haemost* 1996;75:859.
66. Rance A, Emmerich J, Fiessinger JN. Anticardiolipin antibodies and recurrent thromboembolism [letter]. *Thromb Haemost* 1997;77:221–2.
67. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S, and the Duration of Anticoagulation Study Group. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. *Am J Med* 1998;104:332–8.
68. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, Thompson JL, Sacco RL, Sciacca RR, et al, and the APASS Investigators. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004;291:576–84.