



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA, DIVISIÓN DE POSGRADO.

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR
ZUBIRÁN".

**Identificación de factores de riesgo serológicos
y no serológicos para retrombosis en
pacientes con Síndrome de antifosfolípido primario.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN

REUMATOLOGÍA

P R E S E N T A:

DRA. GRISEL ESPERICUETA ARRIOLA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA: DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ

PROFESOR TITULAR: DR. JORGE CARLOS ALCOCER VARELA

TUTORES: DR. ANTONIO R. CABRAL Y DRA. GABRIELA HERNÁNDEZ MOLINA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA:

DR. JORGE SÁNCHEZ GUERRERO

MÉXICO, D.F.

2010





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. JORGE CARLOS ALCOCER VARELA
PROFESOR TITULAR

TUTORES: DR. ANTONIO R. CABRALY DRA. GABRIELA HERNÁNDEZ MOLINA

AGRADECIMIENTOS

Gracias al Dr. Antonio R. Cabral y a la Dra. Gabriela Hernández Molina por su dedicación, sus comentarios y sugerencias, pero sobre todo por su apoyo para la realización de esta tesis, ya que sin ellos esto no sería posible.

Gracias a todos los adscritos del departamento de reumatología por todas sus enseñanzas.

Gracias a mi familia por su apoyo.

A ti Pedro por darme las palabras adecuadas
en el momento preciso.

ABREVIATURAS

AAS: Ácido acetilsalicílico.

a β 2GP1: anti- β 2 glicoproteína 1.

aCL: anti-cardiolipina.

AL: anti-coagulante lúpico.

aDNA_{dc}: anti-DNA de doble cadena.

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2.

EVC: Evento vascular cerebral.

HAS: Hipertensión arterial sistémica.

HDL: Lipoproteína de alta densidad

IMC: Índice de masa corporal.

INR: Cociente normalizado internacionalmente.

LDL: Lipoproteína de baja densidad.

LEG: Lupus eritematoso generalizado.

RM: Razón de momios.

RR: Riesgo relativo

SAF: Síndrome de antifosfolípidos.

TVP: Trombosis venosa profunda.

VHB: Virus de la hepatitis B.

VHC: Virus de la hepatitis C.

ÍNDICE

- I. Resumen
- II. Introducción
- III. Justificación
- IV. Objetivos
- V. Hipótesis
- VI. Metodología
- VII. Análisis Estadístico
- VIII. Resultados
- IX. Discusión
- X. Conclusiones
- XI. Referencias

I.- RESUMEN

Objetivo: Conocer la prevalencia de los factores (serológicos y no serológicos) asociados a retrombosis en un grupo de pacientes con Síndrome de Antifosfolípidos primario (SAFp), quienes después de suspender la anticoagulación cursaron o no con un nuevo evento trombótico.

Métodos: Se revisaron los expedientes de 187 pacientes con SAFp del registro del Departamento de Reumatología del INCMNSZ. Se incluyeron solo aquellos pacientes con diagnóstico de SAFp según los criterios de Sidney que hubieran tenido por lo menos un evento trombótico. Se excluyeron pacientes con diagnóstico de trombofilia, SAFp sin evento trombótico y pacientes con LEG ó DNAdc positivo. A los pacientes se les dividió en 4 grupos. Grupo 1: pacientes quienes posterior a una trombosis se anticoagularon sin embargo suspenden la anticoagulación y en el seguimiento se retrombosan. Grupo 2: pacientes los cuales se anticoagularon, suspenden la anticoagulación y durante el seguimiento no se han retrombosado. Grupo 3: pacientes que después del primer evento trombótico se anticoagulan, no han suspendido la anticoagulación y no han vuelto a presentar nuevo evento trombótico. Grupo 4: pacientes que después del primer evento trombótico se anticoagularon, no han suspendido la anticoagulación y vuelven a presentar un nuevo evento trombótico. En todos los pacientes se evaluó la edad al momento de trombosis, tiempo de retrombosis, IMC, comorbilidades como HAS, DM2, dislipidemia, niveles de triglicéridos, colesterol HDL y LDL, antecedentes de tabaquismo, infección por VBC o VHB, infección intrahospitalaria o infección ambulatoria. Así mismo se registraron los factores protrombóticos como inmovilización, embarazo, uso de anticonceptivos, uso de reemplazo hormonal y periodo perioperatorio, así como el uso de prednisona, AAS e inmunosupresores y antipalúdicos. También se evaluó la positividad de AL, aCL IgG, IgM, a β 2GP1 IgG e IgM, así como la combinación de la positividad de los diferentes anticuerpos (doble y triple marcador), la persistencia de positividad y el título de cada anticuerpo. Utilizamos prueba de ANOVA, X^2 , y prueba t de Student. Se calculó la razón de momios para los diferentes anticuerpos presentes con IC al 95%.

Resultados: Noventa y cinco pacientes cumplieron los criterios de inclusión, de los cuales 70 pacientes fueron del género femenino (73.7%) con una edad promedio de 41.7 ± 14 años y con una mediana de seguimiento de 4.5 años (0.03-26). Los pacientes se dividieron en 4 grupos Grupo 1 n: 32, Grupo 2 n: 25, Grupo 3 n: 29 y Grupo 4 n: 10. Encontramos un menor tiempo de seguimiento al comparar el grupo 1 con el resto de los grupos ($p= 0.05$). No hubo diferencias entre la presencia de alguno de los factores no serológicos evaluados. Al comparar el grupo 1 vs el grupo 2 documentamos que la presencia de AL era mayor (67 vs. 31%) con una RM 4.5 (1.3-14.9 $p= 0.01$). Así mismo la prevalencia del triple marcador fue mayor en el grupo 1 vs el grupo 2 (57% vs. 27%) con una RM 6.6 (1.7-25.2 $p= 0.03$). Estos dos factores continuaron siendo asociados a retrombosis cuando se comparó al grupo 1+4 vs el grupo 2 (AL+ en 62% vs. 31%, RM 3.6 IC 95% 1.1-11.2, $p=0.03$ y el triple marcador serológico en 75% vs. 27%, RM de 8.0 IC 95% 2.14-29.8, $p= 0.04$). El grupo 3 tuvo una mayor prevalencia de aCL IgM (72.4% vs 41.7%) con RM 3.6 IC 95% 1.1-11.6, $p= 0.02$ que el grupo 2. Al comparar estos mismos grupos se encontró un mayor uso de AAS en el grupo 2 (62.4% vs 31% RM 0.27 IC 95% 0.08-0.84, $p= 0.02$).

Conclusiones: Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de nuevos eventos trombóticos son la presencia de AL y el triple marcador positivo tanto para pacientes con SAFp que suspenden la anticoagulación como para los que no la suspenden. No encontramos factores no serológicos asociados a retrombosis.

II.-INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Antifosfolípidos fue propuesto en 1983 por el Graham Hughes (1), al describir la asociación entre trombosis y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado (LEG). Posteriormente, entre los años 1983 y 1989, en la literatura mundial comenzaron a aparecer trabajos que relacionaban la aparición de fenómenos trombóticos arteriales y venosos, abortos recurrentes y trombocitopenia con la presencia de auto anticuerpos dirigidos contra fosfolípidos de carga negativa en las membranas celulares (2,3). Entre estos estudios, se encuentra el realizado por Alarcón-Segovia y cols. (3) en donde se reportaron 9 pacientes con manifestaciones clínicas asociadas a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos pero sin el diagnóstico de LEG ni ninguna otra enfermedad del tejido conectivo. Esta nueva entidad clínica fue llamada Síndrome de Antifosfolípidos Primario (2, 3,4).

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS Y EL RIESGO DE TROMBOSIS

El aumento en la prevalencia de los anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con trombosis es sugerente de una asociación entre estos anticuerpos y la presencia de trombosis, sin embargo se desconoce si la asociación de es tipo causal.

A este respecto, en un estudio prospectivo que incluyó a pacientes con anticuerpos antifosfolípidos sin diagnóstico de LEG, se encontró una fuerte asociación entre la presencia de anticoagulante lúpico (AL) y el desarrollo de TVP (RM 9.4 IC 95% 2.1-46.2) (5). Posteriormente el grupo del Dr. Prandoni (6) reportó esta misma asociación del AL y el desarrollo de TVP (RM 4.09 IC 95% 1.2-

94.2). Este grupo también encontró que la asociación para el desarrollo de trombosis es mayor para el AL que para los anticuerpos anticardiolipinas (aCLs). En un meta análisis realizado por el grupo de la Dra. Galli y cols. (7), se reportó una razón de momios para trombosis de 11.0 ante la presencia de AL y de 1.6 para los anticuerpos anticardiolipinas.

Por otra parte, Schulman y colaboradores (8) encontraron evidencia de la relación dosis-respuesta en los niveles de anticuerpos anticardiolipinas (aCL): a mayores títulos mayor riesgo de trombosis.

RIESGO DE RETROMBOSIS

El riesgo de trombosis recurrente entre los pacientes con anticuerpos antifosfolípidos se basa sobre todo en dos estudios retrospectivos. Kamashta y colaboradores(9) al estudiar a un grupo de pacientes con SAF tanto primario como secundario reportaron eventos tromboembólicos recurrentes en el 69% de los pacientes, y que estos eventos eran más frecuentes dentro de los primeros 6 meses de haber suspendido el tratamiento anticoagulante. Estos autores encontraron una incidencia de 1.3 nuevos eventos de retrombosis por año en los pacientes que suspendieron la anticoagulación. Hallazgos similares fueron reportados por el grupo de Rosove y colaboradores (10) en un grupo de pacientes con SAF primario.

En forma prospectiva Turiel y colaboradores (11) siguieron a una cohorte de 56 pacientes con SAF primario durante 5 años, encontrando que los factores independientes para desarrollar nuevos eventos trombóticos eran la presencia de

aCL IgG ≥ 40 U y los eventos trombóticos previos. De igual manera Schulman y colaboradores (8) estudiaron de manera prospectiva 412 pacientes, los cuales fueron anticoagulados posterior al primer evento trombótico y seguidos durante 4 años. El riesgo de recurrencia al final del seguimiento fue de 29% en los pacientes con aCL + y del 14% en los pacientes con aCL negativos (RR 2.1 IC 95% 1.3-3.3). En estos pacientes también se determinó la presencia de anticuerpos aCL IgG seis meses después del evento trombótico y se encontró que 15% de ellos los anticuerpos persistían positivos.

SINDROME DE ANTIFOSFOLIPIDOS PRIMARIO Y SU TRATAMIENTO

La duración óptima de la anticoagulación para prevenir la trombosis recurrente en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos se desconoce. El riesgo de recurrencia como se mencionó previamente es mayor en los primeros 6 meses posterior a suspender la anticoagulación, pero aun así se desconoce si el riesgo absoluto de recurrencia disminuye con un aumento en la duración de la anticoagulación. (12, 13,14).

Se sabe que la anticoagulación de manera prolongada en pacientes con SAF primario con tromboembolismo recurrente reduce el riesgo de recurrencia (12, 15,16). En un meta análisis realizado por el grupo del Dr. Tepper y colaboradores (12) se corroboró este concepto. Sin embargo se encontró que el beneficio de la anticoagulación va en descenso conforme pasa el tiempo, ya que posterior a los primeros seis meses del evento la magnitud del riesgo tiende a descender.

Hasta el momento actual en el caso de los pacientes con SAF primario, la anticoagulación por tiempo prolongado es lo recomendado (15,17). Derksen y colaboradores (18) encontraron una probabilidad del 100% de estar libre de nuevos eventos trombóticos después de 8 años de seguimiento en aquellos pacientes con SAF primario que se encontraban anticoagulados a diferencia del 22% de pacientes que volvió a presentar un evento trombótico posterior a suspender la anticoagulación.

Por otra parte se sabe que el INR al que se debe mantener a estos pacientes alrededor de 2.5-3.0. Las bases para esta recomendación son el resultado en especial de dos estudios prospectivos aleatorizados. Uno de ellos (14) evaluó a pacientes con SAF primario quienes recibían tratamiento anticoagulante y fueron asignados a dos grupos uno con INR de 2.0 a 3.0 y otro grupo con INR de 3.0 a 4.0. De los 114 pacientes evaluados con un seguimiento de 2.7 años, se encontró recurrencia de eventos en el 10.7% de los pacientes asignados a anticoagulación alta y del 3.4% de los asignados a anticoagulación moderada (RR 3.1 IC 95% 0.6-15). Otro grupo de estudio (16) de igual manera encontró que la anticoagulación intensa no es superior a la moderada para prevenir los eventos trombóticos pero sí se asocia a mayor riesgo de sangrados.

Finalmente no debemos olvidar que el uso de la anticoagulación no es inocua ya que puede asociarse a complicaciones como sangrado, teratogenicidad y requiere de monitorización continua. Se sabe que el riesgo de sangrado grave en pacientes que reciben warfarina es del 3% y de estos casos el 20% llega a ser fatal (19, 20,21). Por cada punto de elevación del INR aumenta el riesgo de

sangrado mayor en 42% (22). Además de que no es infrecuente que los pacientes sometidos a anticoagulación tengan otras comorbilidades como hipertensión arterial sistémica (HAS), historia de enfermedad cerebro vascular (EVC), uso de otros medicamentos como aspirina o antiinflamatorios no esteroides, todo esto aumenta el riesgo de sangrado.

En este contexto, en el estudio realizado por Kamashta y colaboradores (9) se reportó que 29 pacientes de 104 que recibieron warfarina desarrollaron hemorragias y 7 de estos fueron graves. En su estudio Rosove y colaboradores (10) reportaron que 5 de los 55 pacientes que recibieron warfarina presentaron hemorragias graves (0.031 pacientes/año).

SAF PRIMARIO Y LA TEORIA DEL SEGUNDO HIT

A pesar de que la asociación de los anticuerpos antifosfolípidos y trombosis es bien aceptada (5, 7, 23,24), el hecho de que los anticuerpos antifosfolípidos provocan eventos trombóticos sólo en algunos pacientes permite sospechar la presencia de un segundo evento que desarrolla el efecto trombogénico. Shoenfeld y colaboradores (25) han propuesto la hipótesis de un "segundo Hit" para explicar esta observación clínica, así como que los eventos trombóticos ocurren sólo de manera ocasional a pesar de la presencia persistente de los anticuerpos antifosfolípidos en algunos pacientes. Por lo que los anticuerpos antifosfolípidos se postulan como el "primer Hit" al incrementan el riesgo trombofílico y el evento de trombosis toma lugar en la presencia de otras

condiciones aun no bien conocida. Así por ejemplo se ha propuesto que un proceso infeccioso asociado pudiera ser parte de este grupo de factores (26).

Existen pocos estudios que abordan este tema. Erkan y colaboradores (27) estudiaron en forma transversal a pacientes con LEG y SAF secundario, pacientes con SAF primario y un grupo de pacientes con LEG más anticuerpos antifosfolípidos positivos sin manifestaciones asociadas a SAF. El objetivo de dicho estudio fue la identificación de comorbilidades, que pudieran predisponer el desarrollo de trombosis o morbilidad durante el embarazo. Los autores encontraron que la presencia de hipertensión y el tabaquismo fueron los factores de riesgo independiente para trombosis arterial ($p= 0.01$ para cada una), así como la hipertrigliceridemia, que se asoció con trombosis venosa ($p= 0.001$). De manera más reciente (28) un estudio transversal en pacientes con SAF primario, pacientes con LEG + SAF secundario y pacientes con LEG con anticuerpos antifosfolípidos positivos sin la presencia de eventos trombóticos, encontró que la HAS era el factor de riesgo asociado a trombosis arterial (RM 2.45 IC 95% 0.98-6.09, $p=0.05$). Y que los factores de riesgo asociados a eventos trombóticos venosos fueron la hipertrigliceridemia (RM 6.38 IC 95% 2.05-19.8, $p= 0.001$), la trombofilia hereditaria (RM 7.34 IC 95% 1.54-34.9, $p= 0.012$) y la presencia de aCL IgG ≥ 40 (RM 2.77 IC 95% 1.07-7.17, $p= 0.035$).

Los hallazgos descritos previamente han hecho reconsiderar la duración del tratamiento anticoagulante. Es importante mencionar que los estudios clásicos

descritos previamente en relación al riesgo de trombosis no evaluaron la presencia de factores más allá que la presencia de anticuerpos antifosfolípidos.

Hasta el momento no hay suficiente información que establezca si es posible suspender la anticoagulación a aquellos pacientes con historia de un solo evento trombotico, desarrollado ante la presencia de otros factores protrombóticos reversibles (anticonceptivos orales, reemplazo hormonal, embarazo o en un período peri operatorio) u otras morbilidades. Tampoco se sabe si es posible suspender dicho tratamiento en pacientes quienes se encuentren libres de nuevos eventos tromboticos durante largo periodo de tiempo. Otro aspecto a tomar en cuenta es la persistencia de los anticuerpos a lo largo del tiempo y si esto pudiera influir en la decisión de suspender o no el tratamiento anticoagulante. A este respecto, se realizó un estudio (29) que incluyó a 10 pacientes con SAF primario que recibieron anticoagulación por un periodo mínimo de un año, posteriormente se suspendió la anticoagulación en aquellos pacientes que negativizaron los anticuerpos antifosfolípidos a lo largo del seguimiento en dos determinaciones diferentes (6 pacientes). Ningún de estos pacientes desarrolló nuevos eventos tromboticos.

III.- JUSTIFICACION

El tratamiento actual en los pacientes con SAF que han cursado con un evento de trombosis es el uso de anticoagulación indefinida. Este concepto se basa en el alto riesgo de retrombosis que han mostrado diversos estudios. Sin embargo es importante comentar que estos estudios no han analizado otros factores asociados a la trombosis de no ser los diversos anticuerpos antifosfolípidos. Es posible que otros factores protrombóticos reversibles asociados, como lo son las comorbilidades, infecciones, etc., influyan en este riesgo, originando que cada paciente tenga un riesgo diferente.

Existe controversia sobre la duración óptima de la anticoagulación o si la anticoagulación puede ser suspendida en ciertos pacientes con SAF primario.

Por otra parte sabemos que la anticoagulación no es un tratamiento libre de eventos secundarios. En la práctica clínica existen pacientes con SAF primario que han presentado un evento de trombosis y que suspendieron la anticoagulación por diferentes motivos y durante su seguimiento no han vuelto a presentar un nuevo evento trombótico.

Ante esta falta de conocimiento referente a los factores asociados a retrombosis (independientes del tipo de anticuerpo antifosfolípido) en pacientes con SAF primario decidimos estudiarlos en nuestra cohorte de pacientes.

IV.- OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Conocer la prevalencia de factores (serológicos y no serológicos) asociados a trombosis en un grupo de pacientes con SAF primario, quienes después de suspender la anticoagulación cursaron o no con un nuevo evento trombotico.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Conocer la prevalencia de condiciones protrombóticas reversibles, comorbilidades, infecciones y otros factores que pudieran presentarse al momento de un evento de retrombosis o a la fecha de última cita en el caso de estar libre de ésta, en pacientes con SAF primario quienes después de un primer evento trombotico suspendieron la anticoagulación.
- Conocer la prevalencia de condiciones protrombóticas reversibles, comorbilidades, infecciones y otros factores que pudieran presentarse al momento de un evento de retrombosis o a la fecha de última cita en el caso de estar libre de ésta, en un grupo de pacientes con SAF primario quienes después de un primer evento trombotico continúan anticoagulados.
- Determinar y comparar la frecuencia y títulos de cada anticuerpo antifosfolípido en forma individual y sus combinaciones (doble y triple marcador) en pacientes con SAF primario.

- Determinar la frecuencia de la persistencia de positividad de los anticuerpos antifosfolípidos en nuestra población de estudio.

V.- HIPOTESIS

HO= Los pacientes con SAF primario quienes después de un evento trombótico suspenden anticoagulación y en el seguimiento presentan nuevo evento de trombosis, no tendrán mayor frecuencia de otros factores asociados a trombosis.

H1= Los pacientes con SAF primario quienes después de un evento trombótico suspenden anticoagulación y en el seguimiento presentan nuevo evento de trombosis, sí tendrán mayor frecuencia de otros factores asociados a trombosis.

VI.- MATERIAL Y METODOS

El estudio se realizó en del Departamento de Inmunología y Reumatología del Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán. Inicialmente del registro departamental de pacientes se revisaron 187 pacientes los cuales contaban con el diagnóstico de SAF primario según los criterios de Sidney (30). Para el presente trabajo se eligieron pacientes de acuerdo los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión

1.- Pacientes con diagnóstico de SAF primario que han tenido por lo menos un evento trombótico.

Criterios de exclusión

1.- Pacientes con otra trombofilia diagnosticada previamente

2.- Pacientes con diagnóstico de SAF primario pero que nunca han cursado con un evento trombótico.

3.- Pacientes con LEG o anti-DNA (+).

Definiciones operacionales

- SAF primario trombótico: paciente que presenta por lo menos un evento de trombosis más uno de los criterios de laboratorio establecidos según los criterios de Sidney (30).
- Trombosis: oclusión vascular a cualquier nivel por un estudio de gabinete o estudio de patología, y esta puede ser tanto a nivel venoso como arterial.
- Persistencia positividad para cada anticuerpo antifosfolípido en el seguimiento: Positividad del anticuerpo en el 75% de las determinaciones realizadas a cada paciente (mínimo 3 de 4 determinaciones).
- Factor de Corrección: Decidimos utilizar este factor, dado que el punto de corte de los anticuerpos antifosfolípidos han cambiado en nuestro departamento en el transcurso de los años. Se definió como el resultado de

dividir el límite superior del valor de laboratorio en ese año entre la determinación obtenida del paciente.

- Doble marcador serológico: La combinación de 2 anticuerpos antifosfolípidos (AL+ aCL cualquier isotipo ó AL+ anti β 2-glicoproteína cualquier isotipo ó aCL+ anti β 2-glicoproteína cualquier isotipo).
- Triple marcador serológico: La combinación de 3 anticuerpos antifosfolípidos (AL+ aCL cualquier isotipo + anti β 2-glicoproteína 1 cualquier isotipo).

Los pacientes incluidos en el estudio fueron clasificados en cuatro grupos:

- Grupo 1: Pacientes con SAF primario que suspendieron la anticoagulación y que volvieron a presentar un evento trombótico.
- Grupo 2: Pacientes con SAF primario que suspenden la anticoagulación y durante el seguimiento no volvieron a presentar otro evento trombótico.
- Grupo 3: Pacientes con SAF primario que posterior al primer evento trombótico estuvieron anticoagulados y nunca han suspendido la anticoagulación y no han vuelto a presentar un nuevo evento trombótico.
- Grupo 4: Pacientes con SAF primario anticoagulados posterior al evento trombótico y bajo la anticoagulación vuelven a presentar un nuevo evento trombótico.

Variables a medir

- Generales: Género, edad al momento de trombosis, tiempo de retrombosis, talla, peso e IMC.
- Serológicos: Positividad de los anticuerpos antifosfolípidos del tipo aCL IgG, aCL IgM, a β 2GP1 IgG, IgM, AL. Así como la combinación de la positividad para los diferentes anticuerpos (doble y triple marcador) y la persistencia de positividad para cada anticuerpo.
- Uso de fármacos: Acido Acetilsalicílico (AAS), prednisona, inmunosupresión.
- Factores protrombóticos reversibles: embarazo, uso de anticonceptivos orales o uso de reemplazo hormonal, inmovilización prolongada (más de 1 mes), periodo perioperatorio
- Comorbilidades: Hipertensión Arterial Sistémica (HAS), DM2 que requiriera tratamiento y dislipidemia que requiriera tratamiento, así como los niveles de triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL y colesterol LDL.
- Tabaquismo, traumatismos, neoplasias, infección por virus de Hepatitis B o C (VHB, VHC), infección ambulatoria que haya requerido antibiótico y se contara con cultivo positivo o infección intrahospitalaria que se contara con cultivo positivo.

VII.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Utilizamos estadística descriptiva paramétrica y no paramétrica de acuerdo a la distribución de las variables. Para realizar la comparación entre todos los grupos se utilizó prueba de ANOVA y prueba de Kruskal-Wallis de acuerdo al tipo de variable. Para la comparación entre 2 grupos se utilizó prueba de X cuadrada o prueba T de student según correspondiera. Consideramos significativa una $p \leq 0.05$ a dos colas. Se utilizó el programa SPSS versión 17.

VIII.- RESULTADOS

De los 187 pacientes inicialmente obtenidos del registro departamental, 92 pacientes fueron excluidos, ya que 37 correspondieron a pacientes de SAF con eventos ginecoobstétricos y 55 pacientes con manifestaciones hematológicas puras. Por lo que nuestra población de estudio quedó conformada por 95 pacientes, de la cual el 73.7% (n=70) correspondieron al género femenino, con una edad promedio de 41.7 ± 14 años y con una mediana de seguimiento de 4.5 años (0.03-26). El grupo 1 quedó conformado por 32 pacientes, el grupo 2 por 24 pacientes, el grupo 3 por 29 pacientes y el grupo 4 por 10 pacientes. En la Tabla 1 se observa la distribución por género y edad de los grupos de estudio, dichas variables no fueron diferentes entre ellos. Sin embargo el seguimiento de los pacientes en el grupo 1 fue menor al compararlo con el resto de la población, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Por otra parte el 47.4% de la población utilizaba aspirina, el 7.4% prednisona, el 4.2% inmunosupresión y el 1.1% antipalúdicos ya sea al momento del nuevo evento trombótico o en la fecha de última cita.

TABLA 1 Características Generales

VARIABLE	Grupo 1 n= 32	Grupo 2 n= 24	Grupo 3 n=29	Grupo 4 n=10	P
Mujeres (%)	20 (62.5%)	22 (91.7%)	21 (72.4%)	7 (70%)	0.10
Edad	37.6±14	46.8 ± 13.1	42.4 ± 14.9	38 ± 17.5	0.11
Seguimiento	2.8 (.42-21.3)	5.9 (1.29-26.2)	5.1 (.95-13.1)	4.4 (.03-11.4)	0.05
AAS +	16 (50%)	15 (62.4%)	9 (31%)	5 (50%)	0.14
Antipalúdico +	1 (3.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.57
Inmunosupresión +	1 (3.1%)	1 (4.2%)	1 (3.4%)	1 (10%)	0.80
PDN +	4 (12.5%)	1 (4.2%)	2 (6.9%)	0 (0%)	0.4

En forma global, la frecuencia de eventos trombóticos fue de tipo arterial en 32 pacientes (33.6%) y de tipo venoso en 63 pacientes (66.3%). La distribución de acuerdo al tipo de trombosis por grupo se encuentra en la Tabla 2. En dicha tabla también se muestra la distribución del tipo de retrombosis en el grupo 1 y 4, así como el tiempo al que se presentó este evento. Cabe mencionar que el grupo 1 tuvo un menor tiempo de retrombosis (2.8 años) que el grupo 4 (4.4 años), sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Por otra parte, el nivel de INR (Tabla 2) al momento de la retrombosis no mostró diferencias significativas entre los grupos de pacientes retrombosados (grupo 1 y 4), pero en el caso del grupo 4 se observó que el promedio del INR se encontraba por debajo de lo sugerido para la anticoagulación en SAF primario.

TABLA 2 Características de trombosis y retrombosis.

VARIABLE	Grupo 1 n= 32	Grupo 2 n= 24	Grupo 3 n=29	Grupo 4 n=10	P
Tipo trombo Arterial Venoso	10 (31.3%) 22(68.7%)	11(45.8%) 13(54.1%)	10(34.4%) 19(79.1%)	1(10%) 9(90%)	0.2
Retrombo Arterial Venoso	17(53.1%) 15(46.8%)	No aplica	No aplica	4(40%) 6(60%)	0.4
Tiempo retrombosis	2.8 años (0.4-21)	No aplica	No aplica	4.4 años (0.03- 11.9)	0.9
INR de los anticoagulados	No aplica	No aplica	2.7±1	2.3±1	0.2

Al evaluar el perfil serológico encontramos que el anticuerpo antifosfolípido con mayor positividad fue la aCL IgM, presente en 83 pacientes (87.4%), seguida por la anti-β2GP1 IgG en 71 pacientes (78%), anti-β2GP1 IgM en 57/81 pacientes (70.4%), aCL IgG en 55 pacientes (57.9%) y finalmente el anticoagulante lúpico en 40/80 pacientes (50%). No hubo diferencias entre la distribución de los anticuerpos antifosfolípidos por grupos, con excepción del anticoagulante lúpico donde hubo una tendencia a estar disminuido en el grupo 2 (Tabla 3).

TABLA 3 Prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos.

VARIABLE	Grupo 1 n= 32	Grupo 2 n= 24	Grupo 3 n=29	Grupo 4 n=10	P
Acl IgG +	18 (56.3%)	10 (41.7%)	21 (72.4%)	6 (60%)	0.16
Acl IgM +	29 (90.6%)	20 (83.3%)	27 (93.1%)	7 (70%)	0.23
Aβ2GP1 IgG +	22 (73.3%)	19 (79.2%)	22 (81.5%)	8 (80%)	0.89
Aβ2GP1 IgM +	16/28 (57.1%)	16/22 (72.7%)	19/23 (82.6%)	6/8 (75%)	0.24
AL	19/28 (67.9%)	7/22 (31.8%)	11/23 (47.8%)	3/7 (42.9%)	0.08

Al analizar la persistencia positiva de los anticuerpos, encontramos que el anticuerpo antifosfolípido que durante el seguimiento persistió positivo en mayor porcentaje fue la aCL IgM (72%, 67/92 pacientes), seguida de la anti-β2GP1 IgG (46%, 36/78 pacientes), la anti-β2GP1 IgM (50%, 30/59 pacientes) y finalmente la aCL isotipo IgG (36%, 34/93 pacientes). La Tabla 4 muestra la distribución de esta variable por grupo y que no documentamos diferencias entre los grupos.

TABLA 4 Persistencia de anticuerpos antifosfolípidos.

VARIABLE Persistente positivo	Grupo 1 n= 32	Grupo 2 n= 24	Grupo 3 n=29	Grupo 4 n=10	P
aCL IgG	13/31 (41%)	5/23 (44%)	13/29 (44%)	3/10 (30%)	0.5
aCL IgM	18/30 (60%)	18/23 (78%)	25/29 (86%)	6/10 (60%)	0.1
a β 2GP1 IgG	13/25 (52%)	9/21 (42%)	12/23 (52%)	2/9 (22%)	0.6
A β 2GP1 IgM	7/19 (36%)	8/17 (47%)	10/19 (52%)	2/4 (50%)	0.2

Cuando analizamos la corrección del título de los anticuerpos durante el seguimiento, encontramos que el anticuerpo aCL IgM se encontraba 2.6 veces por arriba de su valor de referencia (0.1-29), anti- β 2GP1 IgG 2.0 veces por arriba de su valor (0.1-1464), anti- β 2GP1 IgM 1.5 veces por arriba de su valor (0.2-62) y por último la aCL IgG 1.1 veces por arriba de su valor (0.03-60). Estos resultados nos mostraron diferencias significativas al evaluarlos de manera global (Tabla 5).

TABLA 5 Corrección de títulos de anticuerpos antifosfolípidos.

VARIABLE Corrección Titulo	Grupo 1 n= 32	Grupo 2 n= 24	Grupo 3 n=29	Grupo 4 n=10	P
aCL IgG	0.9 (0.2-35)	0.5 (0.2-29)	3.5 (0.03-60)	1.2 (0.4-7.5)	0.2
aCL IgM	2.0 (0.1-13)	2.4 (0.3-19)	3.7 (0.6-29)	2.9 (0.7-6.8)	0.5
aβ2GP1 IgG	2.2 (0.1- 1464)	1.9 (0.1-231)	3.5 (0.1- 1130)	1.5 (0.4-60)	0.8
Aβ2GP1 IgM	1.3 (0.2-7.5)	1.4 (0.2-62)	1.6 (0.4-16)	2.2 (0.3-3.8)	0.4

Un dato interesante que encontramos al analizar los anticuerpos antifosfolípidos fue la presencia de doble o triple marcador serológico. Nosotros encontramos que en la población estudiada el 94% (88/93) de los pacientes fue doble positivo y el 44% (34/77 pacientes) fueron triple positivos. Aunque al comparar estos datos no se encontraron diferencias significativas entre todos los grupos, el grupo 2 presentó un menor porcentaje de triple positividad que el resto de los grupos (Tabla 6).

Tabla 6 combinación de anticuerpos antifosfolípidos.

VARIABLE	TOTAL n=95	Grupo 1 n= 32	Grupo 2 N= 24	Grupo 3 n=29	Grupo 4 n=10	P
DOBLE POSITIVO	88/93 (94%)	29/31 (93%)	21/24 (89%)	28/28 (100%)	10 (100%)	0.2
TRIPLE POSITIVO	34/77 (44%)	15/26 (57%)	6/22 (27%)	10/22 (45%)	3/7 (42%)	0.2

En cuanto al análisis de los factores no serológicos asociados en el momento de la retrombosis o a la fecha de última cita en caso de estar libre de ésta, encontramos la siguiente distribución en la población estudiada. HAS en el 28.4%, dislipidemia en el 15.8%, DM2 en el 8.4%, neoplasias en el 2.1%, hepatitis C en el 1.1%, infecciones hospitalarias en el 8.4%, infecciones ambulatorias en el 6.3%, tabaquismo en el 15.5% inmovilización prolongada en el 6.3% y trauma en el 1.1%. En ninguno de nuestros pacientes se documentó la presencia de embarazo, síndrome nefrótico, uso de anticonceptivos orales o reemplazo hormonal durante el seguimiento. La distribución de dichos factores por grupos se observa en la Tabla 7. Ninguna de las variables fue estadísticamente significativa entre los grupos de estudio.

De manera general nuestros pacientes presentan sobrepeso, ya que el IMC promedio fue de 27.8 ± 4.1 , y sus niveles de triglicéridos 147 ± 80 mg/dl, HDL 40.3 ± 11 mg/dl y LDL de 108 ± 38 mg/dl.

TABLA 7 Factores no serológicos.

VARIABLE	TOTAL n=95	Grupo 1 n=32	Grupo 2 n= 24	Grupo 3 n= 29	Grupo 4 n=10	P
DM 2 +	8 (8.4%)	3 (9.4%)	2 (8.3%)	2 (6.9%)	1 (10%)	0.98
Dislipidemia +	15 (15.8%)	3 (9.4%)	4 (16.7%)	7 (24.1%)	1 (10%)	0.42
Anticoncepción +	0	0	0	0	0	
Embarazo -	0	0	0	0	0	
HAS +	27 (28.4%)	10 (31.1%)	8 (33.3%)	6 (20.7%)	3 (30%)	0.73
SX Nefrótico -	0	0	0	0	0	
Hepatitis +	1 (1.1%)	0 (0%)	1 (4.2%)	1 (3.4%)	0 (0%)	0.51
Neoplasias +	2 (2.1%)	1 (3.1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	0.22
Tabaquismo	15(15.5%)	7 (21.9%)	2 (8.3%)	4 (13.8%)	2 (20%)	0.5
Reemplazo hormonal	0	0	0	0	0	
Inmovilización	6 (6.3%)	1 (3.1%)	2 (8.3%)	1 (3.4%)	2(20%)	0.4
Trauma	1 (1.1%)	0	1(4.2%)	0	0	0.3
Infección hospitalización	8 (8.4%)	3(9.4%)	0	3(10.3%)	2(20%)	0.4
Infección Ambulatoria	6 (6.3%)	2 (6.3%)	0 (0%)	2 (6.9%)	2 (20%)	0.18
IMC	27.8±4.1	27.1±4.8	27.7±4	26.8±3.4	25.5±5.9	0.4
TGL	147±80	152.1±72	150±118	185±115	136±33	0.5
HDL	40.3±11	38.3±76	45.7±12	37±9.6	39±18	0.1
LDL	108±38	104.6±37	112.9±43	111±37	99.6±36	0.8

Análisis entre grupos

Si bien no encontramos diferencias al analizar todos los grupos de estudio a la vez, decidimos realizar comparaciones entre 2 grupos o realizando combinaciones de grupos.

Al comparar el grupo 1 vs el grupo 2, que son grupos que ambos han suspendido la anticoagulación pero uno se retrombosa y el otro no se retrombosa, no encontramos diferencias en la presencia de factores no serológicos. No obstante,

la presencia de anticoagulante lúpico fue menor el grupo 2 vs. el 1 (31% y 67%, respectivamente), con una RM 4.5 (1.3-14.9). El otro factor asociado fue la presencia del triple marcador positivo, siendo ésta mayor en el grupo 1 que en el grupo 2 (57% vs. 27%, respectivamente) con una RM 6.6 (1.7-25.2) (Tabla 8)

Ambos factores (AL y triple marcaje serológico) permanecieron asociados a retrombosis cuando se analizó su presencia al comparar el grupo 1 + grupo 4 (ambos grupos que se retrombosan independientemente del tratamiento) vs. el grupo 2 (no se retrombosa aunque no está anticoagulado). El AL fue positivo en 62% del grupo 1+4 vs. 31% del grupo 2 con una RM 3.6 (1.1-11.2) y el triple marcador serológico fue positivo en 75% vs. 27%, respectivamente con una RM de 8.0 (2.14-29.8) (Tabla8).

Tabla 8 Análisis por subgrupos.

Grupos	AL	RM (IC 95%)	p	Triple marcador	RM (IC 95%)	p
1 vs. 2	19/28 (67%) vs. 7/22 (31%)	4.5 (1.3-14.9)	0.01	15/26 (57%) vs. 6/22 (27%)	6.6 (1.7-25.2)	0.03
2 vs. 1+4	7 /22 (31%) vs. 22 (62%)	3.6 (1.1-11.2)	0.03	18/24 (75%) vs. 6/22 (27%)	8.0 (2.14-29.8)	0.04

Al comparar los grupos que hasta el momento actual no han vuelto a presentar un evento de retrombosis (grupo 3 vs. grupo 2) encontramos que en los pacientes del grupo 3 hubo una mayor prevalencia de anticuerpos aCL IgM (72.4% vs. 41.7%) con una RM 3.6 (1.1-11.6), $p= 0.02$ Por otra parte, el grupo 2 tuvo un mayor uso de aspirina (62.4% vs. 31%, RM 0.27 (0.08-0.84), $p= 0.02$

Finalmente cuando se comparó al grupo 3 vs. el grupo 4, encontramos que el grupo 3 tuvo mayor frecuencia de positividad para aCL IgM (93% vs. 70%, RM 0.17 (0.01-0.24), $p= 0.06$).

En ninguna de las comparaciones por grupos descritas previamente se encontró algún factor no serológico asociado a la presencia de retrombosis.

IX.- DISCUSIÓN

Desde las primeras descripciones del SAF primario, la presencia de trombosis ha sido parte de esta entidad. (31), siendo los eventos tromboticos más frecuentes los de tipo venoso (trombosis venosas profundas y tromboembolia pulmonar). Posteriormente le siguen las trombosis arteriales principalmente los eventos vasculares cerebrales incluyendo los vasculares transitorios (32). La asociación de trombosis y la presencia anticuerpos antifosfolípidos es ampliamente reconocida. Así por ejemplo, en un estudio (33) prospectivo de 360 pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos, se encontró una incidencia de trombosis de 2.5% pacientes-año. En este estudio, los factores asociados al desarrollo de eventos tromboticos fueron la presencia de eventos tromboticos previos (RR 4.9 IC 95% 1.76-13.7 $p= 0.005$) y la presencia de aCL IgG ≥ 40 U (RR 3.66 IC 95% 1.24-10.8 $p \leq 0.01$). Sin embargo en la literatura, el factor serológico más frecuentemente asociado a trombosis es la presencia de anticoagulante lúpico positivo (5, 32).

Recientemente se ha postulado que no solo la presencia del anticuerpo antifosfolípido sea necesaria para que se presente el evento trombotico. El estudio de otros factores no serológicos asociados a trombosis y retrombosis en este grupo de pacientes ha sido abordado en forma escasa (27,28). Por lo que el presente trabajo tuvo como objetivo evaluar los factores serológicos y no serológicos asociados a retrombosis en una cohorte retrospectiva de pacientes con SAF primario.

En cuanto a la presencia de factores no serológicos, éstos no fueron diferentes al compararlos en nuestros grupos de pacientes. Este hallazgo fue similar al reportado en un estudio previo (33). En forma contraria, un estudio (27) transversal que evaluó a pacientes con SAF primario encontró que la presencia de HAS y tabaquismo se asociaba al desarrollo de eventos arteriales; así como el tener más de un factor de riesgo. Otros autores (28) encontraron que el desarrollo de eventos venosos se asociaba a la presencia de hipertrigliceridemia, trombofilia y aCL IgG. En nuestro caso, consideramos que no fue posible detectar ningún factor no serológico asociado a trombosis, ya que la prevalencia de varios de ellos fue baja en nuestra población de estudio y/o que la muestra de pacientes estudiados fue insuficiente.

Por otra parte, el uso de medicamentos diferentes a la anticoagulación en los pacientes con SAF ha sido también poco evaluado. En un estudio retrospectivo (33) se reportó que el uso de AAS en SAF primario y secundario protegía para el desarrollo de nuevos eventos trombóticos (RM 0.43 IC 95% 0.13-1.37 $p= 0.15$). Sin embargo se sabe que su uso (9, 10,37) no ha demostrado ser superior al uso de anticoagulación. En nuestro estudio, los pacientes del grupo 2 presentaron un mayor uso de aspirina que los del grupo 3, sin embargo esta diferencia más bien corresponde a un sesgo de indicación.

También se ha descrito (33) que el uso de PDN puede aumentar el desarrollo de nuevos eventos trombóticos (RR 2.2 IC 95% 0.94-5.13) en pacientes con LEG, aunque otros estudios no lo han corroborado (27, 34). De manera reciente se

publicó (27) que el uso de hidroxiclороquina y prednisona son factores protectores para el desarrollo de nuevos eventos trombóticos en pacientes con SAF. Nosotros no identificamos que el uso de ninguno de los fármacos evaluados fuera diferente entre los grupos de pacientes; sin embargo hay que mencionar que no consideramos el uso de otro tipo de fármacos diferentes a los utilizados como parte del tratamiento del SAF, como el uso de antihipertensivos, etc., además de que el diseño de nuestro estudio no permite evaluarlo.

Al analizar el tiempo de presentación de los eventos de retrombosis observamos que las retrombosis en los pacientes anticoagulados se presentaron más tardíamente que en aquellos pacientes que se trombosaron sin recibir anticoagulantes, hallazgo similar a lo reportado en la literatura (9, 8, 19).

En cuanto a la presencia de factores serológicos, como se comentó previamente, el AL positivo es el factor predictivo más importante para trombosis. Diversos estudios tanto retrospectivos como prospectivos (5, 36, 37, 38) han mostrado RM o RR alrededor de 5.71 a 9.4. En el presente trabajo corroboramos estos hallazgos. El anticoagulante lúpico positivo fue el factor serológico más frecuente en los grupos que presentaron retrombosis independientemente de estar recibiendo o no recibir anticoagulación.

También encontramos que la presencia del triple marcador serológico positivo fue mayor en el grupo de pacientes que presentaron retrombosis con o sin anticoagulación. A este respecto, previamente un estudio (23) evaluó el curso clínico de pacientes con SAF de alto riesgo, definido como aquel paciente con

positividad para los tres tipos de anticuerpos antifosfolípidos (anticardiolipinas, anti- β 2glicoproteína y anticoagulante lúpico). Se encontró que el desarrollo de nuevos eventos trombóticos fue de 12.2% (IC 95% 9.6-14.8) después del primer año de seguimiento y de 44.2% (IC95% 38.6-49.8) después de 10 años, siendo significativamente mayor en aquellos pacientes que suspendieron la anticoagulación.

También evaluamos los títulos de los anticuerpos anticardiolipinas (por medio del factor de corrección) y la persistencia de positividad dentro del seguimiento (60% continuaban con anticuerpos) para determinar si se asociaban a los eventos de retrombosis, sin embargo no encontramos diferencias en estas variables entre los grupos de estudio. A este respecto se ha hipotetizado que si los anticuerpos se negativizaran se podría suspender la anticoagulación (29), no obstante no hay información sólida al respecto.

Finalmente, nuestro estudio sugiere que el AL, quizá con especificidad de anti- β 2GP-I, difiere en su capacidad trombogénica: "AL protrombótico y no protrombótico". En relación a este concepto (39), se ha reportado una RM de de 42.3 (IC 95% 9.9-194.3) para el desarrollo de complicaciones tromboembólicas ante la presencia de AL dependiente de anti β 2GP1; sugiriendo que la actividad del AL dependiente de AB2GP1 es el responsable del desarrollo de eventos trombóticos.

El presente trabajo cuenta con la limitación de tratarse de un estudio de tipo retrospectivo, lo cual conlleva a sesgos como la pérdida de información. Otro

punto a destacar es el momento de la medición del AL, el cual pudo haber sido cuando el paciente ya se encontraba recibiendo anticoagulación, lo cual nos llevaría a falsos positivos. Sin embargo cabe mencionar que nuestros resultados son similares a los reportados previamente. Por otra parte es posible que el número de pacientes incluidos no fue suficiente para detectar diferencias entre los grupos en los factores no serológicos, sin embargo es difícil reunir grandes cohortes de pacientes con SAF primario. Finalmente hay que destacar que la mayoría de nuestros pacientes utilizan como anticoagulación la acenocumarina mientras que la experiencia mundial se basa en el uso de warfarina, por lo que los resultados pudieran no ser comparables.

X.- CONCLUSIONES

- La presencia de AL es el factor de riesgo más frecuente para el desarrollo de retrombosis, tanto en pacientes que ya no recibían anticoagulación como en los que se encontraban anticoagulados.
- Asimismo, la combinación de los 3 marcadores de antifosfolípidos en un mismo paciente fue mayor en los grupos de retrombosis.
- Ni la persistencia de positividad del anticuerpo ni los títulos para cada uno de los anticuerpos estudiados fue diferente entre los grupos de estudio.
- No fue posible identificar ningún otro factor no serológico asociado al riesgo de retrombosis.
 - ❖ Esto puede deberse a la baja prevalencia de algunos de ellos lo que hace difícil su estudio.
 - ❖ Error tipo beta.
- Los eventos de retrombosis en los pacientes anticoagulados se presentaron más tardíamente que en aquellos pacientes que se trombosaron sin recibir anticoagulantes, aunque esto no fue estadísticamente significativo.
- Nuestro estudio sugiere que el AL, quizá con especificidad de anti- β 2GP-I, difiere en su capacidad trombogénica. "AL protrombótico y no protrombótico".

XI. - BIBLIOGRAFIA

1. Hughes GRV. "Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant". *BMJ* 1983, 287; 1088-9.
2. Hughes GRV, Harris EN, Gharavi AE. "The anticardiolipin syndrome". *J Rheumatol.* 1986; 13: 486-9.
3. Alarcón-Segovia D, Sánchez-Guerrero J. Primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 1989; 16: 482-8.
4. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derksen RHWM, Machin S, Barquinero J. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine.* 1989; 68: 366-74.
5. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, Donovan D, Moffatt K, Johnston M, Stevens P, Hirsh J. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood.* 1995; 86: 3685-91.
6. Simoni P, Prandoni P, Zanon E. Deep venous thrombosis and lupus anticoagulant. A case control study. *Thromb Haemost.* 1996; 76 (2): 187-189.
7. Galli M, Luciani D, Bertoni G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood.* 2003; 101 (5): 1827-32.

8. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. *Am J Med.* 1998; 104 (4): 332-38.
9. Khamashta M, Cuadrado MJ, Mujic F, Tabub N, Hunt B, Hughes G. The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med.* 1995; 332 (15): 993-97.
10. Rosove M, Petronella MC, Brewer RN. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med.* 1992; 117 (4): 303-8.
11. Turiel M, Sarzi-Puttini P, Peretti R, Rossi E, Atzeni F, Parson W, Doria A. Thrombotic risk factors in primary antiphospholipid syndrome: a 5-year prospective study. *Stroke.* 2005; 36 (7): 1490-4.
12. Ost D, Tepper J, Mihara H, Lander O, Heinzer R, Fein A. Duration of anticoagulation following venous thromboembolism: a meta-analysis. *JAMA.* 2005; 294 (6): 706-15.
13. Pinede L, Duhaut P, Cucherat M, Ninet J, Pasquier J, Boissel JP. Comparison of long versus short duration of anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Intern Med.* 2000; 247(5): 553-62.
14. Crowther M, Ginsberg J, Julian J, Math M, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, Laskin C, Fortin P, Anderson D, Kearon C, Clarke A, Geerts W, Forgie M, Green D, Yacura W, Wilson S, Gent M, Kovacs M. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients

- with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med.* 2003; 349(12): 1133-8.
15. Crowther MA, Wisloff F. Evidence based treatment of the antiphospholipid syndrome. II. Optimal anticoagulant therapy for thrombosis. *Thromb Res.* 2005; 115 (1-2) 3-8.
16. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, Schinco P, Wisloff F, Musial J, Baudo F, Berrettini M, Testa S, D Angelo A, Tognoni G, Barbui T. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost.* 2005; 3(5): 848-53.
17. Meroni PL, Moia M, Derksen RH, Tincani A, McIntyre JA, Arnout JM, Koike T, Piette JC, Khamashta MA, Shoenfeld Y. Venous thromboembolism in the antiphospholipid syndrome: management guidelines for secondary prophylaxis. *Lupus.* 2003; 12 (7): 504-7.
18. Derksen RH, de Groot PG, Kater L, Nieuwenhuis HK. Patients with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long term anticoagulant treatment. *Ann Rheum Dis.* 1993; 52 (9): 689-92.
19. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson D, Turpie A, Green D, Ginsberg J, Wells P, MacKinnon B, Julian J, Math M. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 1999; 340(12): 901-7.

20. Erkan D, Ortel TL, Lockshin M. Warfarin in antiphospholipid syndrome--Time to explore new horizons. *J Rheumatol.* 2005; 32 (2): 208-12.
21. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D Angelo A, Pengo V, Erba N, Moia M, Ciavarella N, Devoto G, Berrettini M, Musolesi S. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet.* 1996, 348; 423-8.
22. Van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briët E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med.* 1993, 153 (13): 1557-62.
23. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gresele P, Barcellona D, Erba N, Testa S, Marongiu F, Bison E, Denas G, Banzato A, Padayattil S, Iliceto S. Clinical course of high risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2010; 8 (10): 237-42.
24. Lim W, Crowther M. Antiphospholipid antibodies: a critical review of the literature. *Curr Opin Haematol.* 2007; 14: 494-9.
25. Shoenfeld Y, Meroni PL, Cervera R. Antiphospholipid syndrome dilemmas still to be solved: 2008 status. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67 (4): 438-42.
26. Blank M, Krause I, Fridkin M, Keller N, Kopolovic J, Goldberg I, Tobar A, Shoenfeld Y. Bacterial induction of autoantibodies to β 2-glycoprotein-I of antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest.* 2002; 109 (2): 797-804.
27. Erkan D, Yacizi y, Peterson MG, Sammaritano L, Lockshin MD. A cross sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2002; 41(8): 924-9.

28. Danowski A, de Azevedo MN, de Souza Papi JA, Petri M. Determinants of risk for venous and arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome and in antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2009; 36 (6): 1195-9.
29. Criado-García J, Fernández-Puebla R, López-Jiménez L, Velasco F, Santamaría M, Blanco-Molina A. Retirada de la anticoagulación en el síndrome antifosfolípido primario cuando se negativizan los anticuerpos anticardiolipina. *Rev Clin Esp.* 2008; 208 (3): 135-37.
30. Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2006; 4(2): 295-306.
31. Gómez-Puerta JA, Martín H, Amigo MC, Aguirre M, Camps M, Cuadrado MJ, Hughes GRV, Khamashta M. Long Term follow up in 128 patients with primary antiphospholipid syndrome: do they develop lupus?. *Medicine (Baltimore).* 2005; 84 (4): 225-30.
32. Derksen RHWM, Groot PG. Towards evidence-based treatment of thrombotic antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2010; 19 (4): 470-4.
33. Krnic-Barrie S, Riester C, Looney S, Pierangeli S, Harris N. A retrospective review of 61 patients with antiphospholipid syndrome. Analysis of factors influencing recurrent thrombosis. *Arch Intern Med.* 1997; 157 (18): 2101-8

34. Babikian VL, Levine SR. Therapeutic considerations for stroke patients with antiphospholipid antibodies. *Stroke*. 1992; 23(Suppl 2): 133-7.
35. Finazzi G, Brancaccio V, Moia M, Ciavarella N, Mazzucconi M G, Schinco PC, Ruggeri M, Pogliani E, Gamba G, Rossi E, Baudo F, Manotti C, D Angelo A, Palareti G, De Stefano V, Berrettini M, Barbui T. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four-year prospective study from the Italian registry. *Am J Med*. 1996; 100(5): 530-6.
36. Finazzi G, Cortelazzo S, Barbui G. Relative risk of recurrent abortion and thrombosis in young subjects with antiphospholipid antibodies estimated by case control studies. *Postgrad Med J*. 1989; 65: 697-9.
37. Levine SR, Brey RL, Sawaya KL, Perry L, Carey J. Recurrent stroke and thrombo-occlusive events in the antiphospholipid syndrome. *Ann Neurol*. 1995; 38 (1): 119-24.
38. Levine SR, Salowich-Palm L, Sawaya KL. IgG anticardiolipin antibody titer \geq 40 GPL and the risk of subsequent thrombo-occlusive events and death. A prospective cohort study. *Stroke*. 1997; 28 (9): 1660-5.
39. De Laat HB, Derksen RH, Urbanus R, Roest M, Groot P. β 2 glycoprotein I-dependent lupus anticoagulant highly correlates with thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2004; 104 (12): 3598-602.