



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

**MANIFESTACIONES NO TROMBÓTICAS / NO OBSTÉTRICAS EN PACIENTES
CON SÍNDROME DE ANTIFOSFOLÍPIDOS PRIMARIO: PRESENTACIÓN Y
PRONÓSTICO**

**TESIS QUE PRESENTA
Cindy Maldonado García**

**PARA OBTENER EL TÍTULO
DE LA ESPECIALIDAD EN
REUMATOLOGÍA**

**ASESORES
DRA. GABRIELA HERNÁNDEZ MOLINA
DR. ANTONIO RAFAEL CABRAL CASTAÑEDA**

MÉXICO, D. F.

JULIO 2014





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

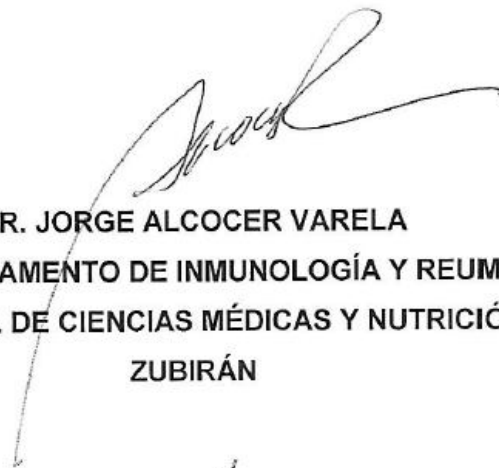
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



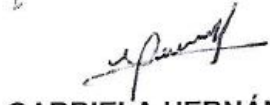
DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRÁN



DR. JORGE ALCOCER VARELA
JEFE DEL 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



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

GRATITUD Y DEDICATORIA

Dedico esta tesis a mi esposo Mario García López; a mis padres, Imelda García Domínguez y Quirino Marcos Maldonado Eufragio. Gracias por apoyarme en cada momento de mi vida.

A la Dra. Gabriela Hernández Molina y al Dr. Antonio Rafael Cabral Castañeda, por sus enseñanzas, ejemplo, tiempo dedicado y confianza.

ÍNDICE

I. Introducción	8
II. Justificación	13
III. Planteamiento del problema	14
IV. Hipótesis	14
V. Objetivos	14
1. Objetivo general.....	14
2. Objetivos específicos.....	15
VI. Material y métodos	15
1. Características del lugar en donde se realizó el estudio.....	15
2. Diseño.....	15
Tipo de estudio.....	15
3. Sujetos de estudio.....	15
Criterios de inclusión.....	15
Criterios de exclusión.....	16
Criterios de eliminación.....	16
4. Análisis y métodos estadísticos	16
A. Edad.....	16
B. Género	16
C. Anticuerpos antifosfolípidos	16
D. Manifestaciones no trombóticas / no obstétricas.....	17
E. Uso de esteroides e inmunosupresores	17
F. Comorbilidades.....	17
G. Tiempo de evolución del SAF	17
H. Tiempo de aparición de las manifestaciones no trombóticas / no obstétricas	18
I. Índice de SLICC.....	18
J. Presencia de livedo racemoso	18
K. Presencia de infarto adrenal que requiera tratamiento de sustitución crónico	18

L. Colocación de filtro de Greenfield	19
M. Presencia de enfermedad similar a esclerosis múltiple	19
5. Forma, captura y validación de la información	19
6. Descripción general del estudio	19
7. Validez	20
Validez interna	20
Validez externa	20
VII. Aspectos éticos	20
VIII. Resultados	20
IX. Discusión	29
X. Conclusiones	32
XI. Bibliografía	33

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El síndrome de antifosfolípidos (SAF) es una enfermedad sistémica autoinmune que se caracteriza por trombosis recurrente, morbilidad en el embarazo y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos. En los últimos criterios de clasificación del SAF se describen otras manifestaciones que si bien no forman parte de los criterios, se consideran “asociadas” a éste.

OBJETIVOS: Evaluar la prevalencia de manifestaciones no trombóticas / no obstétricas, su momento de aparición, su relación con los anticuerpos antifosfolípidos; así como evaluar su impacto en el daño acumulado en una cohorte retrospectiva de pacientes con SAF primario.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se incluyeron 176 pacientes con SAF primario según los criterios de Sídney y de Alarcón-Segovia, con seguimiento mayor de un año. Se registraron las siguientes variables: edad, anticuerpos antifosfolípidos (aCL, anti- β 2GPI y AL), manifestaciones no trombóticas / no obstétricas, uso de esteroides e inmunosupresores, tiempo de evolución del SAF, tiempo de aparición de las manifestaciones no trombóticas / no obstétricas, índice de SLICC, presencia de livedo racemoso, infarto adrenal con tratamiento de sustitución crónico, colocación de filtro de Greenfield y enfermedad similar a la esclerosis múltiple. Se utilizó estadística descriptiva, paramétrica, no paramétrica y análisis de regresión logística. Se consideró significativa una $p \leq 0.05$ de dos colas. Los datos se analizaron con SPSS versión 20.0.

RESULTADOS: De los 176 pacientes, el 77.8 % (n = 137) fueron mujeres, con una edad promedio de 43.1 ± 14.7 años. El 73.8 % (n = 130) presentaron algún evento trombótico, el 29.8 % (n = 52) alguna manifestación obstétrica y el 64.9 % (n = 109) alguna manifestación no trombótica / no obstétrica. Las manifestaciones hematológicas fueron las más frecuentes (64 %), seguidas por las cutáneas (33%),

neurológicas (27%), cardiológicas (8.2%) y renales (6.4%). En el análisis multivariado, el anticoagulante lúpico se asoció con las manifestaciones no tromboticas / no obstétricas (RM de 2.9; IC 95% 1.40 - 6.25; p = 0.004) mientras que un el evento trombotico fue protector (RM de 0.19; IC 95% 0.07-0.46, p = 0.001). El 28.7% de los pacientes con manifestaciones no tromboticas / no obstétricas presentó dicha manifestación previa al evento trombotico. Las variables asociadas a daño (SLICC \geq 1) fueron trombosis (RM de 11.5; IC 95% 4.43 - 30.1; P \leq 0.0001); y livedo reticularis (RM de 5.45; IC 95% 1.49 - 19.8; P = 0.01). Las manifestaciones obstétricas fueron protectoras de daño (RM de 0.30; IC 95% 0.12 - 0.77; P = 0.01).

CONCLUSIONES: Las manifestaciones no tromboticas / no obstétricas son frecuentes en SAF primario. La trombosis fue el predictor más importante de daño seguido por la presencia de livedo reticularis.

I. INTRODUCCIÓN

El síndrome de antifosfolípidos (SAF) es una enfermedad sistémica autoinmune que se caracteriza por trombosis recurrente, morbilidad en el embarazo y serológicamente por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos. Se clasifica en primario y secundario según la co-existencia con otra enfermedad autoinmune.¹

Esta entidad fue descrita en forma simultánea en 1986 por Hughes, Harris y Gharavi. En 1989 el grupo de Donato Alarcón-Segovia y colaboradores le dieron el sello de identidad.³⁴ Actualmente se cuenta con criterios de clasificación para esta enfermedad los cuales se publicaron en 1991 posterior a una reunión de expertos en Sapporo, Japón. Dichos criterios se actualizaron en el 2006 en Sídney, Australia, e incluyen la positividad de los anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico (AL), anticuerpos anti-cardiolipina (aCL) y anti-beta2 glicoproteína I (a β 2GP1) IgG y/o IgM) en dos ocasiones a títulos medios o altos separados por un periodo de 12 semanas, asociados a una historia de trombosis arterial, venosa (o ambas); o recurrencia de morbilidad en el embarazo. No obstante, en esta nueva revisión de los criterios se describen otras manifestaciones que si bien no forman parte de los criterios clínicos se consideran “asociadas” a SAF. Los criterios del 2006 también identifican a los pacientes con manifestaciones típicas de SAF pero con antifosfolípidos negativos, como se presenta en pacientes con síndrome de Sneddon (la tríada clínica de accidente cerebrovascular, livedo reticularis e hipertensión).²

Por otra parte en 1992 Alarcón-Segovia y colaboradores propusieron un set de criterios en donde se incluyen además de la patología obstétrica y trombótica, la presencia de anemia hemolítica, trombocitopenia, úlceras en piernas y el livedo reticularis.³³

Cervera y colaboradores, en el análisis de 1000 pacientes en un estudio multicéntrico reportó que esta entidad es más común en las mujeres que en los

hombres en una proporción de aproximadamente 5:1.^{3, 4} Los factores de riesgo identificables para la transición de positividad de anticuerpos antifosfolípidos asintomático a SAF establecido incluyen una historia previa de trombosis, la presencia de anticoagulante lúpico y un elevado nivel sérico de IgG-aCL.^{5,6} Varios informes sugieren que cada uno de estos factores incrementan el riesgo de trombosis alrededor de cinco veces.⁷ En un estudio realizado en el INCMNSZ se documentó que la positividad de anticoagulante lúpico y la triple positividad a anticuerpos antifosfolípidos confieren un riesgo más elevado de tener retrombosis en pacientes con SAF primario, independientemente de su estado de anticoagulación y factores de riesgo convencionales conocidos.⁸

Como se ha comentado previamente, las únicas manifestaciones clínicas reconocidas de acuerdo a los criterios de Sídney como parte de los criterios del SAF son las trombóticas y las obstétricas. No obstante, en la nueva revisión de los criterios se describen otras manifestaciones que si bien no forman parte de los criterios, se consideran “asociadas” a SAF; la prevalencia real de estas manifestaciones es poco conocida. Dentro de este grupo se encuentran migraña, livedo reticularis, anemia hemolítica, trombocitopenia, valvulopatía cardíaca, epilepsia, demencia vascular, corea, úlceras cutáneas, gangrena digital, mielitis transversa y síndrome similar a la esclerosis múltiple. En dichos criterios se propone una terminología específica, para las manifestaciones asociadas a anticuerpos antifosfolípidos como livedo reticularis, afección valvular cardíaca, afección renal, manifestaciones neurológicas y trombocitopenia (los pacientes que cumplen los criterios completos de SAF se excluyen de estas definiciones).^{2, 22}

La manifestación dermatológica más frecuente del SAF es el livedo reticularis. Algunos estudios han indicado que las manifestaciones cutáneas son la primera manifestación del SAF en hasta el 41 % de los pacientes.⁹ Puede presentarse en círculos continuos regulares (livedo reticularis regular) o círculos irregulares (livedo racemoso). Se ha correlacionado con trombosis arterial, su correlación con trombosis venosa es poco clara, y no se ha asociado a eventos obstétricos. El livedo

racemoso puede predecir trombosis sistémica, se asocia con otras manifestaciones como enfermedad valvular, crisis convulsivas y migraña. Los cambios histológicos pueden confirmarlo, pero no es necesario, para su diagnóstico; estos incluyen la oclusión parcial o completa del lumen de las pequeñas arterias y / o arteriolas medianas en el tejido subcutáneo de la dermis sin evidencia de infiltrado inflamatorio perivascular.² Las úlceras cutáneas son otra manifestación frecuente, pueden ser debido a vasculopatía (livedoide), generalmente se presentan en las extremidades inferiores a nivel perimaleolar; y las úlceras necróticas que generalmente son precedidas por lesiones purpúricas y se pueden presentar en cualquier parte del cuerpo.¹⁰

En referencia a la afección renal, esta se ha reportado desde el 2.7 % hasta en un 9 % en las diferentes series de pacientes con SAF primario, generalmente como microangiopatía trombótica aguda (trombos de fibrina en los glomérulos) y / o isquemia cortical crónica (arteriosclerosis, fibrosis intersticial, atrofia tubular, trombos organizados con o sin recanalización). La clínica de presentación de la nefropatía por antifosfolípidos puede ser: hipertensión, proteinuria, hematuria o deterioro progresivo de la función renal.^{11, 12}

Dominique y colaboradores en un estudio de 16 pacientes con SAF primario, con seguimiento de 5 años (todos con biopsia renal), en todos los casos existió nefropatía vascular caracterizada por lesiones de pequeños vasos (vaso-oclusivas) asociadas con hiperplasia fibrosa de la íntima de las arterias interlobulares (12 pacientes), recanalización de trombos en las arterias y arteriolas (6 pacientes), y atrofia cortical focal (10 pacientes). La característica clínica de esta nefropatía vascular en los pacientes con SAF primario fue la hipertensión sistémica, sólo de forma variable asociada con la insuficiencia renal, proteinuria o hematuria.³⁰

Otra manifestación asociada a SAF es la afección cardiovascular, las vegetaciones o el engrosamiento de las válvulas del corazón son las manifestaciones cardiacas

más comunes en estos pacientes, siendo la válvula mitral la más afectada hasta un tercio de los pacientes. Se ha documentado depósito de inmunoglobulinas, complemento y antifosfolípidos sobre las válvulas, sin embargo el mecanismo exacto de la ocurrencia de la enfermedad valvular es desconocido. Histopatológicamente se caracteriza por depósitos intravalvulares de fibrina con su consiguiente organización.¹³ Las lesiones valvulares están definidas como el grosor de la válvula > 3 mm, engrosamiento localizado o nódulos irregulares en la cara auricular del borde de la válvula mitral, y / o la cara vascular de la válvula aórtica. Estas lesiones generalmente cursan asintomáticas y son detectadas por ecocardiograma transtorácico o transesofágico.²

En cuanto a las manifestaciones hematológicas del síndrome cabe mencionar que aproximadamente el 20 % de los pacientes con SAF tienen trombocitopenia; se define trombocitopenia asociada a SAF, una cifra de plaquetas menor a 100 mil, generalmente es una trombocitopenia moderada (entre 50 mil y 100 mil), solo en algunos casos puede ser grave. Se ha considerado que puede ser debido a agregación plaquetaria o por los anticuerpos antifosfolípidos que se unen a las membranas de las plaquetas causando su destrucción;¹⁴ Otra manifestación hematológica es la anemia hemolítica autoinmune que se presenta en el 10% de los pacientes, puede presentarse en conjunto con la trombocitopenia como síndrome de Evans. Siendo estas las manifestaciones hematológicas más frecuentes asociadas a SAF, de ahí que se consideren dentro de los criterios de clasificación de Alarcón Segovia.³³

Finalmente poco se sabe sobre los mecanismos de las manifestaciones neurológicas asociadas a SAF primario, como por ejemplo la disfunción cognitiva; o acerca de la importancia de los cambios en la materia blanca cerebral comúnmente vistos mediante resonancia magnética. Es probable que la disfunción cognitiva se deba a múltiples mecanismos, incluyendo la trombosis de pequeños vasos o la afectación directa de los anticuerpos antifosfolípidos;¹⁵ estos pueden unirse a las células del sistema nervioso central seguido de su permeabilización y

despolarización. Existe una asociación clara entre la disfunción cognitiva, livedo reticularis y las lesiones en la sustancia blanca en la resonancia magnética, sugiriendo un mecanismo de microangiopatía. Otras manifestaciones neurológicas que se han asociado al SAF son migraña, crisis convulsivas y síndrome similar a la esclerosis múltiple.^{16, 17} Hay varios estudios en los que se ha observado una correlación entre las diferentes manifestaciones neurológicas con los anticuerpos antifosfolípidos, sin embargo la prevalencia exacta no está definida.²⁴

Cervera y colaboradores, analizaron las manifestaciones del SAF en una cohorte de 1,000 pacientes; el 53.2 % tenían SAF primario, el 36.2 % estaban asociados a LEG (lupus eritematoso generalizado), y el resto a otras enfermedades autoinmunes. El SAF catastrófico ocurrió en el 0.8 %. Los pacientes con SAF secundario tuvieron más episodios de livedo reticularis, artritis, trombocitopenia y leucopenia. El género femenino tuvo con más frecuencia artritis, livedo reticularis y migraña; y el género masculino tuvo más casos de infarto al miocardio, epilepsia, y trombosis arterial en extremidades inferiores.³

En la literatura médica se encuentran otros estudios los cuales se enfocan a la descripción de alguna de estas manifestaciones en específico.²³ Sin embargo no existen estudios que muestren su temporalidad de aparición en relación al momento de realizar el diagnóstico. Por otra parte no se ha evaluado su asociación con el triple marcador serológico (aCL, anti- β 2GP1 y AL) y sobre todo si su presencia impacta en el daño acumulado en los pacientes quienes las presentan.

En general existe escasa información sobre la morbilidad-mortalidad así como el daño a órganos en pacientes con SAF. Grika y colaboradores, en un análisis descriptivo de 135 pacientes con SAF (un tercio de ellos con LEG) observó que el patrón de presentación inicial se conservó con respecto al segundo evento; la trombosis venosa (TV) es seguida por TV en un 84 %, la trombosis arterial (TA) es seguida por TA en un 95%, y la morbilidad perinatal (MP) es seguida por MP en el 88.9 % de los casos. La morbilidad más alta se atribuyó al daño neurológico (fue

más frecuente entre los pacientes con trombosis arterial inicial). Después de un seguimiento medio de 7.55 años, el 29 % de los pacientes experimentaron daño a órganos blanco y 5 murieron; las neoplasias hematológicas ocurrieron en 2 pacientes. La TA y su coexistencia con LEG confirieron un peor pronóstico. Una puntuación de SLICC como un marcador de daño, aumenta con el tiempo y se asoció con una mayor mortalidad.¹⁹

A este respecto el Systemic Lupus International Collaborating-Clinics-American College of Rheumatology damage index (SLICC) de 1996, fue creado para calificar el daño irreversible a órgano y predecir la mortalidad en pacientes con LEG, sin embargo también puede utilizarse en pacientes con SAF.^{20, 21}

También cabe mencionar que los estudios existentes que describen el daño en SAF han sido evaluados en pacientes con LEG + SAF. No hay estudios realizados únicamente en pacientes con SAF primario, ni tampoco que evalúen la presencia de manifestaciones no tromboticas / no obstétricas. Por lo que el presente estudio identificará dichas manifestaciones en una cohorte retrospectiva de pacientes con SAF primario, su tiempo de aparición en el curso de la enfermedad y la relación con la serología de anticuerpos antifosfolípidos, especialmente con el triple marcador. Dado que no existe un índice de daño validado en SAF, se aplicará el instrumento SLICC para evaluar el daño acumulado en esta cohorte. Además se calificarán otras variables importantes como son el livedo racemoso, el infarto adrenal que requiera tratamiento de sustitución crónico, la colocación de filtro de Greenfield y la enfermedad similar a la esclerosis múltiple. Con todo lo anterior se podría evaluar el impacto que tienen estas manifestaciones sobre el curso y pronóstico de la enfermedad.

II. JUSTIFICACIÓN

El INCMNSZ cuenta con una gran población de pacientes con síndrome de antifosfolípidos, a los cuales les da seguimiento continuo. No existen estudios en la población mexicana, en donde se determine la prevalencia y el momento de la

presentación de las manifestaciones no trombóticas / no obstétricas. Y sobre todo el impacto que tienen en el daño acumulado, ya que la identificación oportuna de las mismas es importante para el inicio de tratamiento y así incidir en el pronóstico y calidad de vida.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se sabe que al menos el 40 % de los pacientes con SAF pueden presentar manifestaciones no trombóticas / no obstétricas, pero se desconoce en qué momento de la evolución se presentan. La mayoría de los estudios en los que se han evaluado estas manifestaciones incluyen pacientes con SAF primario y secundario. Si bien se conoce la asociación de algunas de estas manifestaciones con un anticuerpo antifosfolípido específico, la asociación con la mayoría de ellas es aún controversial. La asociación de las manifestaciones no trombóticas / no obstétricas con el triple marcador no ha sido evaluada. Se desconoce el impacto de las manifestaciones no trombóticas/no obstétricas en el daño acumulado en los pacientes con SAF primario.

IV. HIPÓTESIS

La presencia de las manifestaciones no trombóticas / no obstétricas impactará en el daño acumulado de pacientes con SAF primario.

V. OBJETIVOS

1. OBJETIVO GENERAL.

- Evaluar la prevalencia de manifestaciones no trombóticas / no obstétricas en una cohorte retrospectiva de pacientes con SAF primario.

2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Identificar en qué momento del seguimiento se presentan las manifestaciones no trombóticas / no obstétricas.
- Evaluar si la presencia de alguna manifestación no trombótica/no obstétrica impacta en el daño acumulado de estos pacientes
- Identificar si la serología de algún anticuerpo antifosfolípido en específico se asocia a las manifestaciones no trombóticas / no obstétricas, específicamente la presencia del triple marcador.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

1. CARACTERÍSTICAS DEL LUGAR EN DONDE SE REALIZÓ EL ESTUDIO

Se realizó en el periodo comprendido entre agosto del 2013 y julio del 2014 en el servicio de Reumatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, centro de atención de tercer nivel.

2. DISEÑO

TIPO DE ESTUDIO

- Según el propósito del estudio: de cohorte observacional.
- Según la cronología de las observaciones: retrospectivo.
- Según el número de mediciones: transversal.

3. SUJETOS DE ESTUDIO

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con SAF primario según los criterios de Sídney y/o Alarcón Segovia.
- Seguimiento mayor de un año.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con SAF secundario.
- Seguimiento menor a un año.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que no contaron con la información completa en el expediente.

4. ANÁLISIS Y MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Utilizando un formato estandarizado se evaluó una cohorte retrospectiva de pacientes con SAF primario (n = 176 pacientes), mediante la revisión de expedientes clínicos. Se registraron las siguientes variables.

A. EDAD

B. GÉNERO

C. ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

- Definición conceptual: los anticuerpos antifosfolípidos son un grupo heterogéneo de autoanticuerpos de tipo IgG e IgM dirigidos contra diferentes tipos de fosfolípidos y proteínas de unión a fosfolípidos (Anticoagulante lúpico (AL) presente en el plasma, en dos o más ocasiones por lo menos con 12 semanas de diferencia. Anticuerpos anticardiolipina (aCL) IgG y / o IgM en suero o plasma, a títulos medios o altos (> 40 GPL o MPL, o > al percentil 99) en dos o más ocasiones, por lo menos con 12 semanas de diferencia. Anticuerpos anti- β 2 glicoproteína-I (anti- β 2GPI) IgG y / o IgM en suero o plasma (> al percentil 99), presente en dos o más ocasiones, con al menos 12 semanas de diferencia, medido por un ELISA estandarizado).
- Escala de medición: dicotómica.
- Categorías de la variable: ausente / presente.

D. MANIFESTACIONES NO TROMBÓTICAS / NO OBSTÉTRICAS

- Definición conceptual: manifestaciones que no forman parte de los criterios actuales establecidos para SAF (cutáneas, renales, neurológicas, hematológicas, cardíacas).
- Escala de medición: cualitativa nominal.
- Categorías de la variable: manifestaciones diferentes a la trombosis y manifestaciones obstétricas (si o no).

E. USO DE ESTEROIDES E INMUNOSUPRESORES

- Definición conceptual: uso de esteroides (prednisona) e inmunosupresores (antimaláricos: cloroquina e hidroxicloroquina, no antimaláricos: azatioprina, micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida, otros).
- Escala de medición: cualitativa nominal dicotómica.
- Categorías de la variable: si o no.

F. COMORBILIDADES

- Definición conceptual: enfermedades distintas a las manifestaciones clínicas y de laboratorio causadas por SAF.
- Escala de medición: cualitativa nominal politómica.
- Categorías de la variable: manifestaciones diferentes a las causadas por SAF.

G. TIEMPO DE EVOLUCIÓN DEL SAF

- Definición conceptual: tiempo de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico hasta la fecha de la última cita.
- Escala de medición: cuantitativa continua.
- Categorías de la variable: tiempo en años y meses.

H. TIEMPO DE APARICIÓN DE LAS MANIFESTACIONES NO TROMBÓTICAS / NO OBSTÉTRICAS

- Definición conceptual: tiempo de evolución de las manifestaciones no trombóticas / no obstétricas desde su diagnóstico hasta la fecha de última cita.
- Escala de medición: cuantitativa continua.
- Categorías de la variable: tiempo en años y meses.

I. ÍNDICE DE SLICC

- Definición conceptual: Systemic Lupus International Collaborating-Clinics-American College of Rheumatology damage index (SLICC) creado para calificar el daño irreversible a órgano y predecir la mortalidad en pacientes con LEG.
- Escala de medición: cuantitativa discreta.
- Categorías de la variable: puntuación acumulada.

J. PRESENCIA DE LIVEDO RACEMOSO

- Definición conceptual: lesiones maculares rojo-azuladas que palidecen en la periferia de las mismas, dispuestas de manera irregular (semejando la forma de las ramas de un árbol) con significado patológico.
- Escala de medición: cualitativa nominal dicotómica.
- Categorías de la variable: presencia o ausencia.

K. PRESENCIA DE INFARTO ADRENAL QUE REQUIERA TRATAMIENTO DE SUSTITUCIÓN CRÓNICO

- Definición conceptual: se calificará de forma adicional la presencia de infarto adrenal que requiera tratamiento de sustitución con esteroides.
- Escala de medición: cualitativa nominal dicotómica.

- Categorías de la variable: presencia o ausencia.

L. COLOCACIÓN DE FILTRO DE GREENFIELD

- Definición conceptual: filtro de acero inoxidable, introducido en 1972 para la interrupción endovascular de la vena cava, en pacientes con tromboembolismo venoso.
- Escala de medición: cualitativa nominal dicotómica.
- Categorías de la variable: colocación o no colocación.

M. PRESENCIA DE ENFERMEDAD SIMILAR A ESCLEROSIS MÚLTIPLE

- Definición conceptual: síndrome clínico que imita a la esclerosis múltiple (EM), principalmente en el patrón recurrente-remitente que puede estar asociado a SAF.
- Escala de medición: cualitativa nominal dicotómica.
- Categorías de la variable: presencia o ausencia.

Para el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva, paramétrica y no paramétrica; para la comparación de grupos T-student, U de Mann-Whitney, X^2 , así como análisis de regresión logística. Se considerará significativa una $p \leq 0.05$ de dos colas.

5. FORMA, CAPTURA Y VALIDACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Los datos se registraron en una base a los datos. Posteriormente se analizaron con el programa SPSS versión 20.0 para Windows.

6. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

- Se identificaron los expedientes de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, quienes forman parte de la cohorte de SAF primario del servicio de Reumatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

- Se recolectó información (en la hoja de recolección de datos; anexo A) sobre variables demográficas, tipo de manifestaciones no trombóticas / no obstétricas, positividad de anticuerpos antifosfolípidos, uso de medicamentos, comorbilidades.
- Con base a los datos obtenidos se aplicó el índice de SLICC para determinar el daño acumulado.
- Una vez recolectados los datos, se vaciaron en una base de datos diseñada para este fin en el programa computacional SPSS 20.0 para Windows y se procedió a realizar el análisis descriptivo y de correlación.
- Terminado el análisis se procedió a la redacción del escrito final.

VII. VALIDEZ

VALIDEZ INTERNA

Se realizaron análisis de sensibilidad para evaluar la consistencia de los resultados.

VALIDEZ EXTERNA

Consideramos que nuestros resultados son representativos y por lo tanto generalizables a otras poblaciones con SAF primario.

VII. ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo fue evaluado y aprobado por el comité de bioética del INCMNSZ.

VIII. RESULTADOS

Incluimos a 176 pacientes, con SAF primario de acuerdo a los criterios de Sídney y Alarcón-Segovia. El 77.8 % (n = 137) fueron mujeres, con una edad promedio de 43.1 ± 14.7 años. En el cuadro 1 se muestra que el 73.8 % (n = 130) presentaron algún evento trombótico, el 29.8 % (n = 52) alguna manifestación obstétrica y el 64.9 % (n = 109) presentaron alguna manifestación no trombóticas / no obstétricas.

El anticuerpo que predominó en la cohorte fue el anti-β2GPI IgG con un 86.3 %, y el 51.7 % (n = 91) de los pacientes tuvieron el triple marcador.

Cuadro 1. Características generales de los pacientes

Pacientes con SAF primario (n = 176)		
Género femenino	137	77.8%
Edad	43.1 ± 14.7 años	
Seguimiento	6.7 (1- 27.2) años	
Evento trombótico	130	73.8%
Evento obstétrico	52	29.8%
Manifestaciones no trombóticas /no obstétricas	109	64.9%
Anticardiolipina IgG	136	77.2%
Anticardiolipina IgM	148	84.0%
Anti-β2GPI IgG	152	86.3%
Anti-β2GPI IgM	130	73.8%
Anticoagulante lúpico	99	56.0 %
Triple marcador	91	51.7%

Dentro de las manifestaciones no trombóticas / no obstétricas predominaron las manifestaciones hematológicas en un 64 % (n = 70) como se muestra en el cuadro 2, siendo menos frecuentes las manifestaciones renales que se presentaron en el 6.4 % (n = 7); estas no se pudieron caracterizar debido a que ningún paciente contaba con biopsia renal.

Cuadro 2. Manifestaciones no trombóticas / no obstétricas.

Manifestaciones	n = 109 (%)
Hematológicas	70 (64.0%)
Cutáneas	37 (33.0%)
Neurológicas	30 (27.1%)
Cardiológicas	9 (8.2%)
Renales	7 (6.4%)

En las figuras 1 a la 5 podemos observar las principales manifestaciones no trombóticas / no obstétricas, como son el livedo reticularis en un 82 %, migraña en un 44 % y trombocitopenia en el 86 %.

Las manifestaciones renales tuvieron un porcentaje similar de presentación, mostraron deterioro de la función renal y proteinuria en un 44 % y 56 % respectivamente. Fueron 9 los pacientes con valvulopatía diagnosticada por ecocardiograma transtorácico.

Figura 1

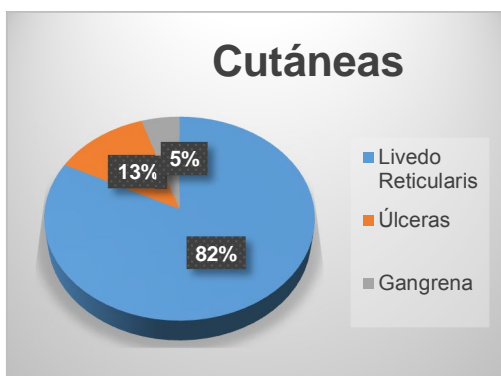


Figura 2

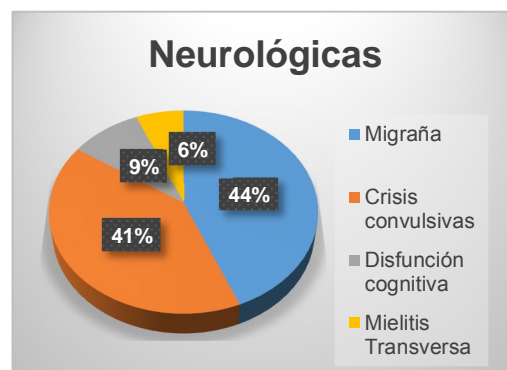


Figura 3

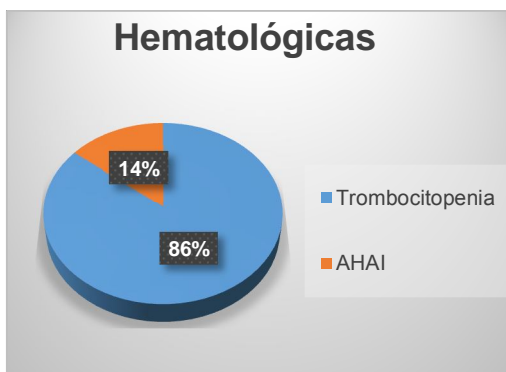


Figura 4

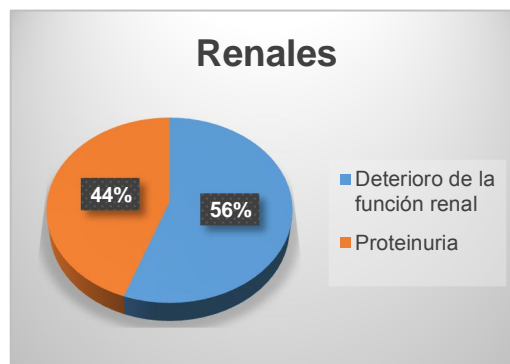
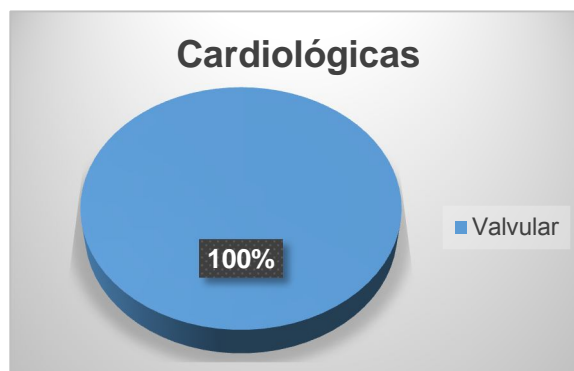


Figura 5



Al analizar a los pacientes con y sin manifestaciones no trombóticas / no obstétricas, encontramos que la presencia de anticoagulante lúpico positivo ($p = 0.03$), el uso de prednisona ($p = 0.0001$) e inmunosupresores ($p=0.0001$) fueron más frecuentes en los pacientes que tuvieron manifestaciones no trombóticas / no obstétricas. Mientras que los eventos trombóticos fueron menos prevalentes en este grupo ($p = 0.008$). Cuadro 3.

Al comparar el daño acumulado determinado con el uso de SLICC, los pacientes que presentaron algunas manifestaciones no trombóticas / no obstétricas tenían un daño acumulado mayor ($p = 0.04$).

Cuadro 3. Análisis de pacientes sin y con manifestaciones no tromboticas / no obstétricas.

	Sin manifestaciones no tromboticas / no obstétricas (n = 67)	Con manifestaciones no tromboticas / no obstétricas (n = 109)	P
Edad	44.4 años ± 14.7	42.2 ± 14.7	0.53
Género femenino	51 (76.1%)	86 (78.9%)	0.66
Seguimiento	6.4 (1-22.6)	7.1(1-27.7)	0.53
Trombosis	57 (85.1%)	73 (67%)	0.008*
Obstétricas	32 (29.4%)	20 (29.4%)	0.94
aCL IgG	47(70.1%)	89 (81.7%)	0.07
aCL IgM	58(86.6%)	90(82.6%)	0.48
Anti-β2GPI IgG	57(85.1%)	94(87.9%)	0.57
Anti-β2GPI IgM	53(84.1%)	77(75.5%)	0.18
AL	33(53.2%)	66(69.5%)	0.03*
Triple marcador	32(47.8%)	59(54.1%)	0.41
Aspirina	23(34.3%)	50(45.9%)	0.13
Anticoagulación	51(76.1%)	64(58.7%)	0.01
Antipalúdico	3(4.5%)	8(7.4%)	0.53
Inmunosupresor	0	39(35.8%)	0.0001*
Prednisona	1(1.4%)	53(48.6%)	0.0001*
SLICC	1.1±1.5	1.69±1.9	0.04*

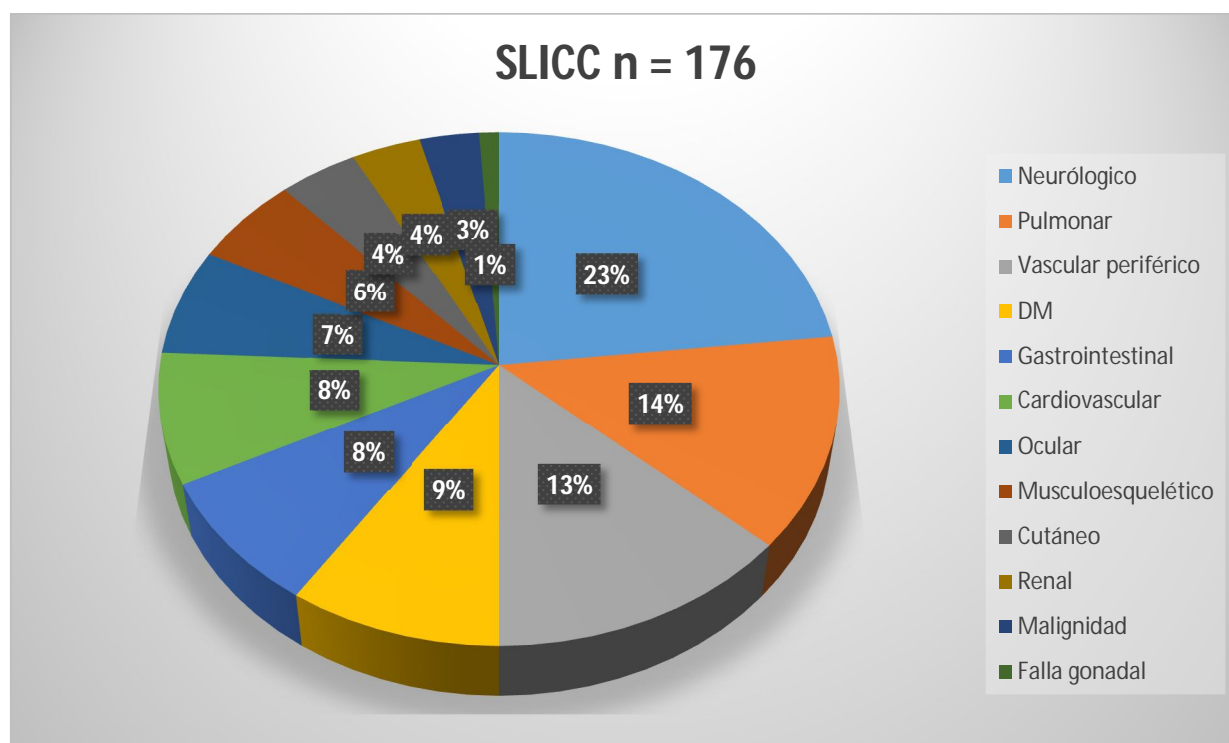
*P < 0.05

Posteriormente en el análisis de regresión logística donde se incluyeron todas aquellas variables estadísticamente significativas del análisis univariado, persistió la asociación del anticoagulante lúpico como factor de riesgo para la presencia de manifestaciones no tromboticas / no obstétricas (RM 2.9; IC 95% 1.40 - 6.25; p = 0.004) y la presencia de trombosis como factor protector (RM 0.19; IC 95% 0.07-0.46, p = 0.001).

También se analizó la temporalidad de aparición de las manifestaciones no tromboticas / no obstétricas en aquellos pacientes con manifestaciones tromboticas. De los 73 pacientes, 10 presentaron las manifestaciones no obstétricas/no tromboticas de manera simultánea al evento trombotico, 42 presentaron el evento trombotico primero y posteriormente la manifestación clínica no trombotica / no obstétrica (mediana de 3.8 años [0.23 - 31.95]), y en 21 pacientes la manifestación no obstétrica/no trombotica precedió al evento trombotico (mediana de 2.2 años [0.08 - 20.38]).

El daño acumulado determinado por SLICC fue mayor debido a las manifestaciones neurológicas, pulmonares y vasculares periféricas, como se observa en la figura 6.

Figura 6



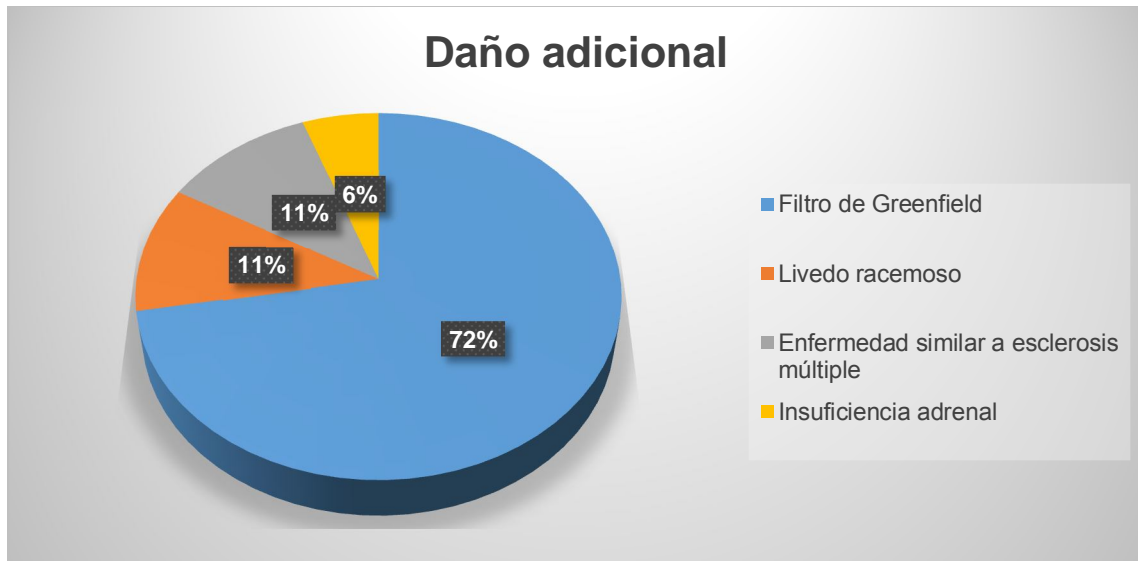
De estas manifestaciones, las que contribuyeron mayormente al daño fueron el evento vascular cerebral, seguido de las crisis convulsivas y la hipertensión arterial pulmonar. Las úlceras post-flebíticas se presentaron en 17 pacientes y las úlceras de presentación aislada (no post-flebíticas) en 5 pacientes. En la afección cardíaca predominó el daño por enfermedad valvular en 9 pacientes (siendo la válvula mitral la más afectada en 7 pacientes y la aórtica en 2).

Cuadro 4. Daño determinado por SLICC

Daño SLICC	(n = 176)
Neurológico	45 (25.5 %)
EVC	32
Convulsiones	12
Disfunción cognitiva	9
Neuropatía	9
Pulmonar	26 (14.7 %)
HAP (ecocardiograma)	23
Infarto (Rx)	11
Vascular Periférico	26 (14.7 %)
Úlcera por trombosis venosa profunda	17
Claudicación	17
Perdida de tejidos (menor)	11
Perdida de tejido (mayor)	4
DM	18 (10.2%)
Gastrointestinal	16 (9.0 %)
Infarto, resección de duodeno, bazo, hígado.	16
Peritonitis crónica	3
Cardiovascular	16 (9.0%)
Enfermedad valvular	9
Angina	6
Infarto	3
Ocular	13 (7.3 %)
Retinopatía	12
Catarata	3
Piel	8 (4.5 %)
Úlceras (no trombóticas)	5
Cicatrices extensas	3
Renal	7 (3.9 %)
Disminución del filtrado glomerular	4
Proteinuria mayor de 3gr en 24 hrs	3
Enfermedad renal crónica terminal	1
Malignidad	6 (3.4 %)
Falla gonadal	2 (1.3%)

Otros factores adicionales que se consideraron asociados a daño por SAF fueron la colocación del filtro de Greenfield (n = 13), livedo racemoso (n = 2), enfermedad similar a esclerosis múltiple (n = 2), insuficiencia adrenal (n = 1). Figura 7.

Figura 7



Finalmente se dividió a los pacientes con daño (definido con una puntuación de SLICC ≥ 1) y se compararon con los que no presentaron daño (SLICC = 0). Se encontraron las siguientes variables como indicativas de mayor daño: edad ($p = 0.01$), presencia de algún evento trombótico ($p = 0.0001$), anticoagulación ($p < 0.0001$), crisis convulsivas ($p = 0.002$), enfermedad valvular ($p = 0.02$), livedo reticularis ($p = 0.005$). En forma inversa, las variables que fueron más prevalentes en el grupo sin daño fueron la presencia de evento obstétrico ($p = 0.003$), uso de inmunosupresores ($p = 0.013$), prednisona ($p = 0.002$) y la presencia de manifestaciones hematológicas como la trombocitopenia ($p = 0.002$). Cuadro 5

Cuadro 5. Comparación de pacientes con daño y sin daño determinado por SLICC

	Sin daño SLICC = 0 (n = 65)	Con daño SLICC ≥ 1 (n = 111)	P
Género: mujer	59 (90.8)	72 (70.3)	0.002*
Edad	39.6 ± 13.6	44.9 ± 15	0.01*
Tiempo de evolución	6.1 (1.0-23.5)	7.4 (1.0-27.2)	0.34
Trombóticas	30 (46.2)	100 (90.1)	0.0001*
Obstétricas	28 (43.1)	24 (21.6)	0.003*
aCL IgG	5.3 (81.5)	83 (74.2)	0.30
aCL IgM	59 (90.6)	89 (80.6)	0.09
Anti- β2GPI IgG	5.7 (89.1)	94 (85.3)	0.64
Anti- β2GPI IgM	54 (85.7)	76 (74.5)	0.08
AL	37 (58.7)	62 (66.0)	0.35
Triple marcador	35 (53.8)	56 (50.5)	0.66
Aspirina	29 (44.6)	44 (39.6)	0.53
Anticoagulación	27 (41.5)	88 (79.3)	0.0001*
Antipalúdico	5 (7.7)	6 (5.4)	0.53
Inmunosupresor	21 (32.3)	18 (16.2)	0.013*
Prednisona	29 (44.6)	25 (22.5)	0.002*
No obstétricas/trombóticas	39 (60.0)	70 (63.1)	0.68
Neurológicas	4 (6.2)	26 (23.4)	0.003*
Convulsiones	0.0	13 (11.7)	0.002*
Disfunción cognitiva	0.0	3 (2.7)	0.29
Migraña	4 (6.2)	10 (9.0)	0.49
Mielitis Transversa	0.0	2 (1.8)	0.23
Hematológicas	35 (53.2)	35 (31.5)	0.004*
Trombocitopenia	34 (52.3)	32 (28.8)	0.002*
AHAI	3 (4.6)	8 (7.2)	0.74
Renal	0.0	7 (6.3)	0.04
Deterioro de la función renal	0.0	5 (4.5)	0.15
Proteinuria	0.0	4 (3.6)	0.28
Cardiovascular	0.0	9 (8.1)	0.02*
Piel	5 (7.7)	32 (28.2)	0.001*
Úlceras	0.0	5 (4.5)	0.15
Livedo reticularis	5 (7.7)	28 (25.5)	0.005*

*P<0.05

Al realizar el análisis multivariado, la presencia de evento trombotico fue el predictor más importante de daño con una RM de 11.5 seguido por la presencia de livedo reticularis RM de 5.45. Mientras que las manifestaciones obstétricas fueron protectoras de daño con una RM de 0.30. Cuadro 6.

Cuadro 6. Análisis multivariado de las variables productoras de mayor o menor daño.

Análisis multivariado		
	RM (IC 95 %)	
Edad	1.02 (1-1.05)	P=0.04*
Obstétrica	0.30 (0.12-0.77)	P=0.01*
Trombo	11.5 (4.43-30.1)	P=0.0001*
Livedo reticularis	5.45 (1.49-19.8)	P=0.01*

*P<0.05

IX. DISCUSIÓN

Desde las primeras descripciones en relación al SAF ya se habían considerado las manifestaciones no trombóticas / no obstétricas como parte de las manifestaciones asociadas a SAF. Incluso Alarcón-Segovia y colaboradores propusieron que la trombocitopenia y la anemia hemolítica autoinmune podrían considerarse parte de los criterios de clasificación del SAF.¹

En un estudio donde se analizaron las manifestaciones clínicas de pacientes latinoamericanos (procedentes de Colombia, México y Ecuador) y se compararon con pacientes europeos con SAF primario. Las manifestaciones más comunes fueron la trombosis venosa profunda (23 %), el livedo reticularis (18 %), cefalea (18 %) y eventos cerebrovasculares (18 %). Las manifestaciones que predominaron en mestizos latinoamericanos fueron la amnesia global transitoria, trombosis pulmonar, artralgias y pérdidas gestacionales, a diferencia de los europeos donde predominó la TVP, el EVC, y la trombocitopenia.²⁸

Gómez Puerta y colaboradores, en un estudio multicéntrico retrospectivo (Reino Unido, México y España) de 128 pacientes con SAF primario, con un seguimiento de 9 ± 3 años; encontraron que las manifestaciones principales fueron la trombosis

venosa profunda (48 %), la trombosis arterial (49 %), manifestaciones obstétricas (55 %), embolismo pulmonar (30 %). De las manifestaciones no trombóticas / no obstétricas destacaron la migraña (40 %), trombocitopenia (38 %), livedo reticularis (37 %), y la enfermedad valvular cardiaca (21 %).¹⁸

En nuestro estudio, igual a lo reportado previamente, predominó el género femenino (77.8 %). A diferencia de lo reportado por Gómez Puerta¹⁸ y la cohorte latinoamericana²⁸ (ambas cohortes incluyeron a pacientes mexicanos) en donde predominaron los eventos obstétricos; en nuestro estudio destacaron los eventos trombóticos (73.8 %). Más de la mitad de nuestros pacientes presentaron alguna manifestación no obstétrica / no trombótica (64.9 %); las más frecuentes fueron las hematológicas (64 %), seguida de las cutáneas (33 %), neurológicas (27 %) y cardiológicas (8.2 %). Siendo la trombocitopenia, el livedo reticularis, las crisis convulsivas y la enfermedad valvular, las que predominaron en cada sistema reportado, resultados similares a lo reportado por Gómez Puerta.

No pudimos caracterizar las lesiones histológicas renales, debido a que los pacientes no contaban con biopsia renal. La enfermedad valvular fue consistente con lo reportado en estudios previos, donde predominó la afección de la válvula mitral determinada por ecocardiograma transtorácico.

Llama la atención que el anticuerpo que predominó en nuestra cohorte fue el anti- β 2GPI IgG (86.3 %) sobre todo porque las manifestaciones más frecuentes fueron los eventos trombóticos. Más de la mitad de los pacientes (51.7 %) tuvieron el triple marcador, dato que no ha sido reportado en estudios previos.

La relación del triple marcador (aCL, anti- β 2GPI y AL) con las manifestaciones no obstétricas / no trombóticas no había sido estudiada. En nuestro trabajo el anticuerpo que presentó una asociación significativa con estas manifestaciones fue el anticoagulante lúpico (persistiendo en el análisis multivariado) y no encontramos asociación con el triple marcador.

Por otra parte no se había evaluado previamente en qué momento se presentan las manifestaciones no trombóticas / no obstétricas en relación con el primer evento obstétrico o trombótico; en este estudio solo pudimos determinar la relación temporal con los eventos trombóticos, ya que no se encontró información suficiente en cuanto a los eventos obstétricos. Encontramos que más de la mitad de los pacientes presentaron la manifestación no trombótica / no obstétrica posterior al evento trombótico pero en el 28 % las manifestaciones no trombóticas/no obstétricas son el debut del SAF

Irastroza y colaboradores, en un estudio prospectivo, determinaron que el SAF con manifestaciones trombóticas es el mejor predictor de daño a órgano y muerte en los pacientes con LEG aplicando el SLICC.³¹

Debido a que no hay estudios que evalúen el daño acumulado en pacientes con SAF primario, en este estudio evaluamos el daño determinando el SLICC, entre los grupos con y sin manifestaciones no trombóticas / no obstétricas.

Encontramos que las variables que más influyen en el daño acumulado son la afección neurológica (evento vascular cerebral), pulmonar (hipertensión arterial pulmonar), que son eventos relacionados con trombosis, no difiriendo a lo reportado por estudios realizados en pacientes con SAF secundario. Analizamos también variables que podrían implicar daño por SAF, de acuerdo a lo reportado en la literatura como son la colocación del filtro de Greenfield, el livedo racemoso, la enfermedad similar a esclerosis múltiple y la insuficiencia adrenal. Debido a su baja frecuencia no fueron estadísticamente significativos en la predicción del daño.

En nuestro análisis multivariado las variables asociadas a daño fueron la presencia de un evento trombótico y de livedo reticularis, mientras que la variable asociada a un menor daño fue la presencia de manifestaciones obstétricas. Este es el primer estudio en donde una manifestación no trombótica/no obstétrica se asocia a daño.

La principal limitante de nuestro estudio fue que no contamos con análisis histopatológico de las diferentes manifestaciones clínicas asociadas a SAF y que podrían ofrecer una idea más clara de los mecanismos fisiopatológicos asociados a estas manifestaciones. Sin embargo es el primer estudio que evalúa en forma global la presencia de manifestaciones no tromboticas/ no obstétricas y su asociación con daño acumulado.

X. CONCLUSIONES

Las manifestaciones no tromboticas / no obstétricas son muy frecuentes en SAF primario. Si bien a mayoría de ellas se presentan posterior a un evento trombotico, en un grupo de pacientes estas manifestaciones preceden el diagnóstico. El anticoagulante lúpico fue el único marcador serológico asociado a las manifestaciones no tromboticas / no obstétricas. La presencia de un evento trombotico fue el predictor más importante de daño y dentro de las manifestaciones no tromboticas / no obstétricas el livedo reticularis fue el único predictor de daño.

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Meroni P. L., Orietta Borghi M., Raschi E., Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol.* 2011 Jun;7(6):330-9.
2. Miyakis S., Lockshin M. D., Atsumi T., Branch D. W., Brey R. L., Cervera R., et. al. A. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006 February; 4(2):295-306.
3. Cervera R., Piette J. C., Font J., Khamashta M. A., Shoenfeld Y., Camps M. T., et. al.; Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheumatism* 2002 April; 46:1019–27.
4. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun.* 2000 September; 15(2):145–51.
5. Finazzi G., Brancaccio V., Moia M., Ciaverella N., Mazzucconi M. G., Schinco P. C., et. al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four-year prospective study from the Italian Registry. *Am J Med.* 1996 May; 100:530–6.
6. Schulman S., Svenungsson E., Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. *Am J Med.* 1998 April; 104(4):332-8.
7. Alarcón-Segovia D., Delezé M., Oria C. V., 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 (Baltimore)*. 1989 November; 68(6):353–65.
8. Hernández-Molina G., Espericueta-Arriola G., Cabral A. R. The role of lupus anticoagulant and triple marker positivity as risk factors for rethrombosis in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 May-June; 31(3):382-8.
 9. Asherson R. A., Mayou S. C., Merry P., Black M. M., Hughes G. R. The spectrum of livedo reticularis and anticardiolipin antibodies. *Br J Rheumatol*. 1989 February; 120(2):215-21.
 10. Frances C. Dermatological manifestations of Hughes' antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* (2010) 19, 1071–1077.
 11. Amigo M. C. Kidney disease in antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2006 August; 32(3):509-22.
 12. D'Cruz D. Renal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2009 February; 11(1): 52–60.
 13. Tenedios F., Erkan D., Lockshin M. D. Cardiac involvement in the antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2005; 14(9):691-6.
 14. Alpert D., Mandl L. A., Erkan D., Yin W., Peerschke E. I., Salmon J. E. Anti-heparin platelet factor 4 antibodies in systemic lupus erythematosus are associated with IgM antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2008 March; 67(3):395-401.
 15. Tektonidou M. G., Varsou N., Kotoulas G., Antoniou A., Moutsopoulos H. M. Cognitive deficits in patients with antiphospholipid syndrome: association with

clinical, laboratory, and brain magnetic resonance imaging findings. *Arch Intern Med.* 2006 November 13; 166(20):2278-84.

16. Sanna G., Bertolaccini M. L., Cuadrado M. J., Khamashta M. A., Hughes G. R. Central nervous system involvement in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2003 Feb;42(2):200-13.
17. Sanna G., D'Cruz D., Cuadrado M. J. Cerebral manifestations in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2006 Aug;32(3):465-90.
18. Gómez-Puerta J. A., Martín H., Amigo M. C., Aguirre M. A., Camps M. T., Cuadrado M. J., et. al. Long-term follow-up in 128 patients with primary antiphospholipid syndrome: do they develop lupus? *Medicine (Baltimore).* 2005 July; 84(4):225-30.
19. Grika E. P., Ziakas P. D., Zintzaras E., Moutsopoulos H. M., Vlachoyiannopoulos P. G. Morbidity, mortality, and organ damage in patients with antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 2012 March; 39(3):516-23.
20. Gladman D., Ginzler E., Goldsmith C., Fortin P., Liang M., Urowitz M., et. al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996 March; 39(3):363
21. Gladman D., Ginzler E., Goldsmith C., Fortin P., Liang M., Urowitz M., et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996 Mar;39(3):363-9.

22. Erkan D., Lockshin M. D. Non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2010 Apr;19(4):424-7.
23. Damoiseaux J., Peeters L., Hupperts R., Boreas A., ten Cate H., Tervaert J. W. Prevalence of anticardiolipin antibodies in patient cohorts with distinct clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 Sep;1173:146-51.
24. Roccatello D. Migraineurs show a high prevalence of antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost*. 2011 Jul;9(7):1350-4.
25. 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 Feb;8(2):237-42.
26. Stojanovich L., Kontic M., Djokovic A., Marisavljevic D., Ilijevski N., Stanisavljevic N., et. al. Association between systemic non-criteria APS manifestations and antibody type and level: results from the Serbian national cohort study. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Mar-Apr;31(2):234-42.
27. Pengo V. APS--controversies in diagnosis and management, critical overview of current guidelines. *Thromb Res*. 2011 Feb;127 Suppl 3:S51-2.
28. Mejía-Romero R., García-Carrasco M., Galarza-Maldonado C., Santos P., Mendoza-Pinto C., Escárcega R. O., et. al. Primary antiphospholipid syndrome in Latin American mestizo patients: clinical and immunologic characteristics and comparison with European patients. *Clin Rheumatol*. 2008 Jul;27(7):891-7. Epub 2007 Dec 22.
29. Sinico R. A., Cavazzana I., Nuzzo M., Vianelli M., Napodano P., Scaini P., et. al. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome: retrospective analysis of 160 patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Jul;5(7):1211-7.

30. Nochy D., Daugas E., Droz D., Beaufile H., Grünfeld J. P., Piette J. C., et. al. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 1999 Mar;10(3):507-18.
31. Ruiz-Irastorza G., Egurbide M. V., Ugalde J., Aguirre C. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med.* 2004 January 12; 164(1):77-82.
32. Gezer S. Antiphospholipid syndrome. *Dis mon.* 2003 December; 49(12):696–741.
33. Alarcón D., Pérez M. E., Villa A. R, Drenkard C., Cabiedes J. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 21:275-86.
34. Alarcón-Segovia D., Sánchez-Guerrero J. Primary antiphospholipid syndrome. *The Journal of Rheumatology.* 1989;16(4):482-8.

ANEXO A

NOMBRE							
EDAD							
GÉNERO							
REGISTRO							
FECHA DE DIAGNÓSTICO							
TROMBOSIS	SI	NO					
MANIFESTACIONES OBSTÉTRICAS	SI	NO					
MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS:							
Crisis convulsivas	SI	NO					
Disfunción cognitiva	SI	NO					
Corea	SI	NO					
Migraña	SI	NO					
Mielitis transversa	SI	NO					
TROMBOCITOPENIA	SI	NO					
M.RENALES	SI	NO					
M. CARDIOLÓGICAS	SI	NO	ECOCARDIOGRAMA:				
MANIFESTACIONES CUTÁNEAS							
Livedo reticularis	SI	NO					
Úlceras	SI	NO					
Anetoderma	SI	NO					
Papulosis atrófica maligna	SI	NO					
Gangrena digital	SI	NO					
INMUNOLÓGICOS							
Anti-β2 GPI IgM	SI	NO					
Anti-β2 GPI IgG	SI	NO					
Anticardiolipina IgM	SI	NO					
Anticardiolipina IgG	SI	NO					
Anticoagulante lúpico	SI	NO					

USO DE FÁRMACOS			
Prednisona	SI	NO	
Inmunosupresores	SI	NO	
ENFERMEDADES ASOCIADAS			
SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology) .			
Item	Score		Puntuación
<i>Ocular (ambos ojos, por evaluación clínica)</i>			
Catarata	1		
Cambios en la retina o atrofia óptica	1		
<i>Neuropsiquiátrico</i>			
Afectación cognitiva (déficit de memoria, dificultad en el cálculo, dificultad para la concentración, dificultad con el lenguaje escrito o hablado, deterioro en el nivel de adaptación) o psicosis mayor.	1		
Convulsiones que requieren tratamiento durante 6 meses	1		
ACV (score 2 si >1)	1 (2)		
Neuropatía craneal o periférica (excluir neuropatía óptica)	1		
Mielitis transversa.	1		
<i>Renal</i>			
Filtrado glomerular medido o calculado <50%	1		
Proteinuria >3.5 grs/24 horas	1		
Enfermedad renal terminal (independientemente de diálisis o trasplante)	3		
<i>Pulmonar</i>			
Hipertensión pulmonar (aumento del VD o refuerzo del P2)	1		
Fibrosis pulmonar (examen físico y radiológico)	1		
Pulmón encogido (Rx)	1		
Fibrosis pleural (Rx)	1		
Infarto pulmonar (Rx)	1		
Resección por causa distinta de neoplasia	1		
<i>Cardiovascular</i>			
Angina o bypass coronarios	1		
Infarto de miocardio (score 2 si >1)	1(2)		
<i>Miocardopatía (disfunción ventricular)</i>	1		
Enfermedad valvular (soplo diastólico o sistólico >3/6)	1		
Pericarditis durante 6 meses o pericardiectomía	1		

<i>Sistema vascular periférico</i>		
Claudicación durante 6 meses 1	1	
Ulceración con pérdida de partes blandas 1	1	
Pérdida de tejido significativa y permanente (por ejemplo pérdida de dedos o miembros). Score 2 si >1 localización.	1(2)	
Trombosis venosa con tumefacción, ulceración o estasis venoso)	1	
<i>Gastrointestinal</i>		
Infarto o resección de duodeno "terminal", bazo, hígado o vesícula biliar por cualquier causa. Score 2 si >1	1(2)	
Insuficiencia mesentérica	1	
Peritonitis crónica	1	
Estenosis o cirugía del tracto gastrointestinal superior	1	
<i>Musculoesquelético</i>		
Atrofia muscular o debilidad	1	
Artritis erosiva o deformante (incluyendo deformidades reductibles, y excluyendo necrosis avascular)	1	
Osteoporosis con fractura o aplastamiento vertebral (excluyendo necrosis avascular)	1	
Necrosis avascular. Score 2 si >1	1	
<i>Cutáneo</i>		
Alopecia crónica cicatricial	1	
Cicatrices extensas	1	
Úlceras cutáneas (excluyendo trombosis) durante > 6 meses	1	
Fallo gonadal prematuro 1	1	
Diabetes (indistintamente del tratamiento) 1	1	
Malignidad (excluyendo displasia) score 2 si >1	1(2)	
Total		
Livedo racemoso		
Infarto adrenal que requiera tx de sustitución crónico		
Colocación de filtro de Greenfield		
Enfermedad similar a esclerosis-múltiple.		