



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA" UMAE

TESIS
"EVOLUCIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON SINDROME ANTIFOSFOLÍPIDOS
PRIMARIO"

PARA OBTENER EL GRADO EN
LA ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. ARGELIA DEL ROSARIO FAJARDO BUCARDO

ASESORES: DRA. GABRIELA MEDINA GARCÍA
DR LUIS JAVIER JARA QUEZADA

México D.F. 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. JESÚS ARENAS OSUNA
JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
UMAE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA” UMAE

DR MIGUEL ÁNGEL SAAVEDRA
TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO

DRA. ARGELIA DEL ROSARIO FAJARDO BUCARDO
RESIDENTE DE REUMATOLOGÍA

No. Protocolo 2013-3501-141

AGRADECIMIENTO

Dra. Gabriela Medina García

Dr. Miguel Ángel Saavedra Salinas

Dra. María del Pilar Cruz Domínguez

Dra. Leslie Gabriela González Parra

A mi familia

Adolfo Rivas Cajina

Amiga Martha Rosalía Sánchez Cazares

Miguel Ángel Carrillo López

Hospital “Carlos Roberto Huembes” Policía Nacional de Nicaragua

INDICE

Resumen

Abstract

I.	Antecedentes.....	7
II.	Material y método.....	13
III.	Resultados.....	15
IV.	Discusión.....	19
V.	Conclusiones.....	22
VI.	Bibliografía.....	23
VII.	Anexos.....	26

RESUMEN

EVOLUCIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON SINDROME ANTIFOSFOLÍPIDOS PRIMARIO (SAF)

MATERIAL Y MÉTODOS: estudio retrospectivo, longitudinal en pacientes con SAF primario (criterios de Sydney), mayores de 16 años, con al menos cinco años de evolución. Se excluyó el SAF asociado al inicio del seguimiento. Del expediente clínico se obtuvieron los datos clínicos y de laboratorio. La variable de desenlace fue “evolución clínica”. Se empleó estadística descriptiva, prueba de chi cuadrada y T de student.

RESULTADOS: Se incluyeron 70 pacientes (87% mujeres), la edad media al diagnóstico fue de 29.14 ± 11.23 años. La manifestación inicial más frecuente fue trombosis venosa profunda (TVP) en 32.9%, abortos 54%, la insuficiencia tricuspídea fue la manifestación extratrombótica más común en 24.3%, seguida de la trombocitopenia. 80% presentó SAF primario a lo largo del seguimiento, 20% desarrolló durante su evolución otras enfermedades autoinmunes. La comorbilidad más frecuente fue dislipidemia en 51.4%. Las complicaciones se presentaron como retrombosis en 52.9%, con TVP en el 31.4%, secuela posttrombótica 25.7% y sangrado por anticoagulación 20%. En las mujeres que usaron heparina durante el embarazo el 61% llegó a término de la gestación. La recurrencia de trombosis se asoció con tabaquismo ($p= 0.036$) y embarazo en curso ($p=0.043$). La hipercolesterolemia y obesidad en embarazadas se asoció con complicación del embarazo ($p=0.009$) y ($p=0.048$), respectivamente. La hipercolesterolemia se asoció a secuela posttrombótica ($p=0.045$)

CONCLUSIÓN: Durante la evolución clínica del SAF es importante el control de las comorbilidades dada su contribución a la retrombosis, secuelas posttrombóticas y el fracaso del embarazo.

PALABRAS CLAVES: SINDROME ANTIFOSFOLÍPIDOS, RETROMBOSIS, DISLIPIDEMIA, SECUELAS POSTROMBÓTICAS, ABORTO, TABAQUISMO.

ABSTRACT

Long-term follow-up in patients with primary antiphospholipid syndrome (APS)

MATERIALS AND METHODS: Retrospective, longitudinal study, in patients with primary APS, older than 16 years, with diagnosis of APS (Sidney criteria), with at least five years of diagnosis. We excluded patients with associated APS at the beginning of follow-up. We reviewed the medical records in order to obtain the clinical and laboratory data. The outcome was “clinical evolution”. We used descriptive statistics, chi-square test and Student’s t.

RESULTS: We included 70 patients (87% were female), mean age at diagnosis was 29.14 ± 11.23 years. The most frequent initial manifestation was deep venous thrombosis (DVT) in 32.9%, miscarriage 54%. Tricuspid insufficiency was the most common extra thrombotic manifestation 24.3% followed by thrombocytopenia. 80% of patients remained with primary APS and 20% developed a different autoimmune disease. The most relevant comorbidity was dyslipidemia in 51.4%. The complications presented in form of thrombosis recurrence in 52.9%, 31.4% presented DVT, 25.7% postthrombotic sequela and 20% bleeding secondary to anticoagulant therapy. Women who received heparin during pregnancy, had normal-term delivery in 61%. Thrombosis recurrence was associated to smoking ($p= 0.03$) and current pregnancy, ($p=0.043$). Hypercholesterolemia and obesity in pregnant women were associated to obstetric complications ($p=0.009$) and ($p=0.048$), respectively. Hypercholesterolemia was associated to postthrombotic sequela ($p=0.045$).

CONCLUSION: During primary APS long term follow-up it is important to control comorbidities, due to their contribution to thrombosis recurrence, postthrombotic sequela and obstetric complications.

Key Words: antiphospholipid syndrome, thrombosis recurrence, dyslipidemia, thrombotic sequela, miscarriage, smoking.

ANTECEDENTES.

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF) es un desorden autoinmune sistémico que se caracteriza por la combinación de trombosis arterial o venosa recurrente, morbimortalidad durante el embarazo en presencia de títulos elevados de anticuerpos dirigidos contra los fosfolípidos, como anticoagulante lúpico (AL), anticardiolipinas (ACL) o β 2-glicoproteína I (β 2GPI) (1)

La frecuencia del SAF primario en la población general es desconocida, pero se plantea que la incidencia del asociado, en las mujeres con LES, es de 30 % (de 1 a 20 por cada 100 000 mujeres). Los anticuerpos antifosfolípidos pueden presentarse en el 50 % de los pacientes con esa afección y en 5 % de las personas saludables. (2)

Este síndrome ocurre principalmente en mujeres jóvenes de edad fértil, raramente se presenta en niños y solo 12 % de los pacientes superan los 50 años. (3)

Existen diversas enfermedades autoinmunes que pueden presentar anticuerpos antifosfolípidos tales como lupus eritematoso sistémico (LES) (25-50 %), púrpura trombocitopénica idiopática, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, entre otros (4).

Según los criterios consensuados para el diagnóstico del SAF (Sydney 2006), la trombosis venosa profunda en los miembros, vinculada o no con embolismo pulmonar, es la manifestación más común, pero cualquier parte de la circulación venosa o arterial pueden estar involucradas, incluyendo la mesentérica, la portal, la intracraneal y los vasos retinianos. El infarto isquémico es la manifestación arterial trombótica más frecuente, aunque también puede ocurrir infarto del miocardio, gangrena periférica y oclusión de cualquier vaso arterial, incluyendo los mesentéricos, adrenales o renales. (5)

Criterio de clasificación para síndrome antifosfolípidos Sydney 2006
Criterios clínicos
1. Trombosis vascular: 1 o más episodios de trombosis arterial, venosa o de pequeño vaso confirmado por imágenes o histopatología. No debe haber inflamación de pared de los vasos. Se excluye trombosis venosa superficial

2. Morbilidad obstétrica
2.1: 1 o más muertes fetales de 10 semanas o más, en fetos morfológicamente normales y de causa inexplicada
2.2: 1 o más nacidos prematuros de 34 semanas o menos debido a preeclampsia, eclampsia o insuficiencia placentaria grave
2.3: 3 o más abortos consecutivos espontáneos inexplicados, antes de la semana 10 de gestación. Se excluyen anomalías anatómicas, hormonales maternas y cromosómicas
Criterios de laboratorio
Positivo en dos ocasiones separados al menos por 12 semanas
2.1 Anticoagulante lúpico presente, efectuado de acuerdo a guías clínicas
2.2 Anticardiolipinas Ig G o Ig M a títulos medianos a elevados (\geq 40 GPL o percentil 99), medidos por ELISA
2.3 anti Beta 2 glucoproteína-1 Ig G o Ig M (\geq percentil 99) medido por ELISA
Adaptado de: Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, <i>et al.</i> International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). <i>J Thromb Haemos</i> 2006; 4:295-306.(6)

Actualmente, se distinguen dos formas: El SAF primario y SAF asociado, así mismo se conocen otros tipos de presentaciones como son el SAF microangiopático y SAF catastrófico.

Las manifestaciones clínicas que presentan principalmente son las trombosis, las cuales son frecuentes en el curso del SAF primario o asociado tanto venosas como arteriales, a menudo bilaterales y múltiples, profundas o superficiales. (7)

Tras un episodio de trombosis venosa el riesgo de recurrencia en aquellos con un factor de riesgo persistente o con trombosis idiopáticas, el riesgo aumenta hasta el 10%. Por otro lado, el síndrome postrombótico genera un alto índice de bajas laborales al Sistema Nacional de Salud y produce un grado variable de morbilidad en los pacientes.

Esta complicación puede establecerse hasta un año después del episodio agudo, a pesar de una correcta anticoagulación y presenta una incidencia variable del 17-50%.(26)

En relación al tratamiento específico con agentes antitrombóticos como dicumarínicos, éstos son el centro del tratamiento. En el SAF obstétrico, durante el embarazo se prefiere el uso de heparinas de bajo peso molecular (8-10).

La sospecha de resistencia al tratamiento anticoagulante se puede basar en la necesidad de incrementar la dosis del fármaco de una forma muy importante y se confirma esta sospecha, cuando a unos niveles elevados de anti K en plasma no sitúa al INR en niveles terapéuticos, pudiéndose tratar de una resistencia secundaria (adquirida) que es lo más frecuente y en general reversible cuando desaparece la causa o es controlada cuando se logra un aumento de la dosis entre 3 y 5 veces. Debemos averiguar si existen alteraciones del metabolismo, inactivación hepática, alta ingestión de vitamina K, interacción con otros medicamentos.

Se han descrito también resistencias familiares. Por primera vez se informó en 1964, REILY que se trata de una resistencia muy infrecuente. Esta alteración puede hacer necesario incrementar la dosis a más de 40 mg para la acenocumarina y de 5-20 veces más para la warfarina. En los casos de resistencia el aclaramiento y las concentraciones plasmáticas de anti K permanecen normales de alrededor de 0,8 a 2,4 mg/dl y entre 2,5 a 8 mg/dl/día.(11)

En relación a la evolución clínica del SAF se han realizado diversos estudios tales como:

Pengo V, et al en su estudio de evolución clínica en pacientes con diagnóstico de SAF de alto riesgo incluyó en la cohorte a 160 pacientes. Los eventos que calificaron al momento del diagnóstico fueron el tromboembolismo venoso (76 casos, 47,5%), tromboembolismo arterial (69 casos, 43,1%), morbilidad en el embarazo (11 casos, 9,7%) y SAF catastrófico (4 casos 2,5%).

La incidencia acumulada de eventos tromboembólicos en el período de seguimiento fue de 12,2%, al primer año, 26,1%, a los 5 años y el 44,2%, a los 10 años.

Esto fue significativamente mayor en los pacientes que no tomaban anticoagulantes orales en comparación con los que recibieron tratamiento (HR = 2,4, IC 95% 1,3-4,1, p <0,003). La complicación de hemorragia mayor asociada con la terapia anticoagulante fue baja (0,8% pacientes / año). Diez pacientes fallecieron (siete eran muertes cardiovasculares) (3)

En el estudio de supervivencia y factores de riesgo pronóstico para muerte en el SAF, en un seguimiento retrospectivo de 8 años a 248 pacientes, 35 pacientes tuvieron SAF, LES con SAF en 122 y LES sin SAF en 91 con una edad media de 31.2 +/- 15.0 años y duración de la enfermedad de 8.6 + / - 8.2 años. Treinta y ocho pacientes (15%) murieron durante el período de seguimiento, la mediana de supervivencia desde el momento del diagnóstico fue de 6,2 + / - 4,3 años.

La supervivencia a 8 años para los pacientes con LES sin SAF fue del 98%, para las personas con LES y SAF fue del 75% y para los pacientes con SAF primario 83%. La presencia de SAF en pacientes con LES se asoció significativamente con una alta mortalidad. El análisis de regresión de Cox reveló que la actividad de la enfermedad en el inicio, con presencia de trombosis arterial especialmente recurrente, trombocitopenia, enfermedad valvular cardíaca, capilaritis, necrosis digital y nefritis fueron factores de riesgo independientes para la mortalidad (p <0,05). (12)

En el seguimiento de 128 pacientes con SAF primario donde se investigó la evolución hacia LES, se encontró que durante un periodo de 8.2 años, 11(8%) de los pacientes desarrolló LES, 6(5%) lupus-like y 1(1%) desarrolló miastenia gravis. El 86% continuó con el diagnóstico de SAF primario, por lo que se concluyó en el estudio que la progresión a otras enfermedades autoinmunes era inusual. (13)

En un estudio retrospectivo donde se estudiaron las manifestaciones neuropsiquiátricas en LES, se dio seguimiento a 98 pacientes en un periodo de 10 años. Se identificó a 22 pacientes con LES neuropsiquiátrico.

El evento cerebro vascular y las convulsiones generalizadas fueron las manifestaciones más frecuentes. Se encontró que la mortalidad acumulada global fue más alta en LES neuropsiquiátrico asociado a la presencia de SAF, en pacientes con un control inadecuado de la anticoagulación. (14)

Coloma Bazán et al. (15) describió el seguimiento de once pacientes con SAF primario, en quienes los anticuerpos fueron persistentemente negativos y en los que la trombopprofilaxis fue interrumpida. El desenlace final fue la recurrencia de trombosis en pacientes con eventos tromboticos previos y un primer episodio trombotico en mujeres con SAF obstétrico.

Siete (64%) de los pacientes tenían antecedentes de trombosis venosa profunda, dos de ellos con embolia pulmonar y cuatro (36%) mujeres tuvieron aborto espontáneo recurrente. El anticoagulante lúpico fue el anticuerpo más frecuentemente encontrado (82%). No se observó ningún nuevo episodio trombotico posterior a una mediana de tiempo de 20 meses de seguimiento.

La anticoagulación o antiagregación podrían ser interrumpidas en algunos pacientes con SAF primario catalogándose como de bajo riesgo en aquellos con anticuerpos persistentemente negativos. Sin embargo, se requieren estudios incluyendo un mayor número de pacientes y mayor tiempo de seguimiento, para confirmar estos resultados.

Con respecto a la afección orgánica en el SAF primario, en nuestra unidad se estudiaron 60 pacientes en un período de 5 años. El número promedio de eventos clínicos fue de $3,75 \pm 1,87$. Las manifestaciones clínicas más frecuentes al inicio fueron trombosis venosa profunda, evento cerebrovascular, tromboembolismo pulmonar y pérdida fetal. Al comienzo del seguimiento, 46 pacientes tenían afección mono-orgánica y 14 multi-orgánica. En contraste, al final del estudio, sólo 8 pacientes continuaron con afección mono-orgánica. El análisis de Kaplan-Meier mostró que la probabilidad de permanecer con manifestaciones mono-orgánicas disminuyó con los años acumulados, especialmente durante los primeros 3 años. La razón de riesgo para el desarrollo de afección multiorgánica fue de 1.47 pacientes por año, concluyendo que el SAF tiene un curso clínico impredecible y con participación multiorgánica, especialmente durante los primeros años (16).

En relación a la morbimortalidad y daño orgánico en pacientes con SAF, se ha encontrado que un tercio de los pacientes tienen SAF asociado a LES o lupus like. Los pacientes presentaron recaída en relación a retrombosis en el 84%, trombosis venosa y 95% trombosis arterial, seguido por morbilidad en el embarazo 88,9%. La mayor morbilidad se atribuyó al daño neurológico.

Después de un seguimiento promedio de 7.55 años, 29% de los pacientes presentó daño orgánico y 5 de ellos murieron. La puntuación del SLICC se asoció con un aumento de la mortalidad (HR 1.31, 95% CI 1.07-1.60, $p = 0.01$, por cada aumento de cada unidad). Las neoplasias hematológicas ocurrieron en 2 pacientes después de un seguimiento acumulado de 1020 personas-año. La coexistencia con LES aumentó el daño significativo en los pacientes con SAF. (17) La tasa de mortalidad de pacientes con SAF en una cohorte Europea, durante un período de estudio de 5 años fue del 5,3% y hasta un 40% de las muertes en esta cohorte fueron atribuidos a eventos tromboticos graves como el infarto de miocardio, ictus y la embolia pulmonar. Las complicaciones tromboticas son la causa más común de muerte en SAF. La tromboprofilaxis secundaria con anticoagulación a largo plazo tiene una baja tasa de recurrencia de eventos tromboticos, que va desde 0.016 a 0.031 eventos paciente por año.

El SAF catastrófico es una forma poco común de la enfermedad, que se presenta en menos del 1% de los casos reportados de SAF y se asocia a una tasa de mortalidad mucho más alta que el SAF clásico. El uso combinado de la anticoagulación, corticosteroides, el recambio plasmático y la terapia con gammaglobulina humana intravenosa podría resultar en una reducción dramática en la mortalidad, en aproximadamente un 20%. (18)

A pesar de la abundante literatura en relación a la fisiopatología, presentación clínica y tratamiento del SAF no existe mucha información acerca de estudios de evolución clínica a largo plazo, en los que se documenten las complicaciones tromboticas y extratromboticas, así como la mortalidad, y dado que las complicaciones pudieran depender del tipo de población estudiada es necesario conocer la evolución clínica de nuestro pacientes con el fin de implementar medidas preventivas, por lo que se propone el siguiente estudio.

MATERIAL Y MÉTODO.

Objetivo: Describir la evolución clínica en pacientes con SAF primario.

Diseño del estudio: RETROSPECTIVO, TRANSVERSAL, DESCRIPTIVO, OBSERVACIONAL, ABIERTO, COHORTE.

Selección y reclutamiento de pacientes: Se incluyó a todos los pacientes con SAF primario procedentes de la consulta externa del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, del Centro Médico Nacional “La Raza” que cumplieron con los criterios de Sydney para SAF primario del 2006(6), con al menos cinco años de evolución, mayores de 16 años de edad, ambos sexos y se excluyeron aquellos pacientes a los que no se encontró el expediente físico o que no reunieron con al menos el 75% de los datos requeridos en la hoja de captura. Los pacientes con SAF asociado al inicio de su padecimiento fueron excluidos. Se solicitó el expediente clínico, para la obtención de datos clínicos y de laboratorio edad de inicio, genero, tiempo de evolución. La variable “evolución clínica” que es la variable de desenlace se integró por los siguientes indicadores: manifestación inicial y subsecuente, manifestaciones extratrombóticas, pruebas serológicas, la confirmación por algún método de imagen tales como ultrasonido doppler venoso o arterial, Angiotomografía computada, Angiorresonancia así como angiografía, etc, viraje a otra enfermedad autoinmune comorbilidades, complicaciones tales como retrombosis, secuela postrombótica, la hemorragia asociada a sobreanticoagulación y evento obstétrico, resistencia a tratamiento con anticoagulante oral y tratamiento empleado, descritos en el expediente clínico o en la libreta de egresos del servicio de Reumatología. A los pacientes de la cohorte que se detectó que no habían acudido al seguimiento por más de cuatro meses se les localizó por teléfono para averiguar la causa por la que no se habían presentado y programarles una cita de seguimiento.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se empleó estadística descriptiva, frecuencias y porcentajes, medias, medianas, desviación estándar, prueba de chi cuadrada para las variables cualitativas y T student, teniendo como variable dependiente el síndrome antifosfolípidos y como variable independiente la evolución clínica.

Para el análisis de la información se utilizó el programa SPSS para Windows

RESULTADOS

De 106 pacientes en control en la Consulta Externa de Reumatología se eligieron a 70 pacientes que cumplieron con los criterios de clasificación de Sydney 2006 para síndrome antifosfolípidos en adultos.

De los 70 pacientes, 87%, fueron del género femenino y 13% del género masculino, con una relación mujer: hombre 6.7:1, escolaridad fue licenciatura 35.7%. Tabla 1

La manifestación inicial que con mayor frecuencia se presentó fue la trombosis venosa profunda en extremidades inferiores con 32.9%, seguido de abortos 20% y evento cerebrovascular isquémico 17%. Tabla 2

Dentro de los antecedentes gineceo-obstétricos de importancia de las 61 mujeres, 47.5% presentaron abortos, los cuales se presentaron en forma de pérdidas tempranas menores de 20 semanas de gestación 54% con eventos de repetición y el 21.3% pérdidas tardías mayores a 20 semanas de gestación, 13.1% parto pretérmino, 14.7% preeclampsia, dos pacientes presentaron eclampsia y una síndrome de Hellp.

Las manifestaciones extratrómbóticas se manifestaron con insuficiencia tricuspídea en el 24.3%, trombocitopenia 21.4% e insuficiencia mitral 15.7%. Siete pacientes presentaron hipoacusia, seis Livedo Reticularis y cinco pacientes con linfopenia. Tabla 3

Los anticuerpos antifosfolípidos se encontraron de la siguiente manera: anticardiolipina Ig G 75.7% fue la más frecuente, seguido por el 60% del isotopo anticardiolipina Ig M sola y la combinación del isotopo Ig G e Ig M, respectivamente, el anticoagulante lúpico 37.1% y anti beta 2 glucoproteína-1 en un 30%.

Dentro de los estudios de imagen realizados para el diagnóstico inicial, se encuentra el ultrasonido doppler venoso en el 28.6% y tomografía de cráneo en un 12.9% de pacientes. Tabla 4

Estudios inmunológicos durante la evolución de la enfermedad: se encontró la presencia de anticuerpos antinucleares en un 65.7%, de los cuales a 4 pacientes se les realizó anticuerpos extraíbles del núcleo, siendo 2 pacientes positivos para anti Ro, un paciente con anti La y anti RNP, respectivamente, cinco con consumo del complemento y un paciente presentó anti DNA, crioglobulinas y anticuerpos antimitocondriales respectivamente.

El 80% presentó SAF primario a lo largo del seguimiento, mientras que 20% desarrolló durante el transcurso de su evolución otras enfermedades autoinmunes como Lupus Eritematoso Sistémico 12.9% y un paciente presentó Lupus cutáneo, síndrome de Sjogren, púrpura trombocitopénica autoinmune, hepatitis autoinmune y crioglobulinemia, respectivamente.

Las comorbilidades se presentaron de la siguiente manera: dislipidemia en 51.4% siendo la más frecuente, seguido por la obesidad 28.6%, hipertensión arterial sistémica 20%, hipotiroidismo 18.6%, tabaquismo 15.7% y 7.1% diabetes mellitus.

Las complicaciones relacionadas a retrombosis se presentaron en el 52.9% con recurrencia ya sea a la misma área o a otro órgano, el 27.1% lo hizo en forma de trombosis venosa profunda de extremidades, 20% como tromboembolia pulmonar y el 15.7% como evento cerebrovascular isquémico.

Los eventos trombóticos presentados durante la evolución de la enfermedad fueron con mayor frecuencia de tipo venoso como trombosis venosa profunda de extremidades en el 31.4% de los pacientes con un evento, 15.7% con 2 eventos,

7.1% con cuatro y cinco eventos respectivamente. Solo dos pacientes presentaron recurrencia de trombosis en un total de 13 eventos.

Se observó que también hubo tres pacientes que presentaron trombosis mesentérica y una paciente presentó trombosis arterial de extremidad inferior que requirió desarticulación, un paciente presentó trombosis de vena subclavia, trombosis de vena esplénica y trombosis de vena renal, respectivamente.

La secuela posttrombótica fue observada en el 25.7% de los pacientes.

En cuanto a las complicaciones de sangrado relacionadas a la terapia anticoagulante el 20% presentaron al menos un episodio de sangrado menor que no ameritó hospitalización y se realizó únicamente ajuste en el tratamiento anticoagulante y algunos que si requirieron hospitalización.

Las pacientes que estuvieron embarazadas durante el periodo de estudio fueron el 29.5%(18) de las cuales 61.1% concluyeron con embarazo a término, 22% presentaron complicaciones obstétricas con producto nacido vivo y 17% presentaron pérdida de la gestación. Tabla 5

En cuanto al tratamiento el 65.7% estuvo con anticoagulación oral, seguido por el uso de antiagregante plaquetario 30%. A cinco pacientes se le colocó filtro de vena cava por recurrencia de trombosis y a dos se le realizó esplenectomía por trombocitopenia refractaria a tratamiento. Tabla 6

Los rangos de INR actuales de los pacientes que estaban bajo tratamiento con anticoagulante oral (algunos estaban con heparina) fue el siguiente el 51.4% < 2, 2-3.5 con 42.9% y mayor a 3.5 fue de 5.7%.

De los 70 pacientes solo 2(una con acenocumarina y otra con warfarina) presentaron resistencia a anticoagulante oral con dosis de más de 40mg a la semana de acenocumarina.

Mediante la prueba de Chi cuadrada utilizada para las variables cualitativas, se determinó que el tabaquismo y el embarazo se asoció con mayor frecuencia a retrombosis, con una $p=0.036$ y 0.043 , respectivamente. Los pacientes con hipercolesterolemia presentaron más secuela postrombótica con $p=0.045$. La obesidad y la hipercolesterolemia se asociaron a fracaso de la gestación con una $p= 0.048$ y 0.009 , respectivamente.

Se aplicó la prueba de T student para valorar la asociación entre la dislipidemia y las complicaciones como retrombosis, fracaso en la gestación, sangrado por anticoagulación oral y secuela postrombótica, encontrando que la única que tuvo una relación estadísticamente significativa fue la hipercolesterolemia con la secuela postrombótica con una $p= 0.042$. En relación a las comorbilidades y las complicaciones se encontró que el antecedente de tabaquismo presentó una fuerte asociación con retrombosis y sangrado en terapia con anticoagulación oral con $p=0.036$ y 0.006 respectivamente. Encontramos que los abortos o pérdidas tempranas de la gestación, se relacionaron con la presencia de anticardiolipina Ig M con una $p=0.038$.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio de la evolución clínica del SAF se encontró que la manifestación inicial más frecuente fue TVP, seguida de aborto con pérdidas tempranas menores de 20 semanas de gestación y evento vascular cerebral. Las manifestaciones extratrómbóticas más comunes fueron la insuficiencia tricuspídea y la trombocitopenia, el isotipo de anticardiolipinas más común fue la Ig G. El 80% de pacientes permanecieron con diagnóstico de SAF y solo el 20% viró a otra enfermedad autoinmune. Durante la evolución la comorbilidad más frecuentemente encontrada fue la dislipidemia en más de la mitad de pacientes. En cuanto a complicaciones, en primer lugar la recurrencia de trombosis se presentó en 52.9%, siendo la forma de TVP la más frecuente, en segundo lugar la secuela posttrombótica y en tercer lugar el sangrado por terapia anticoagulante. De las 18 mujeres que usaron heparina durante el embarazo el 61% llegó a término de la gestación. La recurrencia de trombosis se asoció con tabaquismo ($p=0.036$) y embarazo en curso ($p=0.043$). La hipercolesterolemia y obesidad en embarazadas se relacionó con complicación del embarazo ($p=0.009$) y ($p=0.048$), respectivamente. La hipercolesterolemia se asoció a secuela posttrombótica ($p=0.045$)

La manifestación trombótica inicial más frecuente fue la trombosis venosa profunda en extremidades, seguido del evento cerebrovascular isquémico, lo que concuerda con el estudio multicéntrico de Cervera R y Cols. En el que se estudió a 1000 pacientes en un seguimiento de 9 años, observándose TVP y EVC con un 31.7% y 13.1% respectivamente.²³

En relación a los antecedentes gineceo-obstétricos encontramos que la mayoría de las mujeres habían presentado abortos (que representó la segunda manifestación inicial en nuestro estudio), seguido por parto pretérmino esto fue similar a lo encontrado en otro estudio de Cervera R y Cols.

En el que se analizaron las manifestaciones clínicas e inmunológicas en 1000 pacientes donde el aborto fue del 35% y parto pretérmino 10.6% ²³. Así mismo al igual que en otros estudios se encontró que más de la mitad de las pacientes que se encontraban en tratamiento con heparina durante el embarazo llegaron al término de la gestación en un 70%.²³⁻²⁴

Encontramos que la insuficiencia tricuspídea fue la manifestación extratrombótica más predominante y la trombocitopenia se posicionó en segundo lugar, no habiendo similitud con un estudio donde la trombocitopenia fue la más frecuente de 21.9%.²²

Nosotros reportamos que a nivel serológico la anticardiolipina Ig G sola fue la más frecuente al igual que en la literatura, sin embargo en relación con las pérdidas gestacionales tempranas fue con anticardiolipina Ig M ($p=0.038$), a diferencia de lo que se reportó en un meta-análisis, donde se asoció a pérdidas gestacionales tardías. ²⁸⁻²⁹

Los anticuerpos antinucleares se encontraron en un 65.7%, lo que fue similar a lo reportado tanto en la literatura así como en otros estudios.^{23,29} nosotros consideramos a los ANA como positivo en una sola determinación y no logramos catalogar los patrones, ya que se realizaron con diferentes métodos.

Encontramos que nuestros pacientes con SAF primario, el 20% desarrolló otra enfermedad autoinmune siendo la más frecuente el lupus eritematosos sistémico, en concordancia con el estudio que presenta Gómez-Puerta y Cols en un estudio de seguimiento de 128 pacientes, en el que el 8% fue LES. ^{13,25}

Las comorbilidades encontradas durante el curso de la enfermedad tuvo la misma presentación que en el estudio Español en el que la dislipidemia ocupó el primer lugar 46% e hipertensión arterial sistémica 37.4%.²⁶

Observamos que la mayoría de los pacientes con retrombosis al igual que en el estudio de Cervera R, el sitio de mayor recurrencia fue en forma de trombosis venosa profunda en extremidades y evento cerebrovascular.²³ además encontramos que se asoció al tabaquismo y al embarazo.

La secuela posttrombótica fue la segunda complicación más frecuente y se asoció con la presencia de dislipidemia, al igual que en el estudio de García Raso A y Cols.²⁶

Similar al estudio de Cotrina-Pereyra donde se determinó la eficacia del tratamiento anticoagulante oral en la prevención de ACV cardioembólico y las complicaciones hemorrágicas, el sangrado menor fue el más frecuente.³⁰ observamos en nuestro estudio una asociación con el tabaquismo.

En relación a la resistencia al anticoagulante oral, una manifestación muy rara, encontramos únicamente a dos pacientes, en la literatura se destaca que se presenta en menos del 0.1%.³¹

En nuestro análisis se determinó una asociación estadísticamente significativa entre la obesidad y complicación del embarazo ($p=0.048$), lo que está en relación con la literatura, en que la obesidad en embarazadas, se asoció a mayor riesgo de aborto y en el transcurso del embarazo con hipertensión gestacional, preeclampsia y diabetes gestacional. En un estudio multicéntrico de 16,102 mujeres, evaluadas entre las 10-14 semanas de gestación, se encontró que las obesas y obesas mórbidas tuvieron 2.5 y 3.2 veces respectivamente, mas probabilidad para desarrollar hipertensión gestacional. Del mismo modo, la preeclampsia fue 1.6 y 3.3 veces más propenso a desarrollarse en obesas y obesas mórbida respectivamente. En el análisis multivariado las mujeres con obesidad mórbida tuvieron un riesgo significativo de parto pretérmino (OR 1,5 , IC 95 % 1.1 a 2.1)³²⁻

CONCLUSIONES

Nuestro estudio muestra que durante el transcurso de la enfermedad, la mayoría de los pacientes se mantienen con diagnóstico de SAF primario.

El tabaquismo y embarazo se asoció con mayor frecuencia de retrombosis.

Los pacientes dislipidémicos presentaron con mayor frecuencia secuela postrombótica.

Más del 50% de las mujeres embarazadas en tratamiento oportuno con heparina llevaron a término su gestación.

En relación a las mujeres gestantes durante el estudio, se documentó que la presencia de hipercolesterolemia y obesidad se asoció con fracaso del embarazo.

Es importante el control de las comorbilidades a lo largo de la evolución clínica dada su contribución a la retrombosis, secuelas postrombóticas así como fracaso del embarazo.

BIBLIOGRAFIA

1. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J et al. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)*. 1989; 68: 366-74.
2. Cohen D, Berger SP, Steup-Beekman GM, Bloemenkamp KW, Bajema IM. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *BMJ*. 2010; 340:2541.
3. Pengo V, et al. Clinical course of high risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2010; 8: 237–42.
4. Rodríguez Santamaría J, Badziak D, Ferreira de Barros M, Luiz Mandelli F, Cavalin LC, Shigueru Sato M. Síndrome antifosfolípido. *An Bras Dermatol*. 2005;80(3): 3-4.
5. Robertson B, Greaves M. Antiphospholipid syndrome: an evolving story. *Blood Rev* 2006; 20:201-12.
6. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemostat*. 2006; 4:295-306.
7. Conte A, Cadoudal N, Siguret V. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2008; 42 (2): 271-8.
8. Giannakopoulos B, Krilis SA. How I treat the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2009;114: 2020-30.
9. Kearon C, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest*. 2008; 133(6 Suppl):454-545.
10. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy. *Chest*. 2008; 133:844-86.
11. Arnolds RS, Israili ZH, Dayton PG, Wenger NK. Coumarin resistance: a diagnostic and therapeutic approach. *Souther Med J* 1997;70:1191-2
12. Reshetniak TM, Alekberova ZS, Kotel'nikova GP, Aleksandrova EN, Mach ES, Radenska-Lopovok SG, Kalashnikova LA, Nasonova VA. Survival and prognostic

factors of death risk in antiphospholipid syndrome: results of 8-year follow-up. *Ter Arkh.* 2003; 75(5):46-51.

13. Gómez-Puerta JA, Martín H, Amigo MC, Aguirre MA, Camps MT, Cuadrado MJ, Hughes GR, Khamashta MA. Long-term follow-up in 128 patients with primary antiphospholipid syndrome: do they develop lupus? *Medicine (Baltimore).* 2005; 84(4):225-30.

14. Moraes-Fontes MF, Lúcio I, Santos C, Campos MM, Riso N, Vaz Riscado M. Neuropsychiatric features of a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *ISRN Rheumatol.* 2012;2012: 989218.

15. Coloma Bazán E, Donate López C, Moreno Lozano P, Cervera R, Espinosa G. Discontinuation of anticoagulation or antiaggregation treatment may be safe in patients with primary antiphospholipid syndrome when antiphospholipid antibodies became persistently negative. *Immunol Res.* 2013; 56 (2-3):358-61.

16. Medina G, Vera-Lastra O, Angeles U, and Jara Luis J. Mono-organic versus multi-organic involvement in primary antiphospholipid syndrome, *Ann NY Acad.Sci.*2005;1051: 304-12.

17. Grika EP, et al. Morbidity, mortality, and organ damage in patients with antiphospholipid syndrome. *Rheumatol.* 2012 ; 39(3):516-23.

18. Espinosa G, Cervera R. Antiphospholipid syndrome: frequency, main causes and risk factors of mortality. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(5):296-300.

19. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B; Grupo Colaborativo de la SEEDO. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2007;128(5):184-96.

20. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias. México: Secretaria de salud. 2012

21. American Diabetes Association, Diagnosis and classification of diabetes Mellitus. *Diabetes care,* 2006; 29(suppl1)

22. Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicenter prospective study in 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 1428-1432.

23. Cervera R, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 1019-1027.
24. Alijotas-Reig J, et al; EUROAPS Study Group. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): a preliminary first year report. *Lupus.* 2012; 21: 766-768.
25. Rojas-Villarraga A, et al. Introducing polyautoimmunity: secondary autoimmune diseases no longer exist. *Autoimmune Dis.* 2012; 2012: 254319.
26. Aránzazu García R y Cols. Asociación entre enfermedad tromboembólica venosa y dislipidemia. *Med Clin (Barc).* 2013;xx(x):xxx–xxx
27. Eduardo Gomez J et al. Alteraciones de la Contractilidad Miocárdica en Pacientes con Síndrome de Anticuerpos Antifosfolipidos Primario Medida por Global. 2011
28. Opatry L, et al. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J Rheumatol.* 2006; 33: 2214-2221.
29. Marchetti T et al,Diagnosis and management of obstetrical antiphospholipid syndrome: where do we stand? *Pol Arch Med Wewn.* 2013; 123 (12): 713-720.
30. Cotrina-Pereyra R et al.Eficacia y complicaciones de la anticoagulación oral con warfarina en los pacientes cardiópatas. *Rev Soc Peru Med Interna* 2007; vol 20 (3)
31. Sinxadi P, et al.Warfarin Resistance. *Cardiovasc j afr* 2008; 19: 215–217
32. Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Hum Reprod* 2004;19:1644–6.
33. Weiss JL, Malone FD, Emig D, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate—a population based screening study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1091–7.

ANEXOS

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES	
Características	
Razón Hombre/mujer	9/61
Edad media	42.54 ± 12.5
Edad media al inicio del diagnóstico	29.14 ± 11.2
Años transcurridos del primer evento	13.64 ± 6.6
Tabla 1. Fuente: Archivo Clínico del Hospital de Especialidades CMN La Raza	

MANIFESTACION INICIAL EN PACIENTE CON SAF		
	No. de pacientes	Porcentajes (%)
Trombosis venosa	23	32.9
Trombosis arterial	1	1.4
Aborto	14	20
Óbito	7	10
Preeclampsia	1	1.4
Pretérmino	1	1.4
EVC isquémico	12	17.1
Tromboembolismo pulmonar	5	7.1
Trombosis mesentérica	1	1.4
Trombosis subclavia	1	1.4
Trombocitopenia	4	5.7
Total	70	100
Tabla 2. Fuente: Archivo Clínico del Hospital de Especialidades CMN La Raza		

MANIFESTACIONES EXTRATRÓMBOTICAS EN SAF		
Manifestación clínica	No. de pacientes	Porcentajes (%)
Livedo Reticularis	6	8.6
Trombocitopenia	15	21.4
Linfopenia	5	7.1
Insuficiencia tricuspídea	17	24.3
Fenómeno de Raynaud	2	2.9
Insuficiencia mitral	11	15.7
Hipertensión arterial pulmonar	4	5.7
Nefropatía	6	8.6
Síndrome de Fisher Evans	2	2.9
Derrame pericárdico	1	1.4
Hipoacusia	3	4.3
Insuficiencia aortica	1	1.4
Convulsión	2	2.9
Amaurosis	1	1.4
Hemianopsia homónima izquierda	1	1.4
Amnesia	1	1.4
Vasculitis cutánea	1	1.4
Úlceras en pierna	3	4.3
Capilaritis pulmonar	1	1.4
Esplenomegalia	1	1.4
Artritis	3	4.3
Eritema malar	3	4.3

Tabla 3. Fuente: Archivo Clínico del Hospital de Especialidades CMN La Raza

ESTUDIO IMAGENOLÓGÍA INICIAL		
Imagen	No. de pacientes	Porcentajes (%)
US doppler venoso	20	28.6
Angiotomografía	1	1.4
Gammagrafía pulmonar	3	4.3
Tomografía de cráneo	9	12.9
Angiografía pulmonar	1	1.4
Flebografía	4	5.7
Spect cerebral	2	2.9
Arteriografía	1	1.4
Tabla 4. Fuente: Archivo Clínico del Hospital de Especialidades CMN La Raza		

DESENLACE DEL EMBARAZO DE PACIENTES TRATADAS CON HEPARINA		
Pérdida gestacional	No. de pacientes	Porcentajes (%)
Abortos	1	4.5
Óbito	1	4.5
Pretérmino	1	4.5
Embarazo complicado nacido vivo		
Pretérmino	3	13.6
Pre-eclampsia	4	18
Eclampsia	1	4.5
Embarazo a término	11	50
Tabla 5. Fuente: Archivo Clínico del Hospital de Especialidades CMN La Raza		

TRATAMIENTO DE PACIENTE CON SAF		
	No. de pacientes	Porcentajes (%)
Anticoagulante oral	46	65.7
Antiagregante plaquetario	21	30
Hipolipemiente	20	28.6
Vitaminas	18	25.7
Cloroquina	9	12.9
Prednisona	9	12.9
Azatioprina	5	7.1
Heparina	18	25.7
Esplenectomía	2	2.9
Danazol	3	4.3
Filtro de vena cava	5	7.1

Tabla 6. Fuente: Archivo Clínico del Hospital de Especialidades CMN La Raza

FICHA DE RECOLECCION DE LA INFORMACION

NO.EXPEDIENTE:

NOMBRE:

1. EDAD:
2. SEXO : FEMENINO MASCULINO
3. ESCOLARIDAD :a) PRIMARIA b)SECUNDARIA c) LICENCIATURA d) SUPERIOR e) POSGRADO f) ANALFABETA
4. ANTECEDENTES GINECO-OBSTÉTRICO:G: P: C: O: A,
PREECLAMPSIA: PARTO PRETERMINO:
5. EDAD DE INICIO
6. AÑOS TRANSCURRIDO DEL PRIMER EVENTO
7. MANIFESTACIÓN INICIAL DEL SAF
8. PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO INICIAL a) ACL IG G
b)ACL IG M c) ANTICOAGULANTE LÚPICO d) ANTI B2
GLUCOPROTEÍNA
9. PERFIL INMUNOLÓGICO 1)ANA 2) ENAS 3) ANTIDNA 4)COOMBS
- 10.TIEMPOS DE COAGULACION: INR ACTUAL
- 11.LABORATORIOS GENERALES 1)BHC 2) CREATININA 3)EGO
4)PROTEINURIA
- 12.ESTUDIO IMAGENOLÓGICO 1) US DOPPLER VENOSO 2) US
DOPPLER ARTERIAL 3) TAC 4)ANGIO TAC 5)ANGIO RESONANCIA 6)
ECOCARDIOGRAMA 7)GAMMAGRAMA
- 13.MANIFESTACIONES EXTRATROMBOTICAS 1)LIVEDO RETICULARIS
2)TROMBOCITOPENIA 3) FISHER EVANS

14.COMORBILIDADES

15.DESARROLLO DE OTRA ENFERMEDAD AUTOINMUNE

16.COMPLICACIONES 1)OBSTÉTRICAS CON TRATAMIENTO 2)
OBSTÉTRICAS SIN TRATAMIENTO 3)RETROMBOSIS 4)SANGRADO
POR ANTICOAGULACION 5) N° EVENTOS TROMBÓTICOS

17.TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL,ANTIAGREGANTES
HEPARINAS, ANTIMALARICOS, HIPOLIPEMIANTES, VITAMINAS,
AZATIOPRINA, PREDNISONA

18.RESISTENCIA A TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE