



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
REUMATOLOGÍA

Predictores de muerte en paciente con Síndrome de anticuerpos antifosfolipido e hipertensión pulmonar sometidos a endarterectomía

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA

PRESENTA:
DRA. ELYZABETH BERMUDEZ BENITEZ

DIRECTOR
DR. LUIS AMEZCUA GUERRA

CO-DIRECTORA
DRA. ALINE MARTINEZ MARTINEZ

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2022





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.

AGRADECIMIENTOS

Al termino de esta etapa quien agradecer principalmente a mi mamá que es el ejemplo de fuerza y que me ha inspirado a nunca desistir y seguir creciendo todos los días.

Agradezco mi hermana, ya que estoy segura que si no fuera por ella, no seguiría tratando de ser todos los días un mejor médico.

A mi padre que con el esfuerzo de trabajo me permitió estudiar la base de mi carrera.

Gracias a mis maestros y mentores de la Reumatología: el Dr. Luis H. Silveira, Dra. Angélica Vargas, Dra. Aline Martínez, Dr. Luis Amezcua que nunca me dejaron de enseñar y me permitieron reconocer que siempre se puede saber más y hacer más por el paciente.

Agradezco infinitamente al Dr. Francisco Azar por creer en mí y permitirme confiar en que puedo ser todo lo que me proponga.

Gracias al Dr. Carlos Sierra que me ha visto crecer en estos diez años y solo me ha brindado la oportunidad de seguirme superando.

Gracias a todo paciente que me ha permitido aprender, reconocer y solidarizar con el padecimiento.

Y por último, pero no menos importante, gracias a mis compañeros que me enseñaron lo que trabajo en equipo representa, que compartir el conocimiento permite disminuir el error y competir por mejor conocimiento.

Gracias a Dios por poner el camino a todas esas personas que me han hecho lo que soy hoy.

Termino con un poema de Mario Benedetti que engloba lo que estos años de formación fueron para mí: “Me gusta la gente que vibra, que no hay que empujarla, que no hay que decirle que haga las cosas, sino que sabe lo que hay que hacer y que lo hace. La gente que cultiva sus sueños hasta que esos sueños se apoderan de su propia realidad. Me gusta la gente con capacidad para asumir las consecuencias de sus acciones, la gente que arriesga lo cierto por lo incierto para ir detrás de un sueño, quien se permite huir de los consejos sensatos dejando las soluciones en manos de nuestro padre Dios.”

RESUMEN

Antecedentes: El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune en la que los autoanticuerpos dirigidos contra determinadas proteínas plasmáticas de unión a fosfolípidos se asocian con un mayor riesgo de trombosis (tanto venosa como arterial), pérdida del embarazo y morbilidad. Aproximadamente el 40% de los pacientes con SAF sufren embolismo pulmonar (EP) durante el curso de la enfermedad, de los cuales el 3% desarrollarán cambios vasculares pulmonares permanentes e hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC). La tromboendarterectomía pulmonar (ETP) es el procedimiento quirúrgico óptimo recomendado para todos los pacientes con HPTEC, sin embargo, la HPTEC desarrollada a partir de SAF a menudo se complica por una lesión multiorgánica.

Objetivo: Determinar los predictores de mortalidad involucradas en los pacientes con SAF sometidos a ETP, características clínicas, demográficas y perioperatorias de los pacientes y su asociación entre los anticuerpos antifosfolípidos con la morbilidad y mortalidad perioperatoria

Metodología: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, longitudinal, analítico en pacientes sometidos a endarterectomía de enero 2010 a enero 2021 con diagnóstico establecido por SAF. Ciento tres pacientes sometidos a endarterectomía de los cuales se encontraron 23 que cumplían criterios diagnósticos para ser incluidos

Resultados: Se encontraron 15 (65.2%) mujeres y 8 (34.8%) hombres, y la edad promedio fue de 36 años, 13 pacientes tenían triple positivo, de los cuales 4 representaban SAF secundario y el 94.4% de los pacientes vivos presentaba títulos positivos para anti Beta 2 glicoproteína y el 90% (n=18) del total de los pacientes tenía positividad para anticoagulante lúpico. La mortalidad representó el 21% (n=5). Trombocitopenia representó la complicación posoperatoria más prevalente (79%, n=18). La hemorragia masiva se presentó como la causa de muerte en el 80% (n=4), se evidenció una asociación negativa en hemoptisis y choque séptico la positividad de anti beta 2 glicoproteína y anticardiolipina ($p=0.012$ y $p=0.024$ respectivamente). La supervivencia de acuerdo a curvas ROC tuvo significancia estadística con los linfocitos prequirúrgicos, representó un punto de corte de 1720 linfocitos $\times mm^3$ con una razón de verosimilitud (RV) de 1.3, con sensibilidad del 77.8% y especificidad de 40%.

Conclusiones: No se encontró un grado significativo de linfopenia que representara un descenso franco en la mortalidad. Es la cohorte más grande de EAP secundaria a HPTEC en pacientes con SAF hasta el día de hoy. Es necesario identificar los principales síntomas y signos de la HPTEC que van a condicionar identificar los casos más selectivos para disminuir la mortalidad.

INDICE

1. Antecedentes	5
2. Planteamiento de problema	7
3. Justificación	8
4. Pregunta de Investigación	9
5. Hipótesis	10
6. Objetivos	11
7. Metodología	12
a. Especificación de variables	13
8. Plan de análisis estadístico	18
9. Aspectos éticos	19
10. Resultados	20
11. Discusión	26
12. Conclusiones	29
13. Bibliografía	30

1. Antecedentes

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune en la que los autoanticuerpos dirigidos contra determinadas proteínas plasmáticas de unión a fosfolípidos se asocian con un mayor riesgo de trombosis (tanto venosa como arterial), pérdida del embarazo y morbilidad. Se estima, que de todos los pacientes que desarrollan TVP, entre el 5% y el 20% de ellos tienen anticuerpos antifosfolípidos detectables (aPL). Entre el espectro de trastornos trombóticos asociados con SAF, la trombosis venosa profunda es el evento trombótico venoso informado con más frecuencia, y los accidentes cerebrovasculares son las manifestaciones trombóticas arteriales más frecuentes en pacientes por año en los estudios de cohorte informados hasta la fecha (1). Las manifestaciones pulmonares del SAF pueden ser bastante variables, pero la inmensa mayoría de las complicaciones pulmonares implican tromboembolismo venoso y sus secuelas asociadas(2). Aproximadamente el 40% de los pacientes con SAF sufren embolismo pulmonar (EP) durante el curso de la enfermedad, y hasta el 55% presenta trombosis venosa profunda (TVP) documentada de las extremidades, incluso, la embolia pulmonar, es a menudo la manifestación clínica inicial del SAF (3).

La principal causa de mortalidad en SAF esta asociada a trombosis grave. En una cohorte de 1000 pacientes con SAF, en un período de 10 años, murieron 93 (9,3%) pacientes (72 mujeres y 21 hombres). Dentro de las causas más frecuentes de muerte fueron episodios trombóticos graves, incluidos infarto de miocardio, ictus y embolia pulmonar (36,5% del total de muertes); dentro de las causa no trombóticas se encuentran infecciones (26,9%: bacterianas 21,5%, otras 5,4%) y hemorragias (10,7%). Las causas predominantes de muerte fueron los trombosis como accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, embolia pulmonar, esta última representando más de un tercio de las muertes(4). Es importante señalar que aproximadamente el 3% de los pacientes que sufren EP aguda desarrollarán cambios vasculares pulmonares permanentes e hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)(5). La HPTEC es el resultado de la obstrucción del lecho vascular pulmonar por trombos organizados. Los mecanismos precisos para el desarrollo de HPTEC no están claros, pero se postulan ser atribuible a la resolución incompleta del coágulo agudo y el daño endotelial precipitado por la EP aguda que desencadena una cascada de eventos de remodelación vascular que probablemente incluyen el desarrollo de microtrombosis in situ (6).

Según los reportes de la Sociedad Europea de Cardiología / Sociedad Respiratoria Europea, la tromboendarterectomía pulmonar (ETP) es el procedimiento quirúrgico óptimo recomendado para todos los pacientes con HPTEC tras una evaluación exhaustiva por parte de especialistas(7,8,9). Sin embargo, la HPTEC desarrollada a partir de SAF a menudo se complica por una lesión multiorgánica que incluye trombocitopenia, nefropatía por SAF, y afectación del sistema nervioso central, también

reportadas las complicaciones perioperatorias tales como trombosis recurrente y hemorragia. No obstante, reportes de casos han demostrado que los pacientes con HPTEC asociada a SAF pueden beneficiarse de la ETP(10).

2. Planteamiento de problema

En los paciente con SAF cuentan con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL), mismos que interfieren con la analítica de coagulación dependientes de fosfolípidos in vitro y causa la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) , sobre todo el anticoagulante lúpico (AL). Dicho esto, los paciente con son SAF pueden tener un mayor riesgo de trombosis posoperatoria, particularmente después de una cirugía vascular. Además de las trombosis, pueden ocurrir complicaciones hemorrágicas potencialmente mortales durante el período perioperatorio debido a: anticoagulación excesiva, trombocitopenia reportada en la literatura como ocurrencia en el 20-40% de los pacientes con SAF.

Varios estudios han demostrado que la ETP es el esquema terapéutico óptimo que da como resultado mejores resultados en pacientes con HPTEC con diferentes características, manifestaciones clínicas y función cardíaca. La ETP se recomienda ahora como el mejor tratamiento para la HPTEC, sin embargo, no está claro si los pacientes con HPTEC asociada a APS se beneficiarán de la ETP.

3. Justificación

Siendo un centro de referencia de patología cardiovascular, surge la necesidad de evaluar los predictores de mortalidad en nuestra Institución y determinar las características clínicas, demográficas y perioperatorias involucradas.

4. Pregunta de Investigación

¿Cuáles son los predictores de mortalidad implicados en los pacientes con Síndrome de anticuerpos antifosfolípido e hipertensión pulmonar sometidos a endarterectomía?

5. Hipótesis

- Hipótesis nula: No existe asociación entre las características clínicas, demográficas y perioperatorias con la morbimortalidad en los pacientes con SAF sometidos a ETC
- Hipótesis alterna: Existen características clínicas, demográficas y perioperatorias involucradas en la morbimortalidad en los pacientes con SAF sometidos a ETC

6. Objetivos

6.1 OBJETIVO PRIMARIO

Determinar los predictores de mortalidad involucradas en los pacientes con SAF sometidos a ETP

6.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

6.2.1 Determinar las características clínicas, demográficas y perioperatorias de los pacientes.

6.2.2 Explorar la asociación entre los anticuerpos antifosfolípidos con la morbilidad y mortalidad perioperatoria

7 Metodología

7.1 Tipo y diseño general del estudio

- De acuerdo con la interferencia de las variables a analizar: Descriptivo
- De acuerdo con el período de captura de la información: Retrospectivo
- De acuerdo con la evolución del estudio: Longitudinal
- De acuerdo con la comparación de las poblaciones: Analítico

7.2 Descripción de la población de estudio:

Pacientes sometidos a endarterectomía de enero 2010 a enero 2021 con diagnóstico establecido por síndrome antifosfolípido por Médico reumatólogo o establecido de acuerdo a los criterios de Sydney de 2006.

7.3 Tamaño muestral.

Se analizaron 103 pacientes sometidos a endarterectomía pulmonar en los últimos 30 años, de los cuales se encontraron 23 pacientes que cumplían criterios diagnósticos de síndrome antifosfolípido limitando los años de búsqueda de 2010 a la fecha.

7.4 Especificación de variable

Variable	Tipo		Definición operativa	Unidades/Valores
Edad	Cuantitativa	Continua	Edad del sujeto en años cumplidos	Años
Talla	Cuantitativa	Continua	Estatura del sujeto	Metros
Peso AC	Cuantitativa	Continua	Peso ponderal del sujeto previo a la endarterectomía	Kilogramos
Índice de Masa Corporal AC	Cuantitativa	Continua	Índice de masa corporal del sujeto (Peso AC/Talla ²) antes de COVID	Kilogramos/metro cuadrado
SAF 1° o 2°	Cualitativa	Nominal	Asociación con otra enfermedad autoinmune (SAF secundario) o no (SAF primario)	Primario Secundario
Edad de diagnóstico de SAF	Cuantitativa	Continua	Edad en años en la que se realizó el diagnóstico por un médico	Numero total en años cumplidos
Otras EAI	Cualitativa	Nominal	Enfermedad autoinmune primaria	LES, Sjogren, Esclerosis sistémica, Artritis Reumatoide
SAF obstetrico	Cualitativa	Nominal	Alteración autoinmune adquirida que se asocia con complicaciones obstétricas, en ausencia de historia trombótica previa, junto con la existencia de anticuerpos antifosfolípidos	Si/No
Manifestaciones clínicas SAF	Cualitativa	Ordinal	Manifestaciones clínicas asociadas al SAF descritas desde el inicio de la enfermedad	Fenomeno de Raynaud, livedo reticular, cefalea y/o migraña, corea o mielopatía, convulsiones, nefropatía
Manifestaciones clínicas HAP	Cualitativa	Ordinal	Manifestaciones clínicas asociadas a HAP descritas desde el inicio de la enfermedad	Dolor torácico, telangiectasias, disnea, síncope, tos, hemoptisis
Trombosis 1a	Cualitativa	Ordinal	Sitio de localización de primer evento de trombosis confirmado o con cuadro clínico sugestivo de localización	Arterial, venosa

Trombosis recurrente	Cualitativa	Nominal	Dos o más eventos de trombosis confirmado o con cuadro clínico sugestivo de localización	Si, No
Anticuerpos antifosfolípido positivos (AL, aB2G P, ACL)	Cualitativa	Ordinal	Evidencia en expediente clínico de títulos de anticuerpos positivos	Anticuerpos anti B2GP1 IgG o IgM, anticardiolipina IgG o IgM, anticoagulante lúpico
Tx HP	Cualitativa	Ordinal	Tratamiento indicado por cardiología, cardioneumología, o FINC para el tratamiento estandar de hipertensión arterial y/o insuficiencia cardiaca congestiva	Sildenafil, inhibidores de endotelina, riociguat, tx estandar para insuficiencia cardiaca (ICC)
Tx SAF/AI	Cualitativa	Ordinal	Tratamiento de trombosis secundaria y/o para la enfermedad autoinmune concomitante previo a la endarterectomía	ACO, ASA, FVC, HCQ, Inmunosupresores, GC
Plasmaferesis	Cualitativa	Nominal	Procedimiento utilizado para sacar y separar el plasma de las células sanguíneas que se reemplaza y reingresa al cuerpo.	Si, no
DEIH	Cuantitativa	Continua	Días totales de estancia intrahospitalaria, desde su ingreso para procedimiento, hasta su egreso o muerte	Numero de días totales desde el ingreso hasta el egreso
Complicaciones postQx	Cualitativa	Ordinal	Complicaciones descritas en notas clínicas, desde y/o durante el evento quirúrgico (transoperatorio), hasta el egreso hospitalario	Hemoptisis, choque séptico, arritmia, hemorragia masiva, sangrado de tubo digestivo (STD), neumonía, endarteritis, infección de herida, sinusitis, dehiscencia de herida quirúrgica, falla orgánica múltiple, choque cardiogénico, paro cardiorespiratorio/

				RCP, trombocitopenia, derrame pericardico, derrame pleural, lesión renal aguda, edema agudo pulmonar (EAP), coagulación intravascular diseminada (CID), trombocitopenia inducida por heparina (TIH), delirium, evento vascular cerebral (EVC), insuficiencia cardiaca (IC), neumotorax, SIRA, BIAC ECMO
Labs preQx	Cuantitativa	Continua	Analítica clínica medida en sangre previa a la cirugía	Hb, hto, leu, linf, neu, plaq, VPM,Cr, AU, Albumina, TGO, TGP, DHL, Tropl, proBNP,VSG, PCR, DD
Labs postQx 24	Cuantitativa	Continua	Analítica clínica medida en sangre medida en las primeras 24 horas del posquirurgico	Hb, hto, leu, linf, neu, plaq, VPM,Cr, AU, Albumina, TGO, TGP, DHL, Tropl, proBNP,VSG, PCR, DD
Labs postQx >48 horas	Cuantitativa	Continua	Analítica clínica medida en sangre medida de las 48-72 horas del posquirurgico	Hb, hto, leu, linf, neu, plaq, VPM,Cr, AU, Albumina, TGO, TGP, DHL, Tropl, proBNP,VSG, PCR, DD)
Caminata de 6 min pre	Cuantitativa	Continua	Medición de la distancia máxima que el paciente puede recorrer durante un período de seis minutos caminando tan rápido como le sea posible previo a la endarterectomía	Frecuencia cardiaca inicial (Fci), Frecuencia respiratoria inicial(FRi), Saturacion de

				oxígeno inicial, frecuencia cardiaca final (FCf), frecuencia respiratoria final (FRf), saturación de oxígeno final, BORG, metros totales
Caminata de 6 min post	Cuantitativa	Continua	Medición de la distancia máxima que el paciente puede recorrer durante un período de seis minutos caminando tan rápido como le sea posible previo a la endarterectomía	Fci, FRi, Saturación de oxígeno inicial, FCf, FRf, saturación de oxígeno final, BORG, metros totales
ECOTT pre	Cuantitativa	Continua	Reporte de ecocardiografía transtorácica en nota clínica o reporte oficial en el expediente clínico previo a la endarterectomía	TAPSE, diámetroAD, PSA P, Derrame, FEVI, Valvulopx
ECOTT post	Cuantitativa	Continua	Reporte de ecocardiografía transtorácica en nota clínica o reporte oficial en el expediente clínico posterior a la endarterectomía	TAPSE, diámetroAD, PSA P, Derrame, FEVI, Valvulopx
Clase funcional preQx	Cualitativa	Ordinal	Clasificación más usada es la propuesta por la New York Heart Association (NYHA), basada en los grados de incapacidad funcional: Clase funcional I: Actividad ordinaria sin síntomas. No hay limitación de la actividad física. Clase funcional II: El paciente tolera la actividad ordinaria, pero existe una ligera limitación de la actividad física, apareciendo disnea con esfuerzos intensos. Clase funcional III: La actividad física que el paciente puede realizar es inferior a la ordinaria, está notablemente limitado por la disnea. Previa a la endarterectomía.	I, II, III
Clase	Cualitativa	Ordinal	Clasificación más usada es la	I, II, III

funcional egreso			propuesta por la New York Heart Association (NYHA), basada en los grados de incapacidad funcional: Clase funcional I: Actividad ordinaria sin síntomas. No hay limitación de la actividad física. Clase funcional II: El paciente tolera la actividad ordinaria, pero existe una ligera limitación de la actividad física, apareciendo disnea con esfuerzos intensos. Clase funcional III: La actividad física que el paciente puede realizar es inferior a la ordinaria, está notablemente limitado por la disnea. Posterior a la endarterectomía.	
O2	Cuantitativa	Discreta	Cantidad de O2 suplementario utilizada en litros totales	Litros de oxígeno requeridos para mantener meta arriba de 88%
COVID	Cualitativa	Nominal	Evidencia por PCR de SARS CoV2 confirmada	Si, no
Tx HP posQx	Cualitativa	Ordinal	Tratamiento indicado por cardiología, cardioneumología, o FINC para el tratamiento estandar de hipertensión arterial y/o insuficiencia cardiaca congestiva posterior a la endarterectomía	Sildenafil, inhibidores de endotelina, riociguat, tx estandar para insuficiencia cardiaca (ICC)
Cate postQx	Cuantitativa	Continua	Mediciones realizadas durante el cateterismo pos quirurgico	PAPm, RVP, IC
Muertes	Cualitativa	Nominal	Cesación o término de la vida	Si, no

8 Plan de análisis estadístico

Se crearon bases de datos en hojas de cálculo en el programa Excel. Una vez construida, se analizó la distribución de variables mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para la descripción de variables se utilizarán proporciones y porcentajes, en caso de variables dicotómicas, nominales y ordinales, mientras, para la descripción de variables dimensionales se utilizarán promedios con desviación estándar o medianas con intervalos intercuartílicos, según el tipo de distribución observada.

Las comparaciones de variables cuantitativas antes y después se realizaron con la prueba de rangos con signos de Wilcoxon y las comparaciones de variables cualitativas con la prueba de McNemar. Para comparar las variables cuantitativas pacientes y controles se utilizó la prueba de U de Mann Whitney y para comparar las variables cualitativas la prueba exacta de Fisher.

Las asociaciones exploradas se midieron mediante coeficientes rho de Spearman o Pearson, según corresponda.

Todos los análisis se realizarán bajo el principio de dos lados y se fijó un valor de significancia en $P < 0.05$.

Para el análisis estadístico se utilizó la paquetería estadística GraphPadPrism versión 6.0 (GraphPadInc, San Diego, CA) y el programa IBM SPSS Statistics S, versión 23 (IBM, Armonk, NY).

9 Aspectos éticos

Dado que es un estudio observacional retrospectivo no existe conflicto para el comité de ética.

10 Resultados

Se encontraron 23 paciente que cumplieron criterios diagnóstico de SAF de acuerdo a Sydney en quienes se le realizo endarterectomía secundario a TEP crónico, de los cuales, 6 tenían SAF secundario, 5 de los pacientes tenían LES y un paciente tenía diagnóstico de Sjogren primario. Se encontraron 15 (65.2%) mujeres y 8(34.8%) hombres, y la edad promedio fue de 36 años. Fallecieron 5 pacientes, de cuales, solo uno tenía SAF secundario y la media de edad en mortalidad se evidenció de 41 años, siendo 5 años superior a la media de edad del total de los pacientes. Dentro de los anticuerpos antifosfolipido que presentaban, 13 pacientes tenían triple positivo, de los cuales 4 representaban SAF secundario. El 90%(n=18) del total de los paciente tenía positividad para anticoagulante lúpico. Pese a que solo el 26.1% (n=6) presentaba SAF secundario, el 56.6%(n=13) presentaban anticuerpos antinucleares positivos. La mortalidad en nuestra cohorte representó el 21%(n=5). El 94.4% de los paciente vivos presentaba títulos positivos para anti Beta 2 glicoproteína.

Se reportaron veintisiete diferentes complicaciones perioperatorias, de las cuales la trombocitopenia fue la más prevalente, presente en el 79% (n=18) de los paciente, seguida de derrame pericardico, neumonia, edema agudo pulmonar y hemorragia masiva. La hemorragia masiva se presentó como la cause de muerte en el 80% (n=4) de los pacientes, siendo el choque séptico la causa de muerte del restante. Dentro del analisis estadístico, se evidenció una asociacion negativa en hemoptisis y choque séptico la positividad de anti beta 2 glicoproteína y anticardiolipina ($p=0.012$ y $p=0.024$ respectivamente).

Se realizo el análisis de los laboratorios pre y posquirurgicos de las primeras 24 horas y posterior a 48 horas, encontrando significancia estadística unicamente en los linfocitos pre y posquirurgico inmediato entontrandose en rangos más bajos en los pacientes vivos. Dicha linfopenia no represento diferencia entre el SAF primario y el secundario.

Para determinar la supervivencia se realizaron curvas ROC con las variables que fueron estadisticamente diferentes entre vivos y muertos (linfocitos pre y posquirúrgico y días de estancia intrahospitalaria[DEIH]) y se realizo un punto de corte calculando la distancia mas corta del punto de la curva ROC hacia el punto óptimo de especificidad y sensibilidad. En el caso de linfocitos prequirúrgicos representó un punto de corte de 1720 linfocitos xmm³. Se calculó la razon de verosimilitud (RV) encontrando una sensibilidad del 77.8% y una especificidad de 40%, siendo la RV de 1.3.

La presión estimada por ecocardiograma transtorácico (ECOTT) previa a la realización de endarterectomia fue en de 88+/-25mmHg en promedio, con un descenso estimado por ECOTT a la mitad de 42+/-15mmHg posterior al procedimiento, medida por cateterismo de 48+/-14mmHg,

en promedio. El 76.5% de los paciente no requirieron tratamiento para hipertensión arterial pulmonar posterior a la endarterectomia.

Dado que la pandemia se cruzó durante la temporalidad del estudio, resalta que solo uno de los pacientes tuvo infección por SARS-CoV19.

Tabla 1. Características generales vivos y muertos

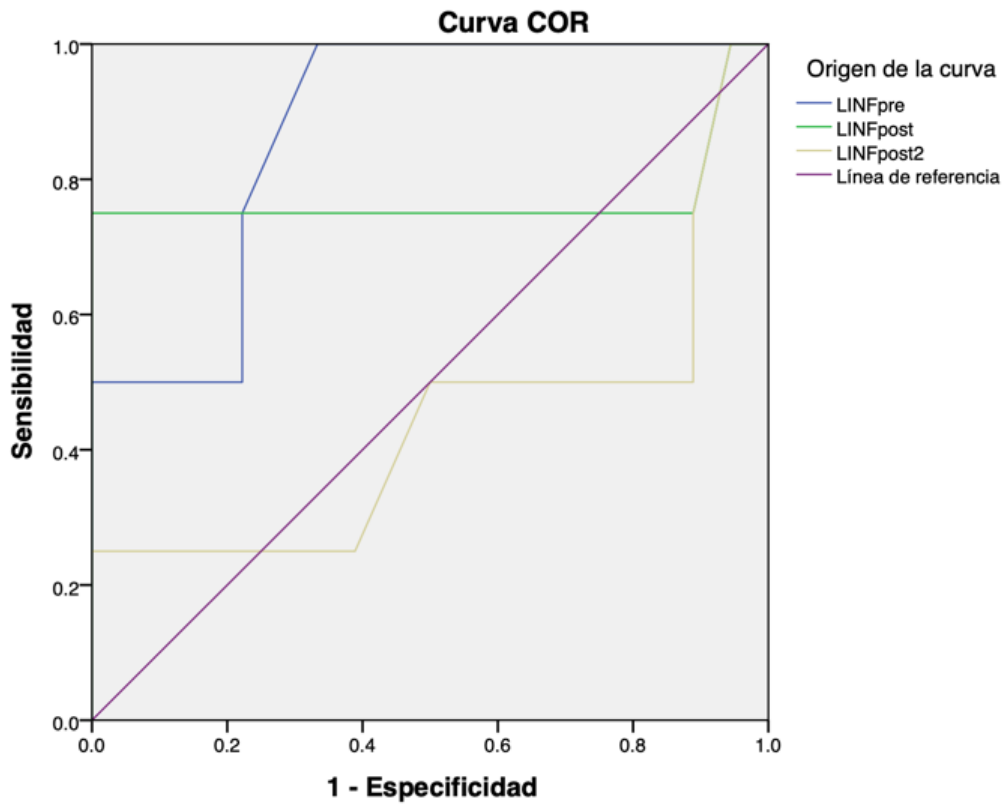
	Total(n=23)		Muertos (n=5)		Vivos (n=18)		p
Edad	36+-12		41+-15		34+-11		0.446
Edad de Dx SAF	28+-9		33+-10		27+-9		0.325
Otra EAI	6 (26.1%)		1		5		0.608
Sexo	H8 (34.8%)	M15(65.2%)	M4 (80%)	H1(20%)	M11(61.1%)	H7 (39.9%)	0.414
Triple positivo	13 (56.5%)	9 primario 4 secundario	1 (7.7%)		12(92.3%)		0.062
aC B2GP +	19 (82.6%)		2(40%)		17(94.4%)		0.021
aC anticardiolipina +	20 (87%)		3(60%)		17(94.4%)		0.107
Anticoagulante Lúpico	18 (90%)		4 (80%)		14 (93.3%)		0.447
ANA	13 (56.5%)		2 (40%)		11(61.1%)		0.367
Clase funcional inicial	I	4 (17%)	I	1(20%)	I	3(16.7%)	0.924
	II	11 (47%)	II	2(40%)	II	9(50%)	
	III	8 (34%)	III	2(40%)	III	6(33.3%)	
Plasmaféresis	3 (13%)		0		3		0.461
Días de EIAH	34+-15		21+-10		38+-14		0.024
PSAP ECOTT preQx	88+-25mmHg		90+-32		88+-24		0.914
PSAP ECOTT posQx	42+-15		NA		42+-15		NA
PAPm Cate	48+-14		NA		48+-14		NA
Clase funcional posQx	NA		NA		I	14(77.7%)	NA
					II	3 (16.6%)	
					III	1 (5.5%)	
Sin Tx para HP posQx	13 (76.5%)		0		13(76.5%)		NA
COVID	1 (5%)		1		0		0.100

Tabla 2. Complicaciones perioperatorias

COMPLICACIONES	TRIPLE (+)	NO TP	(P)	ACL +	ACL -	(P)	AB2GP (+)	AB2GP (-)	(P)	ANTI COAGULANTE LUPICO +	ANTI COAGULANTE LUPICO -	(P)	TOTAL (N=23)
HEMOPTISIS	0	2	0.17	0	2	0.012	0	2	0.024	2	0	0.8	2
CHOQUE SEPTICO	0	2	0.17	0	2	0.012	0	2	0.024	0	2	0.8	2
ARRITMIA	3	1	0.404	0	1	0.45	3	1	0.56	4	0	0.63	4
HEMORRAGIA MASIVA	3	3	0.53	0	1	0.61	4	2	0.27	5	1	0.52	6
STD	1	0	0.56	1	0	0.87	1	0	0.82	1	0	0.9	1
NEUMONIA	4	2	0.46	5	1	0.61	4	2	0.27	5	1	0.27	6
ENDARTERITIS	1	0	0.56	1	0	0.87	1	0	0.82	1	0	0.9	1
INFECCION DE HERIDA	2	2	0.59	4	0	0.54	4	0	0.43	3	0	0.71	4
SINUSITIS	1	0	0.56	1	0	0.87	1	0	0.82	1	0	0.9	1
DEHISCENCIA DE HQX	0	1	0.43	0	1	0.13	0	1	0.17	1	0	0.9	1
FOM	0	2	0.17	1	1	0.24	1	1	0.32	2	0	0.8	2
CHOQUE CARDIOGENICO	0	1	0.43	1	0	0.87	0	1	0.17	0	1	0.1	1
PARO RCP	0	1	0.43	1	0	0.87	0	1	0.17	0	1	0.1	1
TROMBOCITOPENIA	9	9	0.25	15	3	0.461	14	4	0.34	13	12	0.55	18
DERRAME PERICARDICO	4	3	0.66	7	0	0.31	7	0	0.2	5	1	0.52	7
DERRAME PLEURAL	3	2	0.63	5	0	0.46	5	0	0.34	4	0	0.63	5
LRA	1	1	0.2	3	1	0.45	2	2	0.12	3	1	0.36	4
EAP	3	3	0.53	5	1	0.61	5	1	0.73	6	0	0.47	6
CID	0	1	0.43	1	0	0.87	1	0	0.82	1	0	0.92	1
HIT	1	1	0.69	2	0	0.75	2	0	0.67	2	0	0.67	2
DELIRIUM	2	0	0.3	2	0	0.8	2	0	0.75	2	0	0.67	2
EVC	1	1	0.69	1	1	0.24	1	1	0.32	2	0	0.8	2
IC	3	0	0.16	3	0	0.64	3	0	0.54	3	0	0.71	3
NEUMOTORAX	1	0	0.56	1	0	0.87	1	0	0.82	1	0	0.9	1
SIRA	0	1	0.43	0	1	0.13	0	1	0.17	1	0	0.9	1
BIAC	0	1	0.43	1	0	0.87	1	0	0.82	1	0	0.9	1
ECMO	3	2	0.63	4	1	0.53	4	1	0.65	5	0	0.55	5

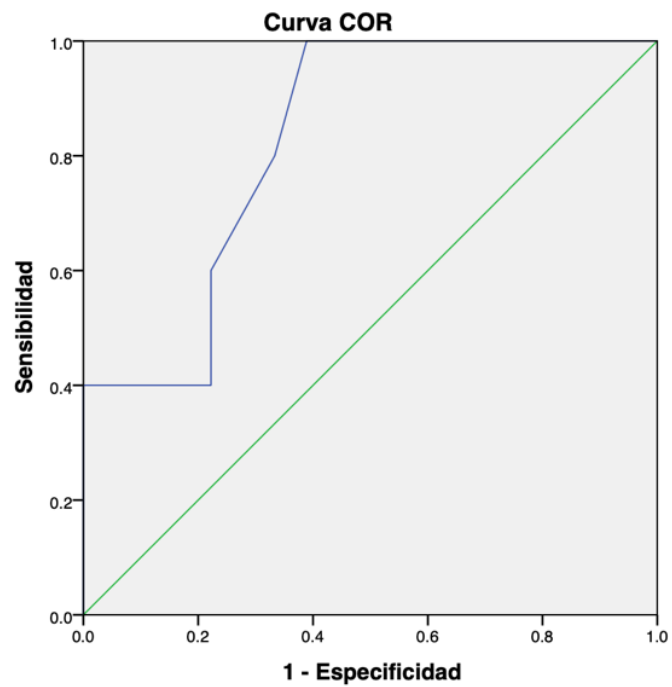
Tabla 3. Lifocitos en SAF primario y secundario

	SAF									
	SAFPrimario					SAFsecundario				
	Media	Desviación estándar	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Media	Desviación estándar	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
LINFpre	1.59	.83	1.50	1.10	1.80	1.51	1.07	1.28	.82	2.20
LINFpost	1.29	1.10	.90	.50	1.70	.81	.47	.75	.50	1.12



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Fig 1. ROC 1Lifocitos



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Área bajo la curva

Fig 2. ROC 2Lifocitos prequirurgicos

Tabla 4. Laboratoriales pre, posquirurgico inmediato y mediato

Labs									
Cirugía	Pre muerto	Pre vivo	<i>p</i>	Post primeras 24h muerto	Post primeras 24h vivo	<i>p</i>	Post >48horas muerto	Post >48horas vivo	<i>p</i>
Hb	14.9+-1.69	13.46+-2-58	0.587	10.8+-2.1	12.4+-2.2	0.150	8.8+-1.5	10+-1.8	0.227
Hto	42.62+-4.76	41.8+-8.44	0.745	32+-6.7	37.6+-6.3	0.111	26.4+-4.5	30.3+-5.1	0.166
Leu	7.58+-2-19	6.53+-2.11	0.290	14.58+-6.26	12.56+-3.85	0.587	10.5+-6.31	12.19+-3.95	0.594
Linf	2.33+-1.05	1.37+-0.68	0.024	2.32+-1.37	0.90+-0.68	0.046	0.75+-0.48	0.77+-0.25	0.712
Neu	4.56+-1.61	4.61+-2.3	0.880	11.45+-5.31	10.83+-3.97	0.857	9.2+-6	10.5+-4.3	0.712
Plaq	194+-50	169+-82	0.257	116+-71	91+-52	0.363	66+-29	78+-37	0.262
VPM	8.55+-1.20	8.32+-0.90	0.857	7.9+-1	8.3+-1.2	0.745	8.9+-1.9	9+-0.8	0.902
Cr	1+-0.25	0.89+-0.25	0.363	1.04+-0.28	0.86+-0.26	0.227	1.14+-0.67	0.73+-0.20	0.517
AU	7.58+-1.76	7.18+-2.28	0.721	-	-	-	-	-	-
Alb	3.9+-0.12	3.93+-0.39	0.842	1.09	3.22+-0.52	1	1.99+-0.16	3.04+-0.23	0.200
TGO	29.7+-17.2	24.8+-13	0.401	256.7+-361.1	68.7+-31	0.875	280.6+-329.9	44.9+-30.1	0.185
TGP	37.8+-22.9	21.5+-9.8	0.081	85.5	16	1	127+-117.4	28.8+-16.4	0.267
DHL	221.7+-73	271.7+-172.8	0.940	932.8+-648.4	732+-314	0.859	590.8+-373	499.2+-299.6	1
Tropl	8.9	15.8+-8.7	1	27027	3652.3+-2075.5	0.400	27027	539.2+-465.8	0.667
Pro-BNP	1180+-1334	1414+-1183	1	287	617+-13	0.400	2642	1699+-727	0.667
PCR	12.29+-8.59	11.67+-13.6	0.432	3.37+-3	7.67+-6.29	0.156	38.4+-28.1	70.3+-69.28	0.477
Dimero D	0.212+-0.68	0.54+-0.69	1	3.259+-0.878	2.96+-1.79	0.909	3.24+-3.75	0.58+-0.30	0.533

Tabla 5. Sintomas de HPTEC

SÍNTOMA DE HPTEC	VIVO	MUERTO	<i>P</i>
DOLOR TORÁCICO	9	0	0.059
TELANGIECTASIAS	0	0	-
DISNEA	18	4	0.217
SÍNCOPE	1	5	0.608
TOS	2	3	0.291
HEMOPTISIS	2	4	0.392

11 Discusión

Escasos estudios se han reportado en la literatura respecto a la mortalidad, prevalencia y demografía de los pacientes con SAF sometidos a ETP. D'Armini et al. investigaron 204 pacientes que se habían sometido a una endarterectomía pulmonar por HPTEC entre 1994 y 2008, dentro de los cuales se le realizó anticuerpos antifosfolípidos a 184 pacientes, detectando anticuerpos en el 15% (n=28), no obstante, no reportando una segunda medición con 12 semanas de diferencia; se reportó en términos de mortalidad y complicaciones mayores, no diferencias entre los grupos con anticuerpos positivos y los no positivos o a títulos bajos(11). En nuestra cohorte de 10 años se encontró que un 22% de los pacientes cumplía criterios por SAF (corroborado por dos determinaciones de títulos de Ac con diferencia de 12 semanas), sin poder realizar los valores de corte de los títulos, dado que la medición no se realizó con mismo tipo de estudio de laboratorio (ej ELISA, etc). El anticoagulante lúpico se encontró como el anticuerpo más prevalente. En las cohortes de estudio de SAF sometida a ETP de Martinuzzo et. al.(12) y Ando et. al, (13) encontraron que la positividad de AL fue más frecuente en los pacientes con HPTEC, en un 63% para la cohorte de Martinuzzo et. al, con respecto a los otros anticuerpos, sin especificación de porcentaje para la cohorte de Ando et. al, ambas menores a la nuestra, sin embargo, con mismo resultado, encontrándose en el 90% en nuestra población de estudio.

En 2018 Li et al. Reportó una cohorte de 20 pacientes con HPTEC con SAF. Dentro de sus resultados se evidenció una relación de género similar a la nuestra, representado por el sexo femenino en el 65% de las pacientes, mismo resultado que en nuestra cohorte. Los síntomas de HPTEC descritos fueron dolor torácico (n = 5, 25%), disnea de esfuerzo (n = 20, 100%), tos (n=4, 20%) y hemoptisis (n=7, 35%)(10). Similar a nuestros resultados, se evidenció como el síntoma más prevalente la disnea (n=22, 95%), sin embargo, el segundo síntoma más prevalente fue representado en nuestra cohorte por el dolor torácico (n=9, 39%), sin embargo ninguno de los síntomas tuvo significación estadística entre los vivos o muertos.

Aunque la mayoría de los pacientes evaluados para cirugía entrarán en la clase funcional III o IV de la Organización Mundial de la Salud, un número creciente de pacientes con HPTEC sintomática en clase funcional II con o sin hipertensión pulmonar están siendo remitidos para evaluación quirúrgica. Las expectativas de un paciente joven (tercera década de la vida) con HPTEC en clase funcional II pueden diferir significativamente de las de un paciente adulto mayor con síntomas similares(14). Respecto a la clase funcional posquirúrgica, en la cohorte de Li et al, sólo 8 pacientes fueron sometidos a ETP, de los cuales 7 (87,5%) pacientes se encontraron en Clase I, 1 (12,5%) paciente en Clase II y ninguno en Clase III, relación similar a nuestra cohorte, donde 14 (77.7%) pacientes se encuentran en Clase I, 3 (16.6%) pacientes en Clase II y 1(5.5%)

paciente en Clase III. Cabe destacar que la cohorte de Li, et al. evaluó la relación entre los pacientes sometidos a ETP contra los no sometidos, por lo que el análisis estadístico no se relaciona con nuestro trabajo(15).

Solo existe el reporte de caso de un paciente sometido a endarterectomia que recibió plasmaféresis(PLEX), misma que fue administrada para el tratamiento de trombocitopenia inducida por heparina posquirurgica. (16) Se sabe que en la teoria, la PLEX es una medida terapeutica en paciente con SAF esto basado en la lógica de que elimina aPL y citocinas del paciente, mientras que el reemplazo de volumen con plasma fresco congelado restablecería los anticoagulantes naturales como la antitrombina III (17), por lo tanto, se infiere la utilidad profilactica en los pacientes con titulos elevados de aPL y HPTEC que son candidatos a ETP, podria disminuir las complicaciones periperatorias, incluido el sangrado, causa de mortalidad principal en nuestra cohorte. El 16.6% de los pacientes, en nuestra Institución recibio plasmaféresis previa a endarterectomia, con una supervivencia del 100%. Existe previamente reportada una serie de tres pacientes sometidos a endarterectomia secundaria a HPTEC con SAF previo al 2010, con una supervivencia del 66.6%. (18)

De acuerdo a la mortalidad perioperatoria, resaltaron dos causas principales: hemorragia masiva y choque séptico, dentro de las cuales se encontró estadisticamente significativa, la relación de los aPL para aCL y aB2GP1. La muerte se presentó en los primeros 5 días del posquirurgico, por ende se encontró estadisticamente significativo la diferencia con días de estancia intrahospitalaria. Antecedentes: La anti-B2-glicoproteína 1 (B2-GPI) es un anticuerpo antifosfolípido que puede estar presente en el síndrome antifosfolípido primario o secundario (SAF). El lupus eritematoso sistémico (LES) es la principal enfermedad asociada al SAF secundario(19).

Los niveles de linfocitos fueron el único marcados de laboratorio que representó significancia estadística. Se ha reportado en la literatura la asociacion de linfocitopenia con los aB2GP1 (18),sin embargo, esto en el contexto de SAF secundario, lo que en nuestra cohorte no tuvo significancia estadística.

Dentro de las limitaciones del estudio, no se realizó comparación en la población sin diagnóstico de SAF. Estudio similar al nuestro evaluó una población con diagnóstico de SAF sometidos a ETP secundaria a HPTEC en Francia de 2007 a 2011, comparada con la población sin SAF. Se encontró unicamente 17 pacientes de un total de 190 sometidos, reportando el impacto en morbilidad y mortalidad posterior al procedimiento con un aumento de EVC y delirium en dicha población como complicación posquirurgica más común, asi como trombocitopenia como hallazgo comparativo con la población sin diagnóstico de SAF sometida a mismo procedimiento (20).Dejando esto como una brecha para futuras investigaciones. El número de pacientes es

pequeño, limitando el valor estadístico, así como análisis extenso multivariado, sin embargo, representa el mayor número reportado en la literatura.

12 Conclusiones

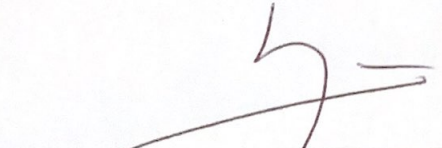
Existe una brecha importante de investigación sobre los beneficios de PLEX previo a endarterectomía indispensables para mediar conducta terapéutica. No se encontró un grado significativo de linfopenia que representara un descenso franco en la mortalidad. Es la cohorte más grande de EAP secundaria a HPTEC en pacientes con SAF hasta el día de hoy. Aunque la cohorte fue pequeña para realizar un análisis multivariado vale la pena dar un seguimiento prospectivo para lograr una mejor determinación de factores asociados a la morbi-mortalidad perioperatoria. Es necesario identificar los principales síntomas y signos de la HPTEC que van a condicionar identificar los casos más selectivos para disminuir la mortalidad.


Bibliografía

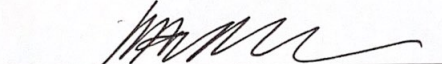
1. Espinosa, G., & Cervera, R. (2010). Antiphospholipid syndrome: Frequency, main causes and risk factors of mortality. *Nature Reviews Rheumatology*, 6(5), 296–300. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.47>
2. Stojanovich, L. (2006). Pulmonary manifestations in antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity Reviews*, 5(5), 344–348. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2006.02.002>
3. Ford, H. J., & Roubey, R. A. S. (2010). Pulmonary Manifestations of the Antiphospholipid Antibody Syndrome. *Clinics in Chest Medicine*, 31(3), 537–545. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2010.05.005>
4. Cervera, R., Serrano, R., Pons-Estel, G. J., Cervera, R., Shoenfeld, Y., De Ramón, E., ... Khamashta, M. A. (2015). Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: A multicentre prospective study of 1000 patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(6), 1011–1018. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204838>
5. Tapson, V. F., & Humbert, M. (2006). Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: From acute to chronic pulmonary embolism. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 3(7), 564–567. <https://doi.org/10.1513/pats.200605-112LR>
6. Zuily, S., & Wahl, D. (2015). Pulmonary Hypertension in Antiphospholipid Syndrome. *Current Rheumatology Reports*, 17(1). <https://doi.org/10.1007/s11926-014-0478-8>
7. Mandras, S. A., Mehta, H. S., & Vaidya, A. (2020). Pulmonary Hypertension: A Brief Guide for Clinicians. *Mayo Clinic Proceedings*, 95(9), 1978–1988. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.04.039>
8. Jenkins, D., Madani, M., Fadel, E., D'Armini, A. M., & Mayer, E. (2017). Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Review*, 26(143). <https://doi.org/10.1183/16000617.0111-2016>
9. Wilkens, H., Konstantinides, S., Lang, I. M., Bunck, A. C., Gerges, M., Gerhardt, F., ... Mayer, E. (2018). Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *International Journal of Cardiology*, 272(xxxx), 69–78. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.079>
10. Li, C., Zhao, J., He, K., Wu, Y., Liu, S., Wang, Q., & Zhao, Y. (2018). Curative resolution of chronic thromboembolic pulmonary hypertension with pulmonary thromboendarterectomy in primary antiphospholipid syndrome: A case report. *Medicine (United States)*, 97(40), 1–3. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012710>
11. D'Armini, A. M., Totaro, P., Nicolardi, S., Morsolini, M., Silvaggio, G., Toscano, F., ... Viganò, M. (2010). Impact of high titre of antiphospholipid antibodies on postoperative outcome following pulmonary endarterectomy. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 10(3), 418–422. <https://doi.org/10.1510/icvts.2009.221630>
12. Martinuzzo ME, Pombo G, Forastiero RR, Cerrato GS, Colorio CC, Carreras LO. Lupus anticoagulant, high levels of anticardiolipin, and anti-beta2-glycoprotein I antibodies are associated with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Rheumatol*. 1998;25:1313–9.
13. Ando, M., Takamoto, S., Okita, Y., Matsukawa, R., Nakanishi, N., Kyotani, S., & Satoh, T. (1998). Operation for chronic pulmonary thromboembolism accompanied by thrombophilia in 8 patients. *Annals of Thoracic Surgery*, 66(6), 1919–1924. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(98\)00910-2](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(98)00910-2)
14. Madani, M., Mayer, E., Fadel, E., & Jenkins, D. P. (2016). Pulmonary endarterectomy: Patient selection, technical challenges, and outcomes. *Annals of the American Thoracic Society*, 13(July), S240–S247. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201601-014AS>
15. Li, C., Zhao, J., Liu, S., Song, W., Zhu, J., Hua, L., ... Zhao, Y. (2018). Pulmonary thromboendarterectomy is a curative resolution for chronic thromboembolic pulmonary

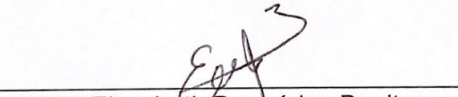
- hypertension associated with antiphospholipid syndrome: a retrospective cohort study. *Lupus*, 27(14), 2206–2214. <https://doi.org/10.1177/0961203318810427>
16. Tahiri, M., Bykova, A., Dunne, B., Barth, D., Donahoe, L., Waddell, T. K., ... de Perrot, M. (2020). Preoperative Extracorporeal Membrane Oxygenation and Plasmapheresis for Urgent Pulmonary Endarterectomy in Heparin-Induced Thrombocytopenia–Positive Patient. *Annals of Thoracic Surgery*, 110(3), e231–e232. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.08.092>
 17. Uthman I, Shamseddine A, Taher A. The role of therapeutic plasma exchange in the catastrophic antiphospholipid syndrome. *TransfusApher Sci*. 2005 Aug;33(1):11-7. doi: 10.1016/j.transci.2004.10.025.
 18. Sandoval J, Amigo MC, Barragan R, Izaguirre R, Reyes PA, Martinez-Guerra ML, Palomar A, Gomez A, Garcia-Torres R. Primary antiphospholipid syndrome presenting as chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Treatment with thromboendarterectomy. *J Rheumatol*. 1996 Apr;23(4):772-5.
 19. Skare T, Borba E, Utiyama SR, Nisihara R. Lymphocytopenia is associated with anti-Beta-2 glycoprotein-1 in patients with systemic lupus erythematosus. *ACTA REUMATOL PORT*. 2016;41:220-225
 20. Camous J, Decrombecque T, Louvain-Quintard V, Doubine S, Dartevelle P, Stéphan F. Outcomes of patients with antiphospholipid syndrome after pulmonary endarterectomy. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2014; 46:116–20 doi:10.1093/ejcts/ezt572

TESIS
PREDICTORES DE MUERTE EN PACIENTE CON SÍNDROME DE ANTICUERPOS
ANTIFOSFOLÍPIDO E HIPERTENSION PULMONAR SOMETIDOS A ENDARTERECTOMIA


Dr. Carlos Rafael Sierra Fernández
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chavez"


Dr. Luis Amezcua Guerra
Jefe de Departamento de Inmunología
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chavez"


Dr. Manuel Martínez-Lavín
Jefe de Departamento de Reumatología
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chavez"


Dra. Elyzabeth Bermúdez Benitez
Residente de Segundo Año de Reumatología
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chavez"

