



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

MANEJO PERIOPERATORIO EN PACIENTES CON SÍNDROME
ANTIFOSFOLÍPIDOS EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA EN MÉXICO

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA
DR. ERIC IZMAEL ESPEJO POOX

DIRECTOR DE TESIS
DR EDUARDO CARRILLO MARAVILLA

MÉXICO, D.F. JULIO DE 2015





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.



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

DR SERGIO PONCE DE LEÓN
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

DR ALFONSO GUÍAS HERRERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

DR EDUARDO CARRILLO MARAVILLA
DIRECTOR DE TESIS
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

CONTENIDO

- Introducción
- Objetivos
 - Objetivo general
 - Objetivos específicos
- Material y métodos
 - Universo de trabajo
 - Diseño del estudio
 - Procedimientos
 - Análisis estadístico
 - Declaración de conflicto de intereses y confidencialidad
- Resultados
- Discusión
- Referencias
- Anexos

RESUMEN

Antecedentes.

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un raro trastorno autoinmune caracterizado por la presencia de trombosis, morbilidad gestacional y presencia de anticuerpos antifosfolípidos. Debido a que es una enfermedad de alto riesgo trombótico el tratamiento va encaminado a prevenir la trombosis a través de la anticoagulación total por medio de antagonistas de vitamina K o heparina. Si se considera el uso de antagonistas de vitamina K se recomienda mantener niveles de INR entre 2-3.

Existe poca evidencia del manejo de pacientes con SAF que requieren de un procedimiento quirúrgico. Las guías del colegio americano de médico del tórax (ACCP por sus siglas en inglés) y de los institutos nacionales de salud en estados unidos (NICE) para el manejo de patologías de alto riesgo trombótico, incluyendo el SAF, recomienda que en pacientes que recibirán algún procedimiento quirúrgico programado, se suspenda la anticoagulación oral de 3 a 5 días antes de la intervención y mantener con anticoagulación total por medio de heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada, suspenderlas 24 y 4 horas antes de la cirugía respectivamente, revisando el INR previo al procedimiento y reiniciándola entre las 24 y 48 horas si la hemostasia no se encuentra comprometida.

Metodología.

Se realizó una revisión de expedientes de pacientes con diagnóstico previo de SAF que cumplan con los criterios de Sidney 2006, sometidos a un procedimiento quirúrgico electivo durante el período de 2006 a 2010 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubiran". Mediante una forma estandarizada se obtuvieron datos demográficos, tipo de cirugía, manejo de la anticoagulación y complicaciones. Se definió *traslape adecuado* de la anticoagulación cuando se siguió los lineamientos establecidos en las guías ACCP y/o NICE.

Resultados.

Un total de 43 pacientes (80% mujeres) edad promedio 37.9 años, +/- 8.8 años. Todos los pacientes tenían un antecedente de evento trombótico, 25 trombosis venosa profunda (TVP) que representaron el 51%, 16 tromboembolia pulmonar (TEP) (33%) y 15 casos de evento vascular cerebral (EVC) (31%) y 9 pacientes tenían antecedente de evento gestacional (18%). 5 pacientes (10.2%) tuvieron su evento trombótico entre 3 y 12 meses previos y 44 (90%) más de 12 meses.

Todos los pacientes de forma crónica eran tratados con anticoagulantes orales. En 26 (53%) de los eventos los pacientes se encontraban con INR terapéutico en la última consulta.

Un total de 49 eventos quirúrgicos, 24 cirugías abdominales (49%), 9 cardiovasculares (18%) y 14 de misceláneas (29%). 45 (92%) de alto riesgo (tabla 1). El tiempo quirúrgico fue de 2.5 +/- 1.3 hrs. La mediana de sangrado postquirúrgico fue de 100 ml (IQR 30-300).

El manejo de la anticoagulación se realizó de la siguiente manera, en 30 (61%) de los procedimientos la anticoagulación se suspendió con por lo menos tres días de anticipación y se realizó un puenteo con heparina o heparina de bajo peso molecular. En 35 (71%) de los eventos el INR se encontraba en menos de 1.5 en el momento de la cirugía. La media de plaquetas al momento de la cirugía fue de 208 +/- 100 mil, con mínimo de 33 y máximo de 393 mil. Ningún paciente requirió de transfusión de plaquetas previo al procedimiento. La mediana de horas sin anticoagulación fue de 32 hrs (IQR 24-78). La mediana de suspensión previo a la cirugía fue de 12 hrs (IQR 12-24). La mediana de reinició posterior a la cirugía fue de 12 hrs (IQR 12-24).

La presencia de complicaciones se observó de la siguiente manera, un paciente falleció, se encontraron 3 casos de trombosis, dos TEP y una con IAM y TVP. El sangrado grave definido como transfusión o inestabilidad hemodinámica fue de 6 (12%) pacientes. En 7 pacientes se presentó un evento de infección.

CONCLUSIONES

En pacientes con SAF sometidos a un procedimiento quirúrgico electivo el sangrado se presentó de manera más frecuente que la trombosis y se asoció a una falta de manejo perioperatorio de la anticoagulación y con un INR > 1.5 previo a la cirugía.

INTRODUCCION

El síndrome antifosfolipidos (SAF) es una condición reumatológica la cual fue descrita en 1983 como un raro desorden autoinmune caracterizado por la presencia de trombosis, morbilidad durante el embarazo temprano o tardío asociado con anticuerpos antifosfolipidos (1,2). De acuerdo al consenso internacional realizado en Sydney en el año 2006 se definieron los siguientes criterios de clasificación: evento trombotico arterial, venoso o de pequeño vaso, documentado por medio radiológico o histopatológico. Presencia de anticoagulante lúpico y/o anticuerpos IgG o IgM anticardiolipina con títulos mayores a la percentila 99 de la población estudiada, anticuerpos IgG o IgM anti B2 glicoproteina 1 con títulos mayores a la percentila 99, los deben de permanecer positivos a las 12 semanas. Morbilidad durante el embarazo, definido como uno de los siguientes: uno o más muertes fetales o alteración morfológica presentada por encima de la semana 10 de gestación; uno o más partos antes de la semana 34 de gestación causado por eclampsia o preclampsia severa; tres o más abortos espontáneos inexplicables antes de la semana 10 de gestación (3).

Cerca de un 40% de los pacientes con lupus presentan asociación con ésta patología y de éstos menos del 40% presentan algún evento de trombosis (4).

La manifestación clínica del SAF más común es la presencia de trombosis, la cual se puede presentar a nivel arterial, venoso o en micro circulación. A nivel arterial es sitio más afectado es el sistema nervioso central, manifestado como un ataque isquémico transitorio o evento vascular de tipo isquémico (5). Se han asociado otras manifestaciones neurológicas como corea, mielopatía, migraña, epilepsia, déficit cognitivo y hasta esclerosis múltiple (6,7,8). De igual manera afecta el sistema cardiovascular produciendo valvulopatía principalmente mitral, manifestado clínicamente como reflujo (9). Se ha descrito la nefropatía por SAF que consiste en hiperplasia focal de la íntima, atrofia cortical focal y oclusión arterial. Comúnmente se manifiesta como hipertensión, proteinuria

e insuficiencia renal aguda (10). De igual manera existe una asociación con trombocitopenia, anemia hemolítica, úlceras en piel, necrosis a vascular de hueso e insuficiencia adrenal (5). Entre las manifestaciones dermatológicas destaca el livedoreticularis, que se presenta hasta en un cuarto de los pacientes y la presencia de éste signo clínico nos hace sospechar el diagnóstico de SAF, obligando al escrutinio de la misma; debido a que se ha encontrado una relación con mayor riesgo de trombosis (11).

El tratamiento va encaminado al manejo de la trombosis a través del uso de terapia antitrombótica. Existen dos escenarios clínicos, uno en el cual el paciente ha presentado un episodio de trombosis y en el segundo donde el paciente cuenta con serología positiva y morbilidad gestación. Lim y colegas recomendaron el uso de terapia anticoagulante de manera indefinida para mantener un índice de razón normalizada (INR) entre 2-3 para pacientes que han sufrido una trombosis arterial o venosa fuera del sistema nervioso central (12). Sin embargo Ruiz y colaboradores realizaron una revisión de 16 estudios en donde encontraron que en los pacientes con un primer evento de trombosis venosa y con INR de 2-3 como meta, a través de terapia anticoagulante oral, se encontró un bajo riesgo de trombosis recurrente, sin embargo en pacientes con trombosis arterial un nivel de INR de 2-3 fue insuficiente para prevenir la trombosis recurrente, la cual fue baja cuando se mantenía un nivel de INR entre 3-4 (13). En el consenso de Texas de 2010, se determinó que en pacientes con trombosis venosa se debe de mantener un INR entre 2-3 de manera indefinida, en paciente trombosis recurrente a pesar de metas adecuadas se recomienda un INR de 3-4, así como en los pacientes con trombosis arterial como profilaxis secundaria (14). La terapia anticoagulante debe de ser prolongada en pacientes con otras trombofilias, enfermedades autoinmunes asociadas, tromboembolia pulmonar y en pacientes con triple serología positiva, considerados de alto riesgo (15). En el contexto de profilaxis primaria, en estudios retrospectivos se ha documentado la presencia de trombosis de 3-4 % por año en

pacientes con lupus y SAF secundario (16). En un estudio aleatorizado de 98 pacientes, a los cuales se les otorgó aspirina 81 mg o placebo, no se encontró diferencia significativa en la prevención de trombosis durante un período de 2.4 años (17). Sin embargo los expertos recomiendan el uso de aspirina en dosis bajas como profilaxis primaria para la prevención de trombosis, sobre todo en pacientes con presencia de anticuerpos anti B2 glicoproteína(1). Debido a que en estudios experimentales se ha documentado que solo la presencia de auto-anticuerpos IgG contra B2 glicoproteína se correlaciona con la presencia de trombosis y pérdida fetal (18,19,20).

En un estudio multicéntrico realizado en Europa en 13 centros de tercer nivel durante 1999 a 2004 se describieron 1000 casos de pacientes con SAF, se identificó que la media de edad fue de 53 años y afecta principalmente al sexo femenino, la causa más común de muerte fue secundaria a infecciones bacterianas (20.85), seguida de infarto al miocardio (18.9%), evento vascular isquémico (13.2%), evento vascular hemorrágico (11.3%), cáncer (11.3%), SAF catastrófico (9.4%) y tromboembolia pulmonar (9.4%). Se identificó que la mortalidad en pacientes con SAF es de 5% a los 5 años (21).

El SAF catastrófico es la forma presentación clínica más severa de ésta enfermedad, en la cual existe evidencia de afección de múltiples órganos. En 2002 se describieron inicialmente los criterios de clasificación: 1.- Evidencia de afección de tres o más órganos, sistemas o tejidos. 2 La cual se presenta en menos de 1 semana. 3.- Confirmación histopatológica de oclusión de pequeños vasos en un órganos afectado. 4.- Serología positiva para anticuerpos antifosfolípidos. En donde el caso definitivo cuenta con los 4 criterios y los casos sospechosos: con 4 criterios, pero con afección de 2 órganos, sistemas o tejidos. Que no cumpla con la confirmación histopatológica pero si con los criterios 1,2 y 4. Que se presente con una evolución mayor a una semana pero menor a un mes y cumpla con los criterios 1,3 y 4(22). Se presenta en menos del 1% de los pacientes con SAF, sin embargo con una alta mortalidad entre 30-50%. En el registro de pacientes

con SAF catastrófico se reportó que hasta el 53% de los casos fueron precedidos por alguna causa, la más común fue las infecciones (22%) y los procedimientos quirúrgicos 10%. Otras causas menos comunes fueron la suspensión de la anticoagulación o un INR bajo (8%), otros medicamentos (7%), complicaciones obstétricas (7%), neoplasia (5%) y actividad de lupus (3%)(23).

Por lo anterior descrito se considera al SAF como una patología de alto riesgo trombotico y en las guías del colegio americano de médico del tórax (ACCP por sus siglas en ingles) y de los institutos nacionales de salud en estados unidos (NICE) se recomienda que aquellos pacientes que recibirán algún procedimiento quirúrgico programado, se suspenda la anticoagulación oral de 3 a 5 días antes de la intervención y mantener con anticoagulación total por medio de heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada, suspenderlas 24 y 4 horas antes de la cirugía respectivamente, revisando el INR previo al procedimiento y reiniciándola entre las 24 y 48 horas si la hemostasia no se encuentra comprometida(24-25). Sin embargo en el contexto de pacientes sometidos a cirugía de urgencias con SAF, no existe un consenso mundial o nacional, solo reportes de casos en la literatura mundial en los cuales se recomienda dosis altas de anticoagulación para prevenir complicaciones. Erkan y colaboradores realizaron una revisión de la literatura previa y recomiendan en pacientes con SAF que requieren de un procedimiento quirúrgico de urgencia o emergencia y se encuentran tomando anticoagulantes orales, el pronto revertimiento de la anticoagulación antes del procedimiento quirúrgico, evitar altas dosis de vitamina k, someter al paciente a cirugía de inmediato y reiniciar la anticoagulación lo antes posible. De igual manera se recomienda que los procedimientos invasivos sean la última opción para el manejo en éstos pacientes si el caso lo permitiera, minimizar la manipulación intravascular, aplicar con poca frecuencia el uso de manguitos de presión neumática para evitar estasis, evitar torniquetes. Con respecto al periodo perioperatorio se debe de evitar los períodos sin anticoagulación, emplear métodos de anticoagulación farmacológica o mecánica antes de la cirugía, tener alta sospecha de

trombosis aún con terapia anticoagulante convencional, mantener dosis altas de terapia anticoagulante (26). Así mismo, se reconoce que distintos procedimientos quirúrgicos pueden producir el SAF catastrófico(27) e incluso hay reportes anecdóticos del desarrollo del mismo con el uso de vitamina k. Por lo que existe controversia del manejo definitivo en este tipo de pacientes.

OBJETIVO GENERAL:

Describir la evolución de las pacientes ingresados con el diagnóstico de síndrome antifosfolipidos y que requieran un procedimiento quirúrgico durante el período de enero de 2006 a diciembre del 2012 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Determinar el número de pacientes con diagnóstico de síndrome antifosfolipidos que requieran de un procedimiento quirúrgico.
2. Identificar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes ingresados con el diagnóstico de SAF y que requieran un procedimiento quirúrgico.
3. Describir el tipo de cirugía realizada durante el internamiento.
4. Medir el número de pacientes que acuden con terapia anticoagulante.
5. Analizar el manejo de la anticoagulación utilizado antes, durante y después del procedimiento quirúrgico.
6. Obtener las complicaciones presentadas durante el internamiento.
7. Comparar la terapia anticoagulante, el tiempo sin terapia anticoagulante, el traslape con la presencia de complicaciones.
8. Examinar el índice de razón internacional con la presencia de complicaciones.

DISEÑO:

Cohorte retrolectiva.

UNIVERSO DE ESTUDIO:

Expedientes de pacientes que pertenecen al INNCSMZ con el diagnóstico de SAF durante el periodo de enero de 2006 a diciembre del 2012.

SELECCIÓN Y TAMAÑO DE MUESTRA:

Debido a que no se puede estudiar a todo el universo, se decidió obtener una muestra por conveniencia a los que cumplieron los criterios de inclusión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes con el diagnóstico de síndrome antifosfolipidos y que requirieron un procedimiento quirúrgico electivo.
2. Pacientes mayores de 18 años de edad.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Pacientes con diagnóstico de SAF y otra patología intrínseca procoagulante no autoinmune y que requirieron un procedimiento quirúrgico.
2. No contar con expediente clínico completo.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES:

Variable	Tipo de variable	Categoría	Definición.
Edad	Cuantitativa	Numérica.	Número de años cumplidos referido en el expediente hasta el momento del evento en estudio.
Sexo	Cualitativa	Nominal	Se refiere a las características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres (28).
DIAGNOSTICO DE SAF	Cualitativa	Nominal	Referido en el expediente y realizado de acuerdo a los criterios de Sidney 2006.
Enfermedades reumatológicas asociadas.	Cualitativa	Nominal.	Referida en el expediente y diagnosticada por un reumatólogo calificado de acuerdo a los criterios de clasificación vigentes para la época.
Índice de Charlson	Cuantitativa	Numérica	Relación con la comorbilidad y la presencia de mortalidad (29).
Tiempo de trombosis previa.	Cualitativa	Nominal	Referido en el expediente y documentado clínica o radiográficamente como la presencia de un evento de trombosis de tipo arterial o venoso (30). Definido en tiempo en meses previo al evento en estudio.
Terapia anticoagulante previa	Cualitativa	Nominal	Referido en el expediente como el uso de inhibidores de la carboxilación de los factores dependiente de vitamina k (warfarina/acenocumarina), heparina (no fraccionado o de bajo peso molecular), aspirina y/u otros con el objetivo de prevenir trombosis (12,13).
INR previo	Cuantitativa	Númerica	Indice de razón normalizada obtenido del expediente de la última

			valoración clínica.
Traslape de la anticoagulación	Cualitativa	Nominal	Referido en el expediente como la suspensión de inhibidores de vitamina k(warfarina, acenocumarina) 3 a 5 días antes del procedimiento quirúrgico programado y el uso de heparina (HBPM, HNF), con la suspensión de la heparina 4 a 12 horas antes de la intervención quirúrgicaprogramada (29).
Tiempo de suspensión de aspirina	Cuantitativa	Numérica	Referido en el expediente como el número de días de suspensión de la aspirina previo al procedimiento quirúrgico.
Cirugía programada	Cualitativa	Nominal	Procedimiento quirúrgico realizado de manera electiva con objetivo de corregir una alteración médico-quirúrgica para continuar la calidad de vida.
Tiempo quirúrgico	Cuantitativa	Numérica	Definido en horas y obtenido de las hojas de anestesiología.
Sangrado transquirúrgico	Cuantitativa	Numérico	Definido en ml y obtenido de las hojas de anestesiología.
INR	Cuantitativa	Numérico.	Obtenido del expediente, del índice de razón normalizada entre 24 y 48 horas antes del procedimiento quirúrgico.
Plaquetas	cuantitativa	Numérico	Obtenido en el expediente como la cantidad de plaquetas 24 y 48 horas antes del procedimiento quirúrgico.
Tiempo sin terapia anticoagulante	Cuantitativa	Numérico	Referido en el expediente como el número de horas sin recibir ningún tipo de terapia anticoagulante, antes y después del procedimiento quirúrgico.
Sistema de compresión	Cualitativa	Nominal	Referido en el expediente como el uso de un sistema

neumática			de compresión neumática durante el período sin terapia anticoagulante.
COMPLICACIONES	Cuantitativa	Nominal.	El número de desenlace acumulado por la presencia de (Muerte, Sangrado, SAF catastrófico, Trombosis, Infección).
Muerte	Cualitativa	Nominal	Obtenido del expediente como el deceso del paciente durante el internamiento.
Sangrado	Cuantitativa	Ordinal	De acuerdo a la clasificación de la OMS: Sangrado que requiere uno o más paquetes globulares y/o sangrado que produce inestabilidad hemodinámica o que involucra un órgano vital (intracranial, pericardio o hemorragia pulmonar).
SAF catastrófico.	Cualitativa	Nominal	1.- Evidencia de afección de tres o más órganos, sistemas o tejidos. 2 Se presenta en menos de 1 semana. 3.- Confirmación histopatológica de oclusión de pequeños vasos en un órgano afectado. 4.- Serología positiva para anticuerpo antifosfolipidos (21, 22).
Tromboembolia pulmonar (TROMBOSIS)	Cualitativa	Nominal.	Presencia de trombosis a nivel de la circulación arterial pulmonar, confirmada mediante angiografía o tomografía helicoidal, o indirectamente por medio de ecocardiograma, y/o gamagrama pulmonar (30).
Evento vascular cerebral. (TROMBOSIS)	Cualitativa	Nominal.	Presencia de trombosis arterial o venoso y/o sangrado a nivel de sistema nervioso central, confirmado mediante tomografía o resonancia

			magnética (31).
Infarto Agudo al Miocardio (TROMBOSIS)	Cualitativa	Nominal	Elevación de enzimas cardiacas acompañado de dolor tipo anginoso, cambios electrocardiográficos y/o ecocardiográficos sugestivos o mediante un estudio de perfusión cardiaca (32).
Infección en sitio quirúrgico	Cualitativa	Nominal.	Referido en el expediente como la presencia de datos clínicos de inflamación, salida de pus de la herida o mediante el cultivo de tejido, así como la presencia de colecciones alrededor del sitio de cirugía.
Trombosis de miembros.	Cualitativa	Nominal	Referido en el expediente como la presencia de trombosis a nivel arterial o venoso en extremidades superiores o inferiores, confirmado por medio de angiografía, ultrasonido o tomografía (30).
Días de internamiento.	Cuantitativa	Nominal	Número de días desde el ingreso hasta el alta hospitalaria.

Definición operacional de las variables.

Variable	Tipo de variable	Categoría
Traslape de la anticoagulación <ul style="list-style-type: none"> • Acorde: suspensión de ACO 3- 5días antes. • No acorde: suspensión de ACO <3-5 días antes. 	Cualitativa	Ordinal
Trombosis previa <ul style="list-style-type: none"> • Muy reciente: < 3 meses • Reciente: 3-12 meses • Antigua: > 12 meses 	Cualitativa	Ordinal
SAAF catastrófico: <ul style="list-style-type: none"> • Definitivo: todos los 4 criterios. • Sospecha: los 4 criterios, pero con afección de 2 órganos, sistemas o tejidos. Criterios 1,2 y 4. Criterios 1,3,4 y con una evolución mayor a una semana pero menor a un mes. 	Cualitativa	Nominal.

PROCEDIMIENTOS

1.- Previa autorización por el comité de bioética, se realizó un análisis descriptivo y retrospectivo de los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de SAF admitidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran, en el periodo de enero de 2006 a diciembre de 2012 y que requirieron un procedimiento quirúrgico electivo.

2.- Se analizó las variables de edad, sexo, las enfermedades reumatológicas y el índice de Charlson, el análisis de la serología para SAF, la presencia de trombosis previa, el manejo perioperatorio de la anticoagulación para determinar si dichos factores influyeron en la muerte, las complicaciones y los días de estancia hospitalaria. Dichos datos se plasmaron en una hoja de recolección de datos (ANEXO1).

Análisis de los datos:

Se utilizó una hoja de cálculo del programa Excel 2007 y se analizaron mediante el programa SPSS versión 20. Para el análisis de los resultados los cuales se presentaron en forma de gráficos y tablas, se utilizó medidas de tendencia central y de dispersión para la presentación de los datos.

Para valorar la asociación de las distintas variables cualitativas se utilizó la prueba estadística de Chi cuadrada, utilizando tablas de contingencia 2X2, con 1 grado de libertad, se consideró una asociación significativa con una $p < 0.05$. Cuando más del 80% de las casillas era menor a 5, se utilizó la prueba estadística test de Fisher, con tablas de contingencia 2X2, considerando una asociación significativa con una $p < 0.05$. En el caso de las variables cuantitativas se utilizó la prueba estadística de Pearson, considerándola significativa con una $p < 0.05$.

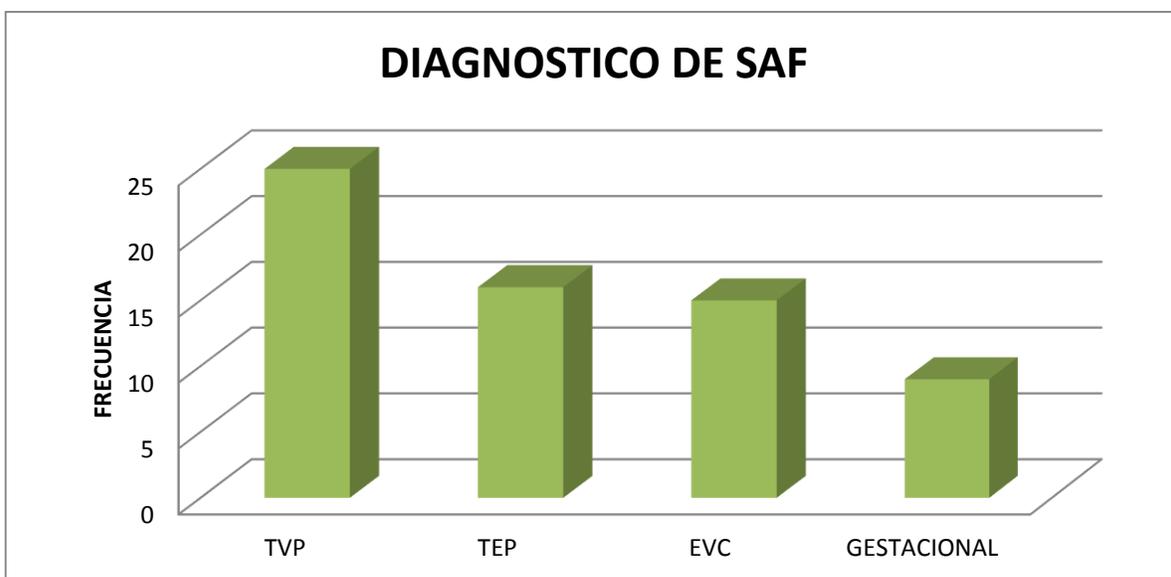
Declaración de conflicto de intereses y confidencialidad

En la presente investigación se tomaron como base de juicio las normas éticas de obligación universal para la investigación en humanos, adoptados por la Secretaría de Salud e indicados en el Título Quinto, artículos del 96 al 103 de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos y en las normas relativas a la ética de la investigación biomédica en humanos fijadas en la Declaración de Helsinki y modificada en la Asamblea mundial de Hong Kong.

RESULTADOS.

Se incluyeron total de 43 pacientes de los cuales el 80% eran mujeres, con una edad promedio 37.9 años,+/- 8.8 años. Todos los pacientes tenían un antecedente de evento trombótico, 25 trombosis venosa profunda que representaron el 51%, 16 tromboembolia pulmonar (33%) y 15 casos de evento vascular cerebral (31%) y 9 pacientes tenían antecedente de evento gestacional (18%) (Gráfica 1). Solo 5 pacientes (10.2%) tuvieron su evento trombótico entre 3 y 12 meses previos y 44 (90%) más de 12 meses.

GRAFICA 1.- EVENTOS PREVIOS DE TROMBOSIS Y GESTACIONAL EN PACIENTES CON SAF.

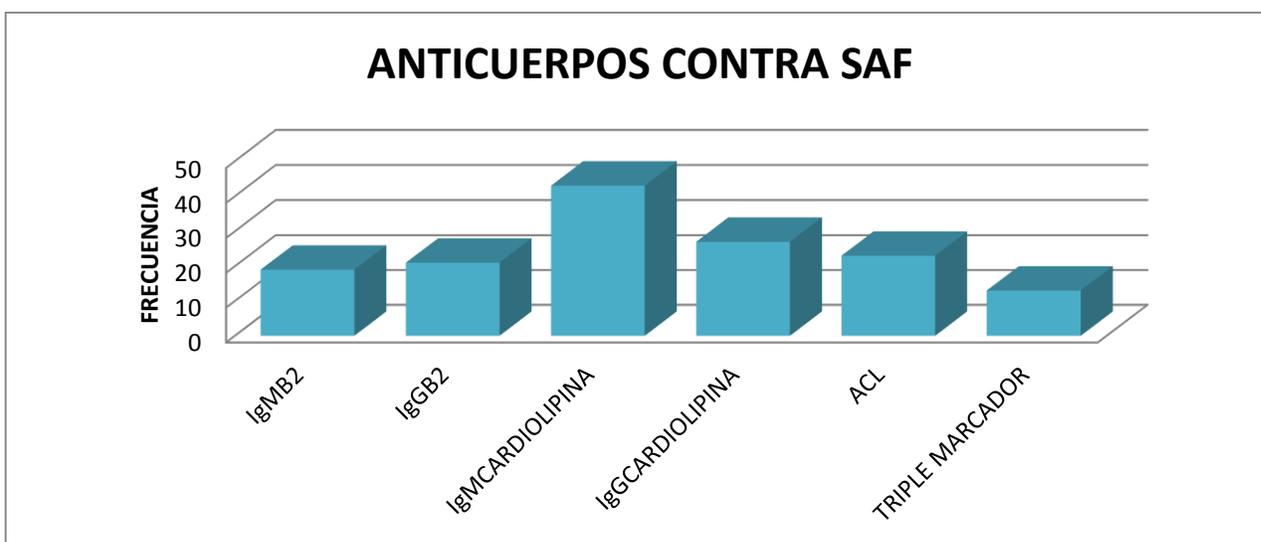


Fuente: Resultados de la revisión de expedientes del archivo clínico en pacientes con SAF durante el período de 2006 a 2012 en el INCMNSZ.

Todos los pacientes de forma crónica eran tratados con anticoagulantes orales. En 26 (53%) de los eventos los pacientes se encontraban con INR terapéutico en la última consulta.

La distribución de los anticuerpos se observó de la siguiente manera, 19 pacientes (39%) B2IgM positivos, 21 pacientes (43%) B2IgG positivos, 43 pacientes (88%) cardiolipinalgM y 27 (55%) cardiolipinalgG y 23 (47%) anticoagulante lúpico. Se encontró que 28 pacientes tenían solamente un marcador (anticardiolipina, B2 o anticoagulante lupico), 8 pacientes (16%) dos positivos y 13 pacientes (26%) triple marcador. (Grafica 2).Se encontró que 26 pacientes (53%) tenían diagnóstico de lupus y el resto era SAF primario.

GRÁFICA2. DISTRIBUCIÓN DE ANTICUERPOS EN PACIENTES CON SAF.



Fuente: Resultados de la revisión de expedientes del archivo clínico en pacientes con SAF durante el período de 2006 a 2012 en el INCMNSZ.

El índice de Charlson promedio fue de 1.49 +- 1.

Fueron un total de 49 eventos quirúrgicos, 24 cirugías abdominales (49%), 9 vasculares (18%) y 14 de misceláneas (29%). 45 (92%) de los eventos quirúrgicos fue considerado de alto riesgo. El tiempo quirúrgico fue de 2.5 +- 1.3 hrs.La mediana de sangrado postquirúrgico fue de 100 ml (IQR 30-300).

El manejo de la anticoagulación se realizó de la siguiente manera, en 30 (61%) de los procedimientos la anticoagulación se suspendió con por lo menos tres días de anticipación y se realizó un puenteo con heparina o heparina de bajo peso molecular. En 35 (71%) de los eventos el INR se encontraba en menos de 1.5 en el momento de la cirugía. La media de plaquetas al momento de la cirugía fue de 208 \pm 100 mil, con mínimo de 33 y máximo de 393 mil. Ningún paciente requirió de transfusión de plaquetas previo al procedimiento. La mediana de horas sin anticoagulación fue de 32 hrs (IQR 24-78). La mediana de suspensión previo a la cirugía fue de 12 hrs (IQR 12-24). La mediana de reinició posterior a la cirugía fue de 12 hrs (IQR 12-24).

La presencia de complicaciones (tabla1) se observó de la siguiente manera, un paciente falleció, se encontraron 3 casos de trombosis, dos TEP y una con IAM y TVP. El sangrado grave definido como transfusión o inestabilidad hemodinámica fue de 6 (12%) pacientes. En 7 pacientes se presentó un evento de infección.

Tabla1.- COMPLICACIONES PRESENTADAS EN PACIENTES CON SAF	
	Valor (n=49)
Muerte	1 (2%)
Sangrado	6 (12%)
Trombosis	3 (6%)
Tromboembolia pulmonar	2
Infarto agudo al miocardio	1
Trombosis venosa profunda.	1
Evento vascular cerebral	0
Infección.	7 (14%)
SAF catastrófico.	0

Los pacientes estuvieron hospitalizados con una mediana de 8 días (IQR 5-14.5).

De los 30 casos en los que se realizó un traslape adecuado, 24 (80%) tenían un INR por debajo de 1.5. Los pacientes en los cuales el traslape se consideró adecuado tuvieron complicaciones trombóticas o hemorrágicas en 2 de 30 (7%) y aquellos en los consideró inadecuada 6 de 19 (32%) (p=0.043). De los pacientes con INR menor a 1.5 presentaron sangrado 2 de 35 (6%) y con una INR mayor a 1.5 4 de 14 (29%) (p=0.048).

Tabla2.- Relación del manejo de la anticoagulación con la presencia de complicaciones.

VARIABLE	SANGRADO Y/O TROMBOSIS	P
TRASLAPE		
ADECUADO	7%	0.043
NO ADECUADO	32%	

VARIABLE	SANGRADO	P
INR		
<1.5	6%	0.048
>1.5	29%	

DISCUSION.

En nuestro estudio se realizó un análisis de los casos de pacientes con SAF sometidos a un procedimiento quirúrgico electivo durante un período de 6 años en un hospital de referencia nacional. Fueron en total 43 pacientes estudiados y 49 eventos quirúrgicos analizados. La media de edad fue de 37.9 años y principalmente del género femenino. Todos los casos presentaron un evento de trombosis previa y eran manejados con anticoagulación crónica. El tipo de anticuerpo que se presentó con mayor frecuencia fue el IgMcardiolipina, 13 casos tenían triple marcador positivo y 26 pacientes tenían lupus eritematoso generalizado. El traslape adecuado se realizó en el 61% de los casos, de los cuales el 80% tenían niveles de INR por debajo de 1.5, sin embargo solo el 71% de los pacientes se operó con INR menor de 1.5, considerando que el 92% de las cirugías fue de alto riesgo. El tipo de cirugía más frecuente fue la abdominal. Las complicaciones presentadas fueron principalmente las infecciones, sangrado, trombosis, un paciente falleció y no se presentaron eventos de SAF catastrófico o evento vascular cerebral.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio no pueden ser extrapolados de la población estudiada. Se realizó un análisis retrolectivo de expedientes. La población estudiada es pequeña para realizar un análisis eficaz de las distintas variables que pueden influir en las complicaciones presentadas.

El género femenino fue la población más estudiada y la mayoría de los pacientes se encontraban en edad productiva, lo que concuerda con el análisis de Cervera y colaboradores, en un estudio 1000 pacientes con SAF seguidos durante 5 años, encontraron que el género femenino fue la población más afectada y la media de edad fue de 53 años (23).

El diagnóstico de SAF previo se corroboró de acuerdo a los criterios de Sydney de 2006 (3), todos los casos estudiados tenían un evento de trombosis previa, en 90% la trombosis fue mayor de 12 meses. Se sabe el tiempo de trombosis previo se relaciona con un mayor riesgo de

presentar un nuevo evento, siendo el mayor riesgo durante menos de 3 meses y menor después de 12 meses (24,25). No se realizó un análisis del tiempo de trombosis con la presencia de complicaciones por el tamaño pequeño de la población.

Todos los pacientes eran manejados con anticoagulación crónica, casi el 100% de los casos con antagonistas de la vitamina K (warfarina o acenocumarina). En la última valoración médica solo el 53% de los casos tenían un INR entre 2-3, que son los niveles recomendados del consenso de Texas de 2010 para el manejo crónico de los pacientes con SAF (14).

Con respecto a la presencia de anticuerpos contra SAF, el 88% de los pacientes tenían IgMB2 glicoproteína positivos que fue el anticuerpo mas frecuente, 27% tenían anticoagulante lúpico positivo y 13 casos tenían triple marcador positivo. La presencia de anticoagulante lúpico y/o triple marcador positivo se ha relacionado con un mayor de eventos trombóticos (33). En estudios experimentales se ha documentado que solo la presencia de auto-anticuerpos IgG contra B2 glicoproteína se correlaciona con la presencia de trombosis y pérdida fetal (18,19,20). No se relacionó los anticuerpos con la presencia de trombosis debido al tamaño de la población.

El traslape acorde a las guías NICE y ACCP, considerando que la suspensión fue 3 días antes del procedimiento quirúrgico y el uso de heparina no fraccionada o de bajo peso molecular, solo se realizó 61% de los casos (24,25). El traslape inadecuado se relacionó con la presencia de sangrado y trombosis de manera significativa.

En los pacientes a los que se le realizó un traslape adecuado se encontró que el INR estaba por debajo de 1.5% en el 80% de los casos. Los que concuerda con las recomendaciones realizadas en las guías NICE y ACCP (24,25).

El INR previo al procedimiento quirúrgico se encontraba por debajo de 1.5 solo en el 70% de la población, dicho factor se relacionó con la presencia de sangrado que requirió de transfusión o produjo inestabilidad hemodinámica de manera significativa. Considerando que el 90% de las

cirugías era de alto riesgo quirúrgico, el INR antes de la cirugía se debe encontrar por debajo de 1.5 (34).

Solo 3 pacientes presentaron trombosis, dos tromboembolias pulmonares, un infarto al miocardio y una trombosis venosa profunda, el tiempo sin terapia anticoagulante fue de 20, 84 y 96 horas de manera respectiva. No se pudo realizar un análisis por el tamaño de la población. Se considera que el SAF es una patología de alto riesgo trombótico por lo que el tiempo sin anticoagulación es un factor importante en el desarrollo de esta complicación (24,25,34). Erkan y colaboradores recomiendan en pacientes con SAF que requieran un procedimiento quirúrgico, evitar los períodos sin anticoagulación, usar medidas no farmacológicas, evitar la manipulación intravascular, torniquetes y que los procedimientos invasivos sean la última opción de tratamiento (26).

En 17 de los pacientes se presentó alguna complicación durante el mes del postquirúrgico, la mortalidad fue del 2% y las complicaciones del 32%. La mayoría de las cirugías fueron de tipo abdominal, no existen estudios previos con las características de nuestra población para realizar comparaciones. En la investigación de Endorzain y colaboradores, de 33 pacientes con SAF sometidos a remplazo valvular, se encontró que la mortalidad fue del 12% y el 60% presentaron complicaciones (35).

A través de los resultados obtenidos de nuestra investigación podemos observar que a pesar del tamaño pequeño de la población la morbimortalidad en pacientes con SAF sometidos a un procedimiento quirúrgico es elevada. En la mayoría de las ocasiones no se siguen las recomendaciones de las guías internacionales para el manejo de la anticoagulación. El traslape adecuado y el INR fueron los factores relacionados con la presencia de complicaciones, por lo que es muy importante que en pacientes con SAF que requieran un procedimiento quirúrgico electivo suspender la anticoagulación de 3-5 días antes del procedimiento quirúrgico, utilizar heparina de

bajo peso molecular o no fraccionada, suspenderla de 24 a 4 horas antes del procedimiento, verificar el INR 24 horas antes de la cirugía y que se encuentre debajo de 1.5, evitar los períodos sin anticoagulación y asegurar la hemostasia adecuada..

Sería recomendable realizar un estudio prospectivo considerando las variables analizadas en este estudio y el apego adecuado a las guías internaciones con el objetivo de disminuir el riesgo de complicaciones.

CONCLUSIONES

En pacientes con SAF sometidos a un procedimiento quirúrgico electivo el sangrado se presentó de manera más frecuente que la trombosis y se asoció a una falta de manejo perioperatorio de la anticoagulación y con un INR > 1.5 durante la cirugía.

REFERENCIAS.

- 1.- Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *Brit Med J* 1983; **287**: 1088–1089.
- 2.- Wilson WA, Gharavi AE, Koike T *et al.* International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; **42**: 1309–1311.
- 3.- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J ThrombHaemost* 2006; **4**: 295–306.
- 4.- Mok CC, Tang S, To C, Petri M. Incidence and risk factors of thromboembolism in systemic lupus erythematosus: a comparison of three ethnic groups. *Arthritis Rheum* 2005; **52**: 2774–8.
- 5.-Cervera R, Piette JC, Font J, *et al.* Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; **46**: 1019–27.
- 6.- Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Khamashta MA, Hughes GRV. Central nervous system involvement in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Rheumatology* 2003; **42**: 200–13.
- 7.- Tektonidou MG, Varsou N, Kotoulas G, Antoniou A, Moutsopoulos HM. Cognitive deficits in patients with antiphospholipid syndrome: association with clinical, laboratory, and brain magnetic resonance imaging findings. *Arch Intern Med* 2006; **166**: 2278–84.
- 8.- Cuadrado MJ, Khamashta MA, Ballesteros A, Godfrey T, Simon MJ, Hughes GRV. Can neurologic manifestations of Hughes (antiphospholipid) syndrome be distinguished from multiple sclerosis?: Analysis of 27 patients and review of the literature. *Medicine* 2000; **79**: 57–68.

- 9.- Lockshin M, Tenedios F, Petri M, et al. Cardiac disease in the antiphospholipid syndrome: recommendations for treatment. Committee consensus report. *Lupus* 2003; **12**: 518–23.
- 10.- Amigo MC, Garcia-Torres R, Robles M, Bochicchio T, Reyes PA. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992; **9**: 181–85.
- 11.- Francès C, Niang S, Laffitte E, Pelletier F, Costedoat N, Piette JC. Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: two hundred consecutive cases. *Arthritis Rheum* 2005; **52**: 1785–93.
- 12.- Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006; **295**: 1050–57.
- 13.- Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashta MA. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2007; **57**: 1487–95
- 14.- Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta M. Antiphospholipidsíndrome. *Lancet* 2010; 376: 1498–1509.
- 15.- Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J ThrombHaemost* 2010; 8: 237–242
- 16.- Martínez F, Forner MJ, Ruano M, Abdilla N, Oltra R, García-Fuster MJ. [Factors related to the risk of thrombosis in patients with lupus and antiphospholipid antibodies]. *Med Clin (Barc)* 2006; **127**: 405–08.
- 17.- Erkan D, Harrison MJ, Levy R, 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 Rheum* 2007; **56**: 2382–91.
- 18.- Iverson GM, Victoria EJ, Marquis DM. Anti-beta2 glycoproteinI (beta2GPI) autoantibodies recognize an epitope on the first domain of beta2GPI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 15542–15546.

- 19.- De Laat B, Derksen RHWM, van Lummel M, Pennings MT, de Groot PG. Pathogenic anti-b2-glycoprotein I antibodies recognize domain I of b2-glycoprotein I only after a conformational change. *Blood* 2006; 107: 1916–1924.
- 20.-Reddel SW, Wang YX, Sheng YH, Krilis SA. Epitope studies with anti-beta 2-glycoprotein I antibodies from autoantibody and immunized sources. *J Autoimmun* 2000; 15: 91–96.
- 21.-Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003;12(7):530–4.
- 22.-Cervera R, CAPS Registry Project Group. Catastrophic antiphospholipidsyndrome(CAPS): update from the ‘CAPS Registry’. *Lupus* 2010;19(4):412–8.
- 23.-Cervera, R. *et al.* Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicenter prospective study of 1,000 patients. *Ann. Rheum. Dis.* 68, 1428–1432 (2009).
- 24.-Douketis, J. D. *et al.* The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 133 (6 Suppl.), 299S–339S (2008).
- 25.- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). *CG92: Venous thromboembolism—reducing the risk* [online], <http://guidance.nice.org.uk/CG92/Guidance> (2011).
- 26.-Erkan D, Leibowitz E, Berman J, Lockshin M. Perioperative Medical Management of Antiphospholipid Syndrome: Hospital for Special Surgery Experience, Review of Literature, and Recommendations. *J Rheumatol* 2002;29:843-849.
- 27.-Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:195-207.
- 28.-<http://www.who.int/gender/whatisgender/en>.

- 29.-Charlson ME, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*, 40(5): 373-383.
- 30.-Goldhaber S, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *The Lancet* 2012; 379: 1835-1846.
- 31.-Jauch E, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:870-947
- 32.-Thygesen K, Alpert J, White H. Universal Definition of Myocardial Infarction. *JACC* 2007; 27 :2173–95.
- 33.- Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gresele P, Barcellona D, Erba N, et al. Clinical course of high risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome (APS). *J ThrombHaemost.*2010; 8: 237.
- 34.-Douketis JD, Berger PB, Dunn AS. The perioperative management of antithrombotic therapy. *Chest* 2008;133; 299S-339S
- 35.-Erdozain J et al. Cardiac Valve Replacement in Patients With Antiphospholipid Syndrome. *ArthritisCare&Research* 2012; 64:1256–1260.

ANEXO

Base de datos protocolo de SAAF

Folio: _____ Registro: _____

Días de internamiento: _____

1.- Características clínicas:

Diagnóstico de SAF: Trombosis: Gestacional. Anticuerpos:

Edad: _____ Sexo: _____

Enfermedades reumatológicas asociadas: LES SJOGREN AR Otros:

Índice de Charlson:

ULTIMA SEROLOGIA:

IgM anti B2: SI TITULOS _____ NO INDETERMINADO

IgG anti B2: SI TITULOS _____ NO INDETERMINADO

IgM anti anticardiolipina: SI TITULOS__ NO INDETERMINADO

IgG anti cardiolipina: SI TITULOS__ NO INDETERMINADO

Anticuagulantelupico: SI NO INDETERMINADO.

Tiempo de trombosis: MESES: _____

INR PREVIO:

2.- Manejo perioperatorio:

Terapia de anticoagulante: SI NO

Warfarina__ Acenocumarina__ HEPARINA__ ASPIRINA__

Otros:_____

Tipo de cirugía: Abdominal:___ Neurológica:___ Urológica:___

Ortopédica:___ otros___

Se realizó traslape: ACORDE NO ACORDE.

Tiempo de suspensión de ASA: < 7 o >7 días.

INR antes de la cirugía (12-24 horas antes):___

Plaquetas antes de la cirugía (12-24 hrs):_____

Tiempo sin terapia anticoagulante (antes/después) (horas):___/___=

Sangrado durante la cirugía (ml):

Tiempo de cirugía:

Sistema de compresión neumática: SI NO.

3.- Complicaciones.

Muerte: SI NO

Sangrado (PG)_____ SAF catastrófico (definitivo y/o probable).

Tromboembolia pulmonar_____ EVC (isquémico o hemorrágico):___

Infarto Agudo al Miocardio_____ Trombosis venosa en miembros:___

Infección:___