



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



INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ

**“CONCORDANCIA ENTRE LOS CRITERIOS DE MIYAKIS 2006 Y LA PROPUESTA
DEL ACR/EULAR 2022 PARA LA CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME DE
ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS PRIMARIO”**

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA

PRESENTA:

DR. JOSÉ RAÚL MOLINA SÁNCHEZ

DIRECTOR DE ENSEÑANZA:

DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNÁNDEZ

TUTOR DE TESIS:

DR. LUIS MANUEL AMEZCUA GUERRA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, JULIO DE 2023.



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.

**“CONCORDANCIA ENTRE LOS CRITERIOS DE MIYAKIS 2006 Y LA PROPUESTA
DEL ACR/EULAR 2022 PARA LA CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME DE
ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS PRIMARIO”**

DIRECTOR DE ENSEÑANZA:

DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNÁNDEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANAZA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DR. MANUEL MARTINEZ LAVÍN GARCÍA LASCURAIN
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ

TUTOR DE TESIS:

DR. LUIS MANUEL AMEZCUA GUERRA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ

AUTOR DE TESIS:

DR. JOSÉ RAÚL MOLINA SÁNCHEZ

INDICE	
Contraportada	1
Resumen	3
Antecedentes científicos	4
Objetivos	12
Material y métodos	12
Resultados	18
Discusión	23
Conclusión	26
Bibliografía	27

RESUMEN:

Objetivo: Se analizo la concordancia entre los criterios de Miyakis 2006 y la propuesta de ACR/EULAR 2022 para la clasificación de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario.

Material y métodos: Se realizo un estudio retrospectivo, con una muestra de 45 pacientes, en el servicio de reumatología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario. Se analizo la concordancia de los criterios de Miyakis y la propuesta de ACR/EULAR 2022 para clasificación de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos; con la prueba de Kappa de Cohen.

Resultados: Se identifico una buena concordancia entre los criterios de Miyakis y la propuesta de ACR/EULAR 2022, con un índice de Kappa de Cohen de 0.66, con un IC 95%= 0.37-0.96.

Discusión: A pesar que tienen una buena concordancia entre ambos criterios, es importante tener que como tales ambos criterios de clasificación tienen sus ventajas y desventajas, ya que hay un buen peso específico al dominio clínico en la nueva propuesta de criterios de clasificación del ACR/EULAR 2022, que considera otros aspectos relevantes que pueden estar presentes los pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Aunque la desventaja que se podría considerar en los nuevos criterios a comparación de los de Miyakis 2006, es que el puntaje requerido necesario de 3 puntos podría evitar que muchos pacientes no cumplan criterios suficientes para el diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

Conclusión: Derivado del análisis de los datos se demuestra que existe una buena concordancia entre los criterios de clasificación de Miyakis y la nueva propuesta de criterios de clasificación de ACR/EULAR 2022 para el diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, con un índice de Kappa de Cohen de 0.66.

Sera importante realizar más estudios para establecer el grado de sensibilidad y especificidad de la nueva propuesta de criterios de clasificación de ACR/EULAR 2022.

SUMMARY:

Objective: The agreement between the Miyakis 2006 criteria and the ACR/EULAR 2022 proposal for the classification of primary antiphospholipid antibody syndrome was analyzed.

Material and methods: A retrospective study was carried out, with a sample of 45 patients, in the rheumatology service of the Ignacio Chávez National Institute of Cardiology. Inclusion criteria: patients diagnosed with primary antiphospholipid antibody syndrome. The concordance of the Miyakis criteria and the ACR/EULAR 2022 proposal for the classification of antiphospholipid antibody syndrome was analyzed; with Cohen's Kappa test.

Results: A good agreement was identified between the Miyakis criteria and the ACR/EULAR 2022 proposal, with a Cohen's Kappa index of 0.66, with a 95% CI= 0.37-0.96.

Discussion: Although there is a good concordance between both criteria, it is important to note that as such both classification criteria have their advantages and disadvantages, since there is a good specific weight to the clinical domain in the new proposal for classification criteria of the ACR/ EULAR 2022, which considers other relevant aspects that may be present in patients with antiphospholipid antibody syndrome. Although the disadvantage that could be considered in the new criteria compared to those of Miyakis 2006, is that the necessary required score of 3 points could prevent many patients from not meeting sufficient criteria for the diagnosis of antiphospholipid antibody syndrome.

Conclusion: Derived from the analysis of the data, it is shown that there is good agreement between the Miyakis classification criteria and the new proposal of ACR/EULAR 2022 classification criteria for the diagnosis of antiphospholipid antibody syndrome, with a Kappa index of Cohen's 0.66.

It will be important to carry out more studies to establish the degree of sensitivity and specificity of the new proposal of ACR/EULAR 2022 classification criteria

ANTECEDENTES CIENTIFICOS:

El síndrome de anticuerpos antifosfolípido (SAF) es una enfermedad sistémica autoinmune caracterizada por la aparición de eventos trombóticos y morbilidad obstétrica en personas con anticuerpos antifosfolípidos (aPL).^{5, 6, 8}

En 1983 el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos fue descrito por primera vez en pacientes que tenían otra enfermedad sistémica autoinmune, como el lupus eritematoso sistémico, pronto se descubrió que afectaba a personas que no tenían alguna otra enfermedad autoinmune.^{5, 7, 8}

En consecuencia, el síndrome de anticuerpos antifosfolípido se puede clasificar en tres diferentes categorías. El síndrome anticuerpos antifosfolípido primario que no está asociado a alguna otra enfermedad autoinmune sistémica; síndrome de anticuerpos antifosfolípido asociado a enfermedad autoinmune sistémica y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos catastrófico.⁸

El rol de los anticuerpos antifosfolípidos en la formación de coágulos y la posterior trombosis en vasos de origen venosa y arterial. El anticuerpo anti-beta 2 glucoproteína I (aB2GPI) y anti-protrombina son los principales responsables de las complicaciones trombóticas. El espectro patogénico de anticuerpo anti-beta 2 glucoproteína I incluye interrupción de la coagulación en fase líquida al interferir con la proteína C dependiente de vitamina K y la anexina A5, la interrupción de la cascada de la coagulación, funciones celulares por

activación de plaquetas, inducción de la expresión del factor tisular en los monocitos y la perturbación de las células endoteliales y activación del complemento. El anticoagulante lúpico (AL) es el que mejor correlación tiene con trombosis, mortalidad obstétrica y trombosis en pacientes con lupus eritematoso sistémico.^{7, 12, 14, 15}

El anticuerpo anti-protrombina podría estar dirigido contra la protrombina y complejos de fosfatidilserina-protrombina, unión de anticuerpo anti-protrombina en moléculas diana de la superficie celular de las células endoteliales.¹²

El fondo genético del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF) se ha estudiado tanto como en SAF primario como en SAF secundario. La asociación hereditaria fue informada en algunos familiares que presentan más frecuente esta enfermedad, donde los haplotipos DR5 y DRw53 del antígeno leucocitario humano (HLA) se encontraron como factores predisponentes para la producción de anticuerpos antifosfolípidos, específicamente los anticuerpos anticardiolipina y el anticoagulante lúpico. La asociación genética para el anti-beta 2 glucoproteína I son con HLA-DPB1*0301 y HLA-DPB1+1901, el anticuerpo anti-protrombina con HLA-DQB1*0301, HLA-DQA1*03 y HLA-DRB1*1901, anticuerpo anti-anexina A5 con HLA-DRB1*08 y anticuerpo anti-fosfatidilserina con HLA-DQB1*0301.¹⁶

Existen otros anticuerpos relacionados con riesgo de trombosis; específicamente los anti-beta 2 glucoproteína I, los subtipos de anti-dominio I, anti-fosfatidilserina e IgA de anti-beta 2 glucoproteína I, que se informan en más estudios la fuerte asociación con trombosis y

podrían ser útiles en el abordaje diagnóstico. En pacientes con baja probabilidad clínica y positividad de los anticuerpos pueden interpretarse como una prueba positiva falsa o como un signo de enfermedad asintomática.¹⁶

El valor diagnóstico de los criterios de clasificación es para detectar pacientes con el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y evitar complicaciones que implique mayor morbimortalidad.^{1, 16}

Es importante señalar que la prevalencia de los anticuerpos antifosfolípidos en la población general es difícil de estimar debido a la falta de estudios.³

En 1999 en el octavo congreso internacional se establecieron los criterios de clasificación (criterios de Sapporo) dividido en criterios clínicos y de laboratorio; que posteriormente fueron modificados en 2006 (criterios de Miyakis) y que actualmente siguen vigentes.^{1, 7, 8}

Los criterios de Sapporo incluyen criterios clínicos, que son la presencia de trombosis vascular (arterial, venosa o trombosis de pequeños vasos confirmado por estudios de imagen o estudio histopatológico, pero se excluye la trombosis venosa superficial) o morbilidad obstétrica (perdidas fetales en varios periodos de la edad gestacional); y los criterios de laboratorio, que son la presencia de anticuerpos anticardiolipina (aCL: isotipos IgG o IgM, presente a títulos medios o altos, en más de 2 ocasiones con una diferencia de 6

semanas) o la presencia de anticoagulante lúpico (presente en plasma en 2 o más ocasiones con una diferencia de 6 semanas).³

Los estudios para la validación de los criterios de Sapporo son escasos. Desde el desarrollo de estos criterios nuevos conocimientos clínicos y de laboratorio fueron obtenidos. Por lo cual en 2006 en Sydney, Australia, antes del onceavo congreso internacional sobre anticuerpos antifosfolípidos se hizo la propuesta de los nuevos criterios. Aunque el requisito de cuadro clínico y la morbilidad del embarazo permaneció sin cambios, se realizaron modificaciones en los criterios de laboratorio.⁷

En cuanto a la presentación clínica el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos se puede presentar con trombosis venosas, arteriales y complicaciones obstétricas, que sin embargo no son mutuamente excluyentes. En un análisis retrospectivo de una cohorte de 160 pacientes se encontró que la trombosis venosa profunda fue la manifestación más común (47.5%), seguido de la trombosis arterial (43.1%), mientras que las complicaciones obstétricas se encontraron en sólo el 9.7%. El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos catastrófico represento el 2.5% de los casos. Otras formas de presentación puede ser la presencia de evento vascular cerebral tipo isquémico, isquemia de las extremidades inferiores y un infarto al miocardio en pacientes jóvenes, sin factores de riesgo cardiovascular.¹³

En cuanto a las complicaciones obstétricas, la pérdida fetal, el parto prematuro debido a preeclampsia e insuficiencia placentaria severas son complicaciones frecuentes.^{1,18}

Finalmente el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos catastróficos es una enfermedad grave y potencialmente mortal, con manifestación simultáneas caracterizada con presencia de trombosis venosas y/o arteriales, comúnmente desencadenada por infección o procedimiento quirúrgicos; que implica daño a múltiples órganos y sistemas debido al exceso de citocinas proinflamatorias, alteraciones en la cascada de coagulación y activación plaquetaria, que conduce a la trombosis y la anemia hemolítica microangiopática.^{10,12}

Además de los signos y síntomas descritos anteriormente, la presentación clínica de los pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos puede ser más heterogénea, con presencia de trombosis de medianos y pequeños vasos. Los sitios que pueden verse afectados son el riñón, la piel, el sistema cardiovascular y el sistema nervioso. En el riñón es posible encontrar microangiopatía trombótica aguda o un patrón crónico con lesiones isquémicas corticales, lesiones fibrosas arteriales o fibrosis intersticial. En cuanto a la piel se puede encontrar livedo reticularis y ulceraciones recurrentes llamadas vasculopatía livedoide. Las anomalías del sistema cardiovascular incluyen engrosamiento de las válvulas cardíacas y disfunción diastólica, especialmente del ventrículo derecho; también puede estar afectado el pericardio, especialmente en pacientes que de forma concomitante tienen lupus eritematoso sistémico. En cuanto a la afectación del sistema nervioso, los pacientes presentan mayor riesgo de demencia, convulsiones, enfermedad similar a la esclerosis múltiple,

migraña, mielitis transversa, corea, daño vascular y una acción directa de los anticuerpos sobre las neuronas. ^{1, 2, 7, 10, 13, 17}

Existen algunas revisiones donde se evidencia la presencia de otras manifestaciones clínicas no tan comunes, como lo son las complicaciones musculoesqueléticas, no solo causando morbilidad sino también mortalidad, afectando la calidad de vida. El espectro de las manifestaciones va desde las artralgias, artritis, hasta la necrosis avascular ósea, necrosis de medula ósea, síndrome doloroso regional complejo, infarto de musculo, fracturas no traumáticas y osteoporosis. ⁴

Otras alteraciones que también están asociada al síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, son las alteraciones hematológicas, que incluyen trombocitopenia, comúnmente leve con recuento de plaquetas entre 50,000 y 150,000 /L, que paradójicamente está asociada a mayo riesgo de trombosis y anemia hemolítica con presencia de esquistocitos. ^{10,13}

En cuanto a la propuesta de los nuevos criterios de clasificación, los investigadores apoyados por ACR y EULAR presentaron un borrador de nuevos criterios de clasificación para el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en el ACR Convergence 2022. Los criterios de clasificación están siendo revisados por ACR/EULAR para su aprobación y pendiente de aprobación final. ¹⁸

La Dra Medha Barbhaiya, refirió que se presentó dichos criterios de clasificación como el esfuerzo internacional y multidisciplinario para desarrollar nuevos criterios de clasificación

altamente específicos, rigurosos, basados en el consenso y la evidencia para identificar a los pacientes con alta probabilidad de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos para la investigación clínica. El objetivo de la clasificación es identificar una muestra de estudio bien definida representativa de la mayoría. Enumero varios puntos fuertes de la metodología, como definiciones rigurosas de criterios clínicos y de laboratorio y casos internacionales, y la inclusión de casos internacionales que capturaron el espectro del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, reduciendo el sesgo de selección y aumentando la generalización.^{11,18}

El Dr. Zuily, presentó aspectos novedosos de los nuevos criterios de clasificación del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, como las características del dominio clínico, incluida la estratificación del riesgo de eventos macrovasculares por factores de riesgo de trombosis adicionales, elementos del dominio microvascular bien definidas (livedo racemosa, vasculopatía livedoide, nefropatía por anticuerpos antifosfolípido, hemorragia pulmonar, enfermedad miocárdica y afectación adrenal); definiciones redefinidas de morbilidad del embarazo (más de 3 pérdidas consecutivas de menos de 10 semanas de gestación o muerte fetal de menos de 16 semanas de gestación, muerte fetal entre 16 y 34 semanas de gestación sin preeclampsia e insuficiencia placentaria con características graves, preeclampsia severa o insuficiencia placentaria de características graves antes de las 34 semanas de gestación, o la combinación de ambas); y la adición de enfermedad de las válvulas cardíacas y trombocitopenia. Estas características clínicas ayudaran a estratificar mejor a los pacientes según su perfil de factores de riesgo. En el dominio de laboratorio

cuantifican la positividad de anticuerpos antifosfolípidos en función de diferentes dominios y pesos; separar isotipos IgG e IgM de anticardiolipina (aCL) y anti-beta-2 glucoproteína I (aB2GPI); y definir dos niveles de positividad de aCL/aB2GPI que la mayoría de los investigadores interpretarán como clínicamente relevantes, anoto. ^{10, 11, 18}

El Dr. Erkan, mostró el borrador de criterios de acción, comenzando con los criterios de entrada de al menos un criterio clínico documentado más una prueba de anticuerpos antifosfolípidos positiva dentro de los tres años posteriores al criterio clínico. No se cuenta un criterio si hay una explicación igual o más probable de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Dentro de cada dominio, solo cuenta el criterio de mayor peso para el puntaje total. Entre los puntos fuertes del borrador del sistema de clasificación se encuentran los requisitos de puntos absolutos y la capacidad de modificar dominios individuales cuando se dispone de nueva información. Las limitaciones incluyen el hecho de que las cohortes no representan todas las subpoblaciones y que no existe un estándar de oro definido para el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, una enfermedad para la cual la comprensión de los profesionales de la reumatología está evolucionando rápidamente. Los casos inciertos o controvertidos deben estudiarse por separado para orientar futuras actualizaciones de los nuevos criterios. ^{11, 18}

OBJETIVOS

General

Se analizó la concordancia entre los criterios de Miyakis 2006 y la propuesta del ACR/EULAR 2022 para la clasificación del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario.

Específicos

Análisis que características tienen los pacientes que, si cumplieron criterios de clasificación de Miyakis, pero no los de ACR/EULAR

Análisis de que pacientes no cumplen ningún criterio de clasificación.

Análisis que ventajas o desventajas pueden tener la propuesta de criterios de clasificación de ACR/EULAR 2022 sobre los criterios de clasificación de Miyakis.

MATERIAL Y METODO

Diseño del estudio

Se realizó un análisis descriptivo y analítico.

Se realizó un estudio con una muestra a conveniencia de 45 pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión, con pacientes de la consulta externa de reumatología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Por el tipo de maniobra: Observacional

Por el tipo de captación de la información: Transversal.

Por la medición del fenómeno en el tiempo: Retrospectivo

Por la dirección del análisis: Descriptivo.

Los datos se recabaron en una cédula de recolección de datos, del expediente clínico de cada paciente que cumplió con los criterios de inclusión, los cuales fueron analizados en el programa graphpad obteniéndose un índice de Kappa de Cohen.

Para el análisis de concordancia en donde se evaluó el acuerdo entre los dos criterios de clasificación se utilizó un índice Kappa de Cohen.

Se considero un intervalo de confianza del 95%.

La muestra representa una población de pacientes entre los 20 y 80 años de edad con diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

Pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario, consecutivos a la consulta externa de reumatología.

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE MIYAKIS 2006:
Requisitos clínicos:
Trombosis vascular:
-1 o más episodios clínicos de trombosis arterial/venosa o de pequeños vasos en cualquier tejido u órgano (se excluye la trombosis venosa superficial). Debe confirmarse por técnicas de imagen, Doppler y/o histopatología (debe existir trombosis sin la presencia de inflamación en la pared vascular).
Morbilidad gestacional:

-1 o más muertes fetales inexplicadas de fetos morfológicamente normales (documentadas por ecografía o examen directo del feto), en la semana 10 posteriores de gestación.

-1 o más nacimientos prematuros de neonatos normales en la semana 34 o anteriores de gestación, debido a eclampsia, preeclampsia severa o insuficiencia placentaria grave (estas patologías deben definirse de acuerdo a las clasificaciones estándar del colegio de obstetras y ginecólogos)

-3 o más abortos consecutivos espontáneos inexplicados antes de la semana 10 de gestación, excluyendo anomalías anatómicas maternas o cromosómicas maternas o paternas.

Requisitos de laboratorio:

1.- Anticoagulante lúpico (AL) determinado según las normas de la sociedad internacional de trombosis y hemostasia.

2.-Anticuerpo anticardiolipina (aCL) IgG y/o IgM a títulos medios/altos 40 GPL o MPL, o >Percentil 99 de la población sana, medidos por técnicas estandarizadas de ELISA.

3.-Anticuerpos anti-beta 2 glucoproteína I (aB2GPI) IgG y/o IgM a títulos superiores al percentil 99 de la población sana, medidos por técnicas estandarizadas de ELISA.

Se considera el diagnóstico de SAF definitivo cuando estén presentes al menos 1 criterio clínico más un criterio de laboratorio que sea positivo en 2 ocasiones, separadas por un intervalo de al menos 12 semanas.

Se evitará el diagnóstico de SAF cuando existan menos de 12 semanas o más de 5 años de intervalo entre la positividad en los anticuerpos anti-fosfolípidos y las manifestaciones clínicas.

NUEVA PROPUESTA DE CRITERIOS ACR/EULAR 2022
Criterios de entrada: Al menos 1 o más criterios clínicos documentados más al menos uno o más criterios de laboratorio:
Dominio clínico:
Tromboembolismo venoso:
Con alto riesgo de tromboembolismo: 1 punto Sin alto riesgo de tromboembolismo: 3 puntos
Trombosis arterial:
Con alto riesgo cardiovascular: 2 puntos Sin alto riesgo cardiovascular: 4 puntos.
Involucro microvascular:
Sospechado: livedo racemosa, vasculopatía livedoide (sin histopatología), nefropatía por anticuerpos antifosfolípidos (sin histopatología disponible), hemorragia pulmonar (síntomas y estudios de imagen): 2 puntos. Establecido: vasculopatía livedoide (con histopatología, nefropatía por histopatología), hemorragia pulmonar (lavado bronco alveolar o estudio de histopatología), enfermedad miocárdica (estudios de imagen o estudio de histopatología), enfermedad adrenal (estudio de imagen o estudio de histopatología): 5 puntos.

Obstétrico:

Igual o mayor de 3 pérdidas consecutivas de menos de 10 semanas de gestación y/o muerte fetal de menos de 16 semanas de gestación: 1 punto.

Muerte fetal con igual o mayor de 16 semanas de gestación o menor de 24 semanas de gestación sin preeclampsia severa o insuficiencia placentaria severa: 1 punto.

Preeclampsia severa o insuficiencia placentaria de menos de 34 semanas de gestación: 3 puntos.

Preeclampsia severa e insuficiencia placentaria de menos de 34 semanas de gestación: 4 puntos.

Válvula cardiaca:

Engrosamiento: 2 puntos

Vegetación: 2 puntos.

Trombocitopenia (20 a 130 mil plaquetas/litro): 2 puntos.

*Solo se contarán los puntos de los criterios de mayor peso de cada dominio. No contar si hay una explicación o más probable de Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

Dominio de laboratorio:

Anticoagulante lúpico (AL) positivo

Una ocasión: 1 punto.

Persistente: 5 puntos.

Anti-cardiolipina (aCL) / Anti-beta 2 glucoproteína positividad (titulus de anticuerpos antifosfolípidos= positividad moderada \geq 40-79 UI, positividad alta \geq 80 UI):

Positividad moderada para anti-cardiolipina y/o anti-beta 2 glucoproteína I: 4 puntos.
Positividad alta para anti-cardiolipina o anti-beta 2 glucoproteína I: 5 puntos.
Positividad alta para anti-cardiolipina y anti-beta 2 glucoproteína I: 7 puntos.

Para clasificar con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos es necesario mas o igual a 3 puntos de dominio clinico y mas o igual de 3 puntos de dominio de laboratorios.

Criterios de exclusión:

En protocolo de estudio por otra enfermedad autoinmune.

Protocolo de estudio incompleto de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario.

Criterios de eliminación:

Datos clínicos incompletos

Pacientes con anticuerpos antifosfolípidos negativos persistentemente

RESULTADOS

Se analizó la concordancia entre los criterios de Miyakis y la nueva propuesta de ACR/EULAR 2022 de 45 pacientes con el diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario que cumplieron los criterios de inclusión, durante un periodo de 3 años.

Durante el análisis de datos se observó que la concordancia de acuerdo a índice Kappa de Cohen= 0.66, que indica una buena concordancia entre los criterios de Miyakis y la nueva propuesta de ACR/EULAR 2022, con un intervalo de confianza 95% = 0.37-0.96.

TABLAS Y GRAFICOS: TABLA No. 1

CARACTERISTICAS BASALES	
	MUESTRA (n=45)
EDAD (años)	42 (32.0-60.0)
SEXO	
FEMENINO	33 (75%)
MASCULINO	12 (25%)
PESO (kg)	68 (60-78.5)
AÑOS DE DIAGNOSTICO DE SAF	10 (4-18)
COMORBILIDADES	
ENFERMEDAD RENAL CRONICA	1 (2.08%)
HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTEMICA	8 (16.6%)
DIABETES MELLITUS	3 (6.25%)
DISLIPIDEMIA	12 (25%)

TABLA No. 2

CRITERIOS PARA SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS	
DOMINIO CLINICO	
TROMBOEMBOLISMO VENOSO	43 (89.58%)
TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA	21 (43.75%)
TROMBOEMBOLIA PULMONAR	21 (43.75%)
OTROS	1 (2.08%)
TROMBOSIS ARTERIAL	24 (50%)
CEREBRAL	21 (43.75%)
INFARTO AL MIOCARDIO	7 (14.6%)
OBSTETRICO	11 (22.91%)
ABORTOS <10 SDG	7(14.58%)
PARTO PRETERMINO <34 SDG	3 (6.24%)
PREECLAMPSIA	1 (2.08%)
DOMINIO DE LABORATORIO	
Ac. aCL IgM	5 (10.41%)
Ac. aCL IgG	26 (54.1%)
Ac. aB2GPI IgM	5 (10.42%)
Ac. aB2GPI IgG	25 (52.08%)
AL	29 (60.41%)
CRITERIOS DE CLASIFICACION DE MIYAKIS	40 (83.3%)

NUEVA PROPUESTA DE CRITERIOS	36(75%)
ACR/EULAR 2022	

TABLA 3. PACIENTES QUE CUMPLEN CRITERIOS DE MIYAKIS 2006, LA NUEVA PROPUESTA DE CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE ACR/EULAR Y LOS QUE NO CUMPLEN NINGUN CRITERIO.

		MIYAKIS 2006	
		SI	NO
ACR/EULAR 20220	SI	36	0
	NO	4	5
		40	5

GRAFICO 1. SEXO

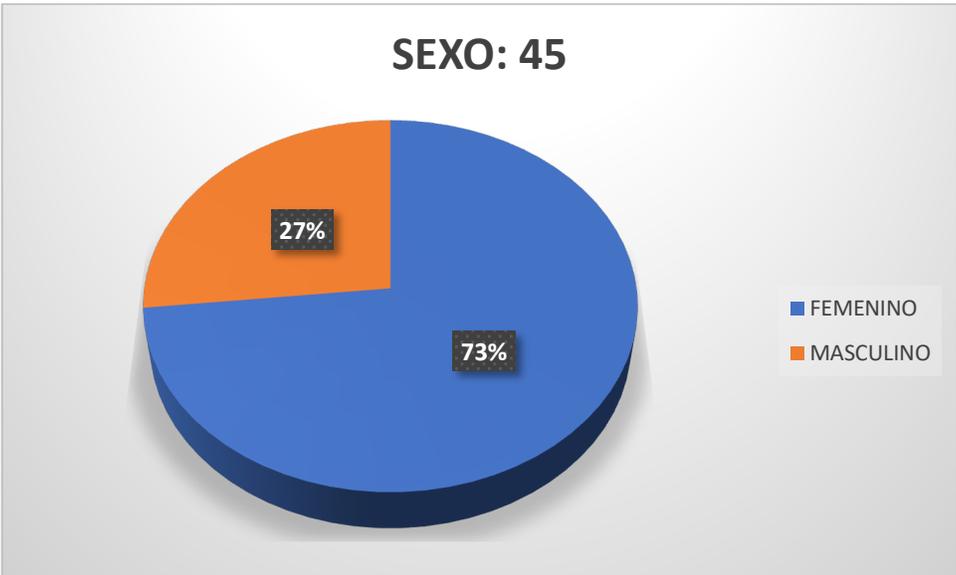


GRAFICO 2. COMORBILIDADES

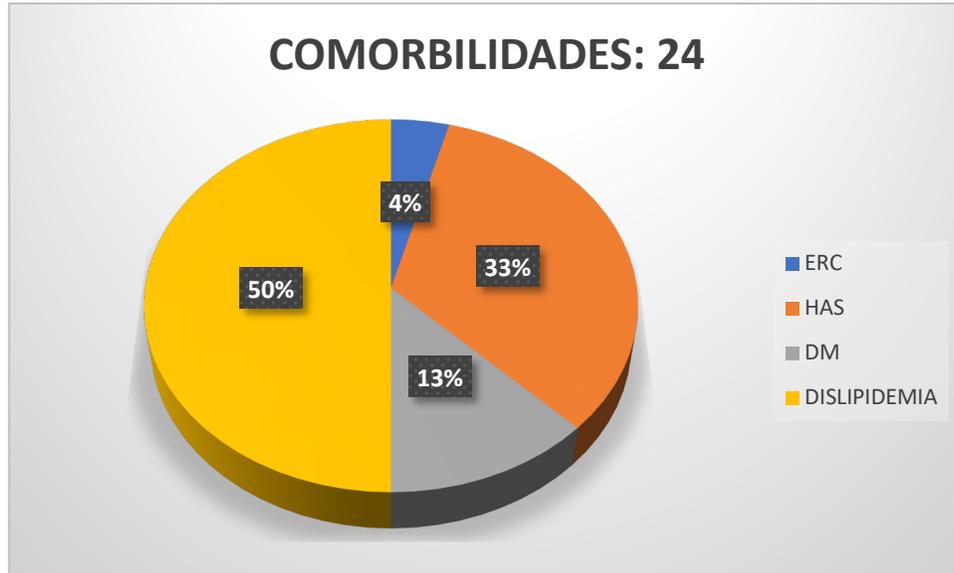


GRAFICO 3. DOMINIO CLINICO: TROMBOEMBOLISMO VENOSO

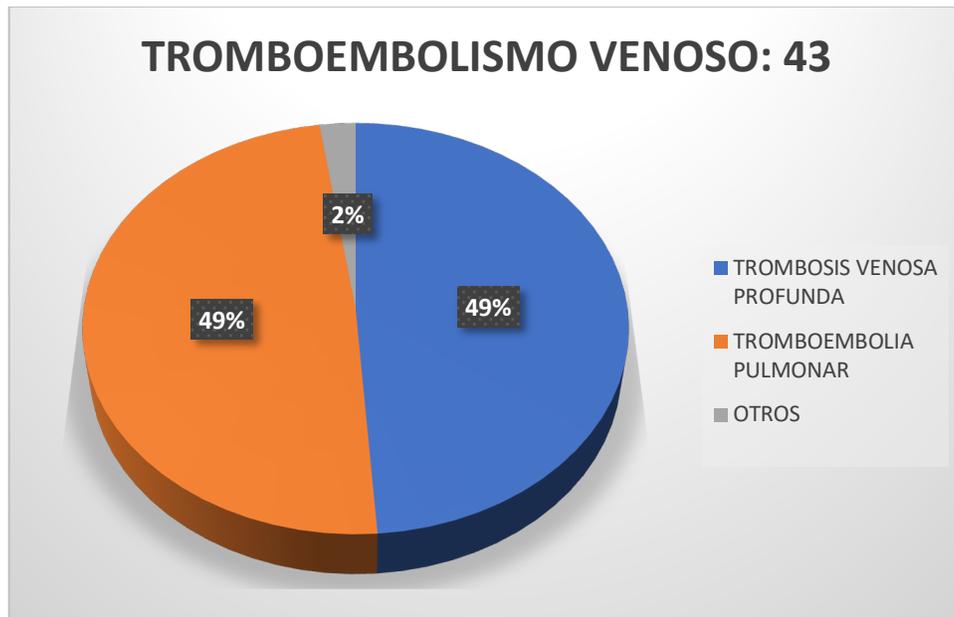


GRAFICO 4. DOMINIO CLINICO: TROMBOSIS ARTERIAL

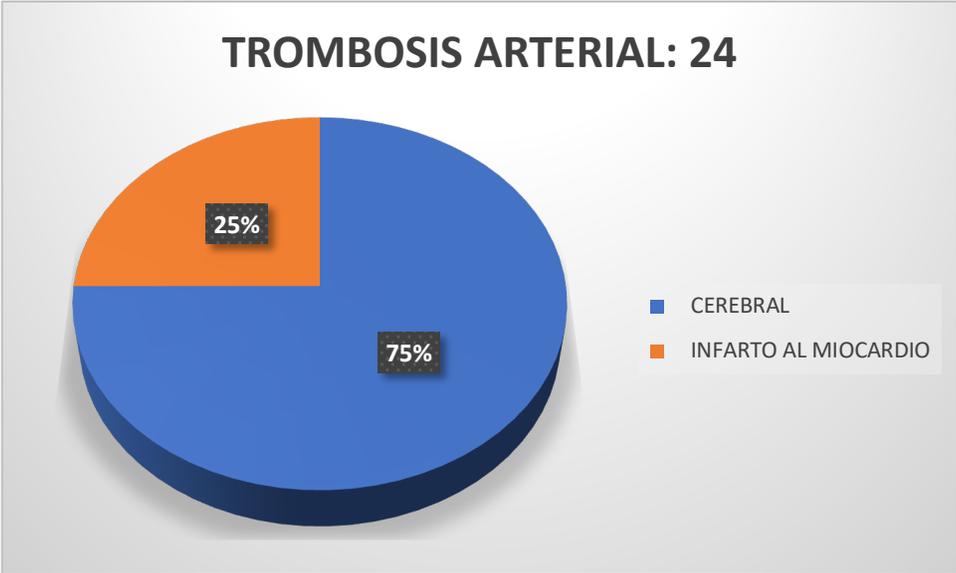
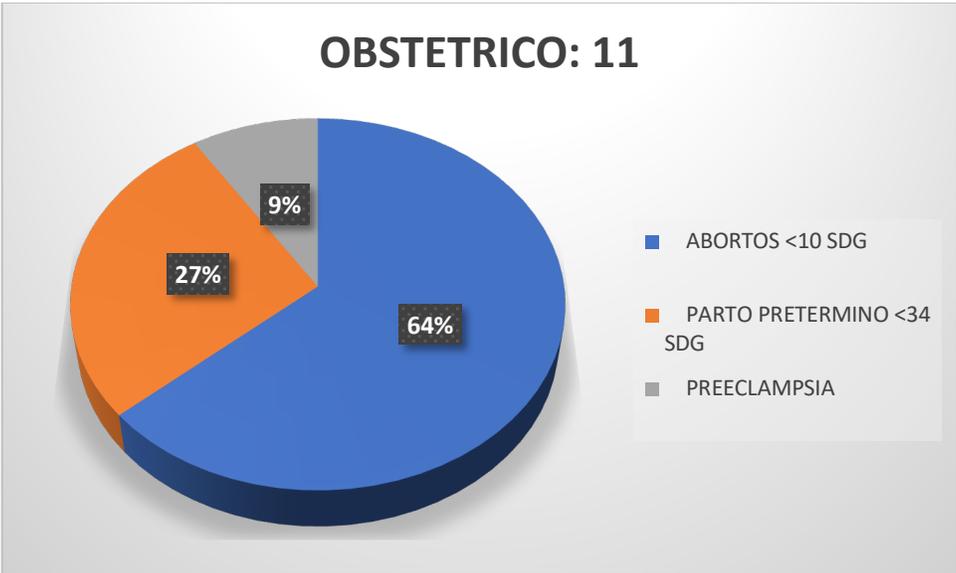


GRAFICO 5. DOMINIO CLINICO: OBSTETRICO



DISCUSIÓN

La importancia de establecer criterios de clasificación de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, no solo radica en estandarizar la población que se requieren para realizar protocolos de estudio. Si no también poder realizar diagnósticos de pacientes con alta sospecha clínica, en aquellos pacientes que presentan evento de trombosis venosa como arterial recurrentes, pérdidas fetales recurrentes o afectación de otros órganos, en donde se excluyan por supuesto otras causas de trombosis, como otras causas de trombofilias, presencia de cáncer, traumatismos, cirugías mayores o reposo prolongado en cama. Esto es particularmente evidente en pacientes jóvenes sin factores de riesgo cardiovascular (es decir presencia de obesidad, diabetes, hipertensión, dislipidemia). Es importante descartar la presencia de otras formas de coagulopatía como deficiencia de proteína C, proteína S y de antitrombina. También es importante considerar que existen otros anticuerpos antifosfolípidos que han sido investigados en paciente negativos para anticuerpos antifosfolípidos negativos no convencionales.

Es importante destaca que los pacientes que si cumplieron los criterios de Miyakis pero no con los nuevos criterios de clasificación propuestos por ACR/EULAR 2022, se debe principalmente a que, de acuerdo a los nuevos criterios de clasificación en el dominio de laboratorios los pacientes deben cumplir al menos 3 puntos, y estos pacientes solo cumplían con 1 punto, ya que muchos de ellos solo tienen positividad para anticoagulante lúpico positivo y positividad para anticuerpos anti-cardiolipina y anti-beta 2 glucoproteína I IgM que en los nuevos criterios solo se otorga 1 punto y para poder clasificar como síndrome de anticuerpos antifosfolípidos se requieren 3 puntos en el dominio de laboratorio; en cambio

en los criterios de Miyakis solo con cumplir con un criterio de laboratorio es suficiente para poder clasificarse como síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y en todos los casos de los pacientes cumplen con criterios clínicos.

De acuerdo a los resultados obtenidos hay 5 pacientes que no cumplieron criterios de clasificación para el diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Estos pacientes presentaron criterios clínicos, pero con positividad para anticuerpos no convencionales, en este caso para anticuerpos anti-cardiolipina IgA, anti-fosfatidilserina, anti-fosfatidilinositol y sin positividad para anticuerpos convencionales, por lo que en ambos criterios de clasificación no reúnen los puntos necesarios para poderse clasificar como síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Será importante validar en futuras ocasiones la posibilidad de agregar positividad de los anticuerpos no convencionales a los criterios de clasificación, ya que en la literatura se menciona la asociación de riesgo de trombosis con estos anticuerpos.⁹

Cabe descartar que los nuevos criterios tienen la ventaja en el dominio clínico son más extensos los puntos, ya que abarca no solo la presencia de tromboembolismo pulmonar, trombosis arterial y obstétricas, sino también el involucro microvascular, daño de válvulas cardíacas y la presencia de trombocitopenia; ya que en los criterios de Miyakis no son tomados en cuenta; es frecuente la afectación de estos órganos y sistemas en el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Las desventajas que presentan estos nuevos criterios tal vez estén en el dominio de laboratorios, ya que obligatoriamente se tendría que cumplir con 3 puntos, y 2 de los apartados dan 1 punto, por lo cual a diferencia con los criterios Miyakis solo es necesario 1 punto con positividad en 1 ocasión.

Ahora bien, muchos de paciente presentan características clínicas de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos pero no cumplen con los criterios de Miyakis y la nueva propuesta de clasificación de ACR/EULAR 2022, esto debido a que en ambos solo se consideran la positividad para el anticoagulante lúpico, anti-cardiolipina y anti-beta 2 glucoproteína IgM e IgM, y muchos paciente presentan anticuerpos no convencionales (anti-cardiolipina IgA, anti-fosfatidilserina, anti-fosfatidilinositol, entre otros) que tienen un riesgo de trombosis. Sera importante realizar más estudios para valorar la especificidad y sensibilidad de estos anticuerpos para ver si esto pudiesen mejorar aún más la sensibilidad y especificidad de los nuevos criterios de clasificación de ACR/EULAR 2022.

A pesar que tienen una buena concordancia entre ambos criterios, es importante entender que como tales, ambos criterios de clasificación tienen sus ventajas y desventajas, ya que hay un buen peso específico al dominio clínico en la nueva propuesta de criterios de clasificación del ACR/EULAR 2022, que considera otros aspectos clínico relevantes que pueden estar presentes los pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Aunque la desventaja que se podría considerar en los nuevos criterios a comparación de los de Miyakis 2006, es que el puntaje requerido necesario de 3 puntos en el dominio de laboratorio, podría evitar que muchos pacientes no cumplan criterios suficientes para el diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Aunado a todo esto muchos pacientes que no cumplen ninguno de los criterios de clasificación ni de Miyakis 2006 ni la nueva propuesta de criterios de clasificación ACR/EULAR 2022, se deben a que tienen positividad para anticuerpos no convencionales, los cuales se han reportado en la literatura con riesgo de trombosis.⁹

CONCLUSIÓN

Derivado del análisis de los datos se demuestra que existe una buena concordancia entre los criterios de clasificación de Miyakis y la nueva propuesta de criterios de clasificación de ACR/EULAR 2022 para el diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, con un índice de Kappa de Cohen de 0.66.

Será importante realizar más estudios para establecer el grado de sensibilidad y especificidad de la nueva propuesta de criterios de clasificación de ACR/EULAR 2022.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sciascia S, Amigo MC, Rocatello D, et al. Diagnosing antiphospholipid syndrome: 'extra-criteria' manifestations and technical advances. *Nat Rev Rheumatol*. 2017; 13(9):548-60.
2. Xourgia E, Tektonidou MG. Management of Non-Criteria Manifestations in Antiphospholipid Syndrome. *CurR Rheumatol Rep*. 2020; 22(9):51.
3. Reddy P. Laboratory Diagnosis of Antiphospholipid Syndrome. *South Med J*. 2013; 106(7): 439-46
4. Noureldine NH, Khamashta MA, Merashli M, et al. Musculoskeletal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2016; 25(5): 451-62.
5. Amengual O, Atsumi T. Antiphospholipid syndrome, "the best prophet of the future". *Mod Reumatol*. 2018; 28(3): 409-16.
6. Gaspar P, Cohen H, Isenberg D. The assessment of patients with the antiphospholipid antibody syndrome: where are we now?. *Rheumatology*. 2020; 59(7):1489- 94.
7. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006; 4(2):295-306.
8. Cabrera-Marante O, Rodríguez de Frías E, Serrano M, et al. The Weight of IgA Anti-B2glycoprotein I in the Antiphospholipid Syndrome Pathogenesis: Closing the Gap of Seronegative Antiphospholipid Syndrome. *Inter J Mol Sci*. 2020; 21(23):8972.
9. Pires da Rosa G, Ferreira E, Sousa-Pinto B, et al. Comparison of non-criteria antiphospholipid syndrome with definite antiphospholipid syndrome: A systematic review. *Front Immunol*. 2022; 13:967178.
10. Knight JS, Branch DW, Ortel TL. Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management. *BMJ*. 2023; 380:e069717.
11. Barbhuiya M, Zuily S, Ahmadzadeh Y, et al. Development of a New International Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria Phase I/II Report: Generation and Reduction of Candidato Criteria. *Arthritis Care Res*. 2021; 73(10): 1490 - 1501.
12. Whitaker K. Antiphospholipid antibody syndrome: The difficulties of diagnosis. *JAAPA*. 2017; 30(12): 10-14.

13. Pignatelli P, Ettorre E, Menichelli D, et al. Seronegative antiphospholipid syndrome: refining the value of "non-criteria" antibodies for diagnosis and clinical management. *Haematologica*. 2020; 105(3);562-72.
14. Tan Y, Liu Q, Li Z, et al. Epigenetics-mediated pathological alternations and their potential in antiphospholipid syndrome diagnosis and therapy. *Autoimmun Rev*. 2022; 21(8): 103130.
15. Joste V, Dragon-Durey M, Darnige L. Laboratory diagnosis of antiphospholipid syndrome: From criteria to practice. *Rev Med Interne*. 2018 39(1): 34-41.
16. Hassan M, Nour-Eldine W, Khamashta M, et al. Insights into the diagnosis and pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheumat*. 2019; 48(5): 860-66.
17. Graf J. Central Nervous System Manifestation of Antiphospholipid Syndrome. *Rheum Dis Clin N Am*. 2017; (43): 547-60.
18. <https://www.acrconvergencetoday.org/investigators-unveil-draft-of-new-classification-criteria-for-antiphospholipid-syndrome/>