



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.

**EVALUACIÓN DE DAÑO SISTÉMICO EN PACIENTES
CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDOS (SAF) EN EL
CENTRO MÉDICO ABC**

TESIS DE POSGRADO

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE: ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

DRA. PAOLA ESTEFANÍA BERMÚDEZ BERMEJO

ASESOR DE TESIS

DRA. MARÍA DEL CARMEN AMIGO CASTAÑEDA

PROFESOR TITULAR

DR. FRANCISCO MORENO SÁNCHEZ



México, D.F. Noviembre 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. José Halabe Cherem
Jefe del departamento de Enseñanza e Investigación
Centro Médico ABC

Dr. Francisco Moreno Sánchez
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna
Centro Médico ABC

Dra. María del Carmen Amigo Castañeda
Asesor de Tesis
Médico adscrito, Hospital A.B.C.

A mis padres por su apoyo incondicional, cariño y confianza.

A mi esposo por ser mi paciente y cariñoso compañero de proyecto de vida y
apoyo eterno.

A mis hermanos por creer en mí e impulsarme a ser cada día mejor.

ÍNDICE

I. Introducción	p. 6
II. Justificación	p. 15
III. Objetivo primario	p. 15
IV. Objetivos secundarios	p. 15
V. Material y Métodos	p. 16
VI. Análisis estadístico	p. 17
VII. Consideraciones éticas	p. 18
VIII. Contribución del proyecto al avance del conocimiento	p. 19
IX. Resultados	p. 19
X. Discusión	p. 24
XI. Conclusiones	p. 26
XII. Referencias	p. 27

Resumen

El síndrome antifosfolípido (SAF) está definido por la trombosis venosa o arterial y/o por la morbilidad obstétrica en pacientes con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aFL). El SAF tiene una amplia gama de presentaciones, desde un cuadro asintomático, que no se considera síndrome, sólo detectado por anticuerpos aFL positivos, hasta el SAF catastrófico (SAFC), el cual está asociado con el desarrollo rápido de trombosis microvascular resultando en falla orgánica múltiple. Los órganos comúnmente afectados son los riñones, el sistema nervioso central (SNC), el corazón, la piel, el hígado y el tracto gastrointestinal.

El diagnóstico de SAF se hace mediante los criterios de Sydney, es necesario cumplir con un criterio clínico y uno de laboratorio. En el caso del SAFC existen criterios preliminares que han sido validados para el diagnóstico del mismo.

Existen manifestaciones asociadas con SAF que no han sido incluidas dentro de los criterios diagnósticos ya que no son tan específicas para este fin. Dentro de ellas se encuentran manifestaciones cardíacas (engrosamientos o disfunciones valvulares), manifestaciones cutáneas (úlceras, vasculitis, fenómeno de Raynaud), manifestaciones renales (microangiopatía trombótica) y neurológicas (EVC y neuropatía).

Durante años el daño orgánico y el pronóstico del SAF se midieron usando escalas para Lupus eritematoso sistémico (LES), como el Systemic Lupus International Collaborating Clinic (SLICC) damage index. Recientemente se desarrolló el Damage Index Antiphospholipid Syndrome (DIAPS) y ha sido validado.

En este estudio se evaluarán pacientes con diagnóstico de SAF en el Centro Médico ABC a través del DIAPS y se calculará su daño orgánico mediante un estudio observacional, transversal que servirá de base para la futura valoración del índice de daño en el seguimiento. Posteriormente se correlacionará este el resultado del puntaje obtenido con DIAPS con el obtenido con SLICC.

I. Introducción

Antecedentes históricos

La primera evidencia de la existencia del SAF fue al principio de la década de 1950, cuando médicos clínicos independientemente describieron 2 anormalidades de laboratorio, un inhibidor que prolongaba el tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa) y el “falso positivo” biológico en la prueba de sífilis, llamada en ese entonces prueba de Wasserman. Éste inhibidor de la coagulación se convirtió en el “anticoagulante lúpico” (AL), nomenclatura que ha persistido a pesar de que la mayoría de los pacientes con este hallazgo de laboratorio no tienen LES. Ahora se entiende que el AL refleja la presencia de anticuerpos que interfieren con la coagulación dependiente de fosfolípidos en reacciones in vitro. El examen serológico para sífilis fue analizado en un inmunoensayo que cuantificó anticuerpos unidos a placas cubiertas con cardiolipina (difosfatidil glicerol), la cual es el blanco más antigénico en el examen original (1, 2).

Epidemiología

Se pueden encontrar anticuerpos anticardiolipina (aCL) en un 10% de donadores hemáticos de forma transitoria y a títulos bajos. En menos de un 1%, se pueden encontrar anticuerpos (aCL) a títulos moderados o altos así como un AL positivo. La presencia de estos anticuerpos aumenta con la edad. De 10 a 40% de pacientes con LES y aproximadamente 20% de pacientes con artritis reumatoide (AR) tienen anticuerpos antifosfolípidos (aFL) positivos (3).

Los pacientes asintomáticos con un anticuerpos aFL positivos tienen un riesgo anual de trombosis de 0 a 4%; los pacientes con otras enfermedades autoinmunes acompañantes como LES están en el extremo más alto de este grupo de pacientes (4,6).

Una revisión sistemática de varios estudios asoció la prevalencia de AL positivo en pacientes con LES, con un mayor riesgo de trombosis, hasta en un 53% (7).

La presencia o ausencia de otros factores genéticos o adquiridos relacionados con trombosis influyen el riesgo individual de ésta (8). El 10% de los pacientes que presentaron un evento vascular cerebral (EVC) tienen anticuerpos aFL positivos, especialmente aquellos que son jóvenes, hasta en un 29% (9). Hasta un 20% de las mujeres que han presentado 3 o más pérdidas fetales consecutivas tienen anticuerpos aFL positivos (10).

Definición

El SAF es una trombofilia adquirida mediada por autoanticuerpos que se caracteriza por trombosis venosa o arterial repetitiva, complicaciones del embarazo en presencia de autoanticuerpos contra las proteínas plasmáticas que se ligan a los fosfolípidos, es decir, anticuerpos antifosfolípidos (aFL)(11).

Los anticuerpos que se encuentran positivos en esta enfermedad son: anticuerpos antifosfolípidos (aFL), anticuerpo anticardiolipina (aCL) y/o anticuerpo anti β 2 glicoproteína I (a β 2 GPI).

Clasificación

En esta enfermedad se puede encontrar una amplia gama de manifestaciones clínicas así como de perfiles serológicos, por esta razón para diagnosticarla el paciente tiene que cumplir con al menos 1 criterio clínico y 1 criterio de laboratorio (12).

Criterios clínicos: Criterios de Sydney	
1.	Trombosis vascular: > o = 1 episodio clínico de trombosis arterial, venosa o de pequeño vaso, en cualquier tejido u órgano
2.	Morbilidad durante el embarazo: a) > o = 1 muerte de un feto morfológicamente normal no explicada a la semana 10 de gestación o después de ésta, ó b) > o = 1 nacimiento prematuro de un neonato morfológicamente normal antes de la semana 34 de gestación a causa de: eclampisa, preeclampsia severa, insuficiencia placentaria ó c) > o = 3 abortos espontáneos consecutivos no explicados, antes de la semana 10 de gestación, con exclusión de anomalías anatómicas u hormonales maternas, y exclusión de anomalías cromosómicas paternas y maternas.
Criterios de laboratorio	
1.	Anticoagulante lúpico presente en plasma, en > o = 2 ocasiones con al menos con 12 semanas de diferencia.
2.	Anticuerpo anticardiolipina subtipo IgG o IgM, en títulos medianos o altos (>40 GLP o MPL, o > percentila 99), en > o = 2 ocasiones con al menos con 12 semanas de diferencia.
3.	Anticuerpo anti β 2 glicoproteína I en títulos medianos o altos (> percentila 99), en > o = 2 ocasiones con al menos con 12 semanas de diferencia.

La razón por la que se requiere que los anticuerpos aFL se presenten en títulos altos es porque en títulos bajos se pueden asociar con infecciones como: HIV, CMV, sífilis, y rubeola.

El criterio más específico en cuanto a la morbilidad durante el embarazo es la muerte fetal, mientras el criterio más sensible son los abortos tempranos recurrentes.

Es importante mencionar también que la clasificación de un paciente como SAF deberá ser evitada si hay menos de 12 semanas o más de 5 años de diferencia entre títulos de anticuerpos aFL positivos.

Otra manera de clasificar el SAF es como: primario, sin ninguna enfermedad autoinmune concomitante, o secundario, concomitante con LES. El consenso de Sydney no recomienda este tipo de clasificación ya que no existen diferencias entre las consecuencias clínicas del SAF entre los pacientes de estas dos categorías (12).

La forma más severa del SAF es el síndrome antifosfolípidos catastrófico (SAFC), el cual se manifiesta en la minoría de los pacientes (1%), usualmente asociado con microtrombosis (5). Las características de los pacientes que lo presentan sufren son: a) Formación rápida de trombos que resultan en una disfunción orgánica múltiple; b) asociación con otras microangiopatías trombóticas; c) evidencia de respuesta inflamatoria sistémica; d) alto riesgo de involucro de órganos inusuales; y e) relativamente alta tasa de mortalidad a pesar de terapia óptima (13).

Para hacer el diagnóstico de SAFC, en 2002 se propuso una clasificación preliminar que fue validada en 2005: (14).

1. Evidencia de involucro de 3 o más órganos, sistemas y/o tejidos
2. Desarrollo de manifestaciones simultáneamente o en menos de una semana
3. Confirmación histopatológica de oclusión de pequeño vaso
4. Confirmación de laboratorio de la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico y/o anticuerpos anticardiolipina)
SAF catastrófico definitivo : Todos los criterios presentes
SAF catastrófico probable: Los 4 criterios, sólo en 2 órganos, sistemas y/o tejidos involucrados

Los 4 criterios, con ausencia de confirmación por laboratorio de anticuerpos antifosfolípidos
Criterios 1,2 y 4
Criterios 1,3 y 4, con el desarrollo de un tercer evento después de una semana pero con menos de un mes de la presentación inicial, a pesar de anticoagulación

Dentro de la gama de presentaciones que tiene el SAF, existe un subtipo muy difícil de diagnosticar, el SAF seronegativo. En estos pacientes el cuadro clínico es muy sugestivo de SAF pero ningún marcador serológico validado es positivo. Las posibles explicaciones de esta presentación son: otro diagnóstico, Anticuerpos aFL previamente positivos que se volvieron negativos, o lo más probable, un examen de laboratorio inadecuado. Los expertos recomiendan que si el paciente tiene un cuadro clínico con alta sospecha de SAF, es mejor darle tratamiento (15).

Manifestaciones asociadas con SAF

Se ha observado que existen algunas manifestaciones presentes en pacientes con SAF pero que no han sido incluidas dentro de los criterios de clasificación ya que son poco específicas y todavía son tema de controversia entre los expertos, dentro de ellas encontramos:

1. Manifestaciones cardiacas: lesiones valvulares (vegetaciones, engrosamiento, disfunción). Frecuentes en SAF, independientes de LES. Hallazgos contradictorios por diferencias en la técnica o en la descripción ecocardiográfica (16,17).
2. Manifestaciones neurológicas: La presencia de anticuerpos aFL a largo plazo se ha asociado como factor de riesgo para demencia o disfunción cognitiva. Estudios prospectivos han descartado la asociación de SAF con migraña. En raras ocasiones,

se ha observado relación entre SAF y mielitis transversa. Faltan datos para evidenciar una relación entre el SAF y el curso clínico de la epilepsia. (18,19).

3. Manifestaciones cutáneas: El lívido reticularis es más prevalente entre pacientes con SAF y LES; y en mujeres. Se ha relacionado también con pacientes con anticuerpos aCL positivos y trombosis. Pueden presentar también ulceraciones, lesiones pseudo-vasculíticas, gangrena digital, flebitis superficial, hemorragias en astilla subungueales así como anetoderma (área circunscrita con pérdida de tejido elástico) (20,21).
4. Manifestaciones renales: vasculopatía renal de pequeño vaso e isquemia renal crónica. Es independiente de la nefropatía lúpica y no correlaciona con la pérdida de función renal (22,23).
5. Trombocitopenia: más común en pacientes con SAF y LES que en pacientes con SAF únicamente. Moderada de 100 000-50 000, severa con menos de 50 000 (24).
6. Anticuerpos anticardiolipina IgA. Aunque no son parte de los criterios validados de laboratorio, se ha visto asociación entre la presencia de éstos y trombosis en pacientes con SAF (25).

Particularidades de los anticuerpos antifosfolípidos

El AL es el anticuerpo que más se relaciona con trombosis, morbilidad en el embarazo, y trombosis en pacientes con LES. Es el anticuerpo más sensible para el diagnóstico de SAF, pero como ningún laboratorio es 100% sensible, se recomienda usar 2 o más laboratorios con diferentes técnicas antes de excluir la presencia de AL. Si el paciente se encuentra anticoagulado se recomienda diluir la muestra del paciente con plasma

normal a razón de 1:2 antes de realizar el examen. Si el INR esta prolongado mas de 3.5, es mejor no solicitar el AL hasta revertir la anticoagulación a menos de este punto de corte.

En cuanto al aCL, los laboratorios todavía no llegan a un acuerdo entre ensayos comerciales, por eso todavía hay cierta discrepancia en calibración y metodología. Los aCL IgM tienden a dar falsos positivos particularmente en bajos títulos en la presencia de factor reumatoide o de crioglobulinas.

El anticuerpo a β 2 GPI muestra mayor especificidad que aCL para diagnóstico de SAF. En 3-10% de pacientes con SAF puede ser el único anticuerpo positivo. La presencia de este anticuerpo en títulos altos (> percentila 99) puede estar asociado con alto riesgo de trombosis.

Los anticuerpos antiprotrombina (aPT) son un grupo heterogéneo de anticuerpos que han dado resultados contradictorios con baja especificidad para el diagnóstico de SAF, por lo que no han sido incluidos como criterios diagnósticos (12).

Patogénesis del SAF

Existen múltiples mecanismos que se proponen como patogénesis del SAF. De éstos el más aceptado es que el proceso inicia con la activación o apoptosis de plaquetas, células endoteliales o trofoblasto, mientras que la fosfatidilserina (un fosfolípido de carga negativa), migra desde la parte interna de la membrana celular hasta la membrana celular externa. La β 2 GPI circulante se une a la fosfatidilserina y posteriormente el anticuerpo aFL se une al dímero β 2 GPI. Esta unión activa la cascada del complemento de forma extracelular; inicia una cascada de señalización

intracelular, probablemente por medio de receptores de superficie de C5a y β 2 GPI; y recluta y activa células inflamatorias efectoras, incluyendo monocitos, neutrófilos y plaquetas, llevando a la liberación de productos proinflamatorios (Factor de necrosis tumoral(FNT), oxidantes y proteasas), además de la inducción de un fenotipo protrombótico.

Todavía no se identifica el receptor que traduce las señales de la membrana celular al núcleo, los siguientes candidatos han sido sugeridos: apoER2, annexina A2 y un receptor TOLL-like.

Aunado a esto, mediante la regulación negativa de la señal de transductor y activador de transcripción 5 (STAT5), el anticuerpo aFL inhibe la producción de prolactina placentaria y factor de crecimiento similar a la insulina (FCSI-1), y ellos afectan adversamente la formación de sincitio trofoblasto , apoptosis placentaria e invasión trofoblástica, todos estos procesos se requieren para el establecimiento de la función placentaria.

Otro posible mecanismo que contribuye a la trombosis incluye la inhibición de la cascada de coagulación mediante inhibición de reacciones catalizadas por fosfolípidos (ej. Activación de proteínas procoagulantes, inhibición de proteína C y S), inducción de factor tisular en monocitos y reducción de la fibrinólisis (25).

Desarrollo de escala DIAPS

El SAF es causa importante de morbilidad y mortalidad en el paciente que lo padece. Múltiples estudios han evidenciado que el SAF primario así como el secundario,

asociado a LES, aumenta la tasa de mortalidad hasta en un 6.7% en pacientes con 3-8 años de diagnóstico (26).

La evaluación de el daño crónico por SAF durante años se ha realizado usando el Systemic Lupus International Collaborating Clinics damage index (SLICC), en un estudio prospectivo de una cohorte china de pacientes con SAF se encontró una prevalencia de daño orgánico de 43% y una mortalidad acumulada de 4.6% a 5 años y 7.8% a 10 años (27).

En otro estudio español de una cohorte prospectiva observacional de pacientes con LES se notó, al seguimiento con puntuaciones de SLICC a los 1, 3, 5, 10, 15, 20 y 25 años, que el SAF es un predictor irreversible de daño orgánico y un factor de riesgo independiente para mortalidad al igual que la edad y la nefritis lúpica (28).

La mayor morbilidad en pacientes con SAF primario y secundario ha sido atribuida a daño neurológico, en el caso de SAF secundario se atribuye también a la nefropatía lúpica. En el estudio griego de una cohorte retrospectiva a 2 años de pacientes con SAF primario y secundario se observó que la afección arterial presentó el puntaje más alto de daño orgánico usando el SLICC (29).

Recientemente se desarrolló una escala para clasificar el daño orgánico crónico por SAF: Damage Index Antiphospholipid Síndrome (DIAPS). Se llegó a un acuerdo entre 47 expertos, en donde evaluaron 37 variables, encontrando como resultado que las

manifestaciones que dejan mayores secuelas en SAF son: trombosis venosa y evento isquémico vascular cerebral. Con la validación de este nuevo índice se puede evaluar el daño a órgano blanco así como la calidad de vida en los pacientes con consecuencias de padecer SAF (30). (Tabla 2. Ítems incluidos en DIAPS).

II. Justificación: Los pacientes con SAF tienen múltiples secuelas después de eventos tromboticos arteriales o venosos que les condicionan incapacidades, es importante evaluarlas de forma objetiva.

Planteamiento del problema: no hay estudios que evalúen la utilidad de un nuevo cuestionario (DIAPS) como herramienta para evaluar el daño por SAF y se correlacione con herramientas anteriormente utilizadas (SLICC).

III. Objetivo primario: Evaluar daño crónico en pacientes con SAF mediante los cuestionarios DIAPS y SLICC

IV. Objetivos secundarios:

- 1) Describir las características clínicas, de laboratorio y tratamiento de un grupo de pacientes de consulta externa con SAF.
- 2) Identificar la correlación entre el puntaje DIAPS y las variables clínicas de la enfermedad.
- 3) Describir la correlación entre el cuestionario DIAPS y cuestionario SLICC.

V. Material y métodos

Diseño del estudio

Observacional, transversal, analítico.

Se desarrolló un estudio observacional, transversal para evaluar una muestra de pacientes con SAF primario o secundario del Centro Médico ABC en la consulta externa con el objetivo de evaluar el daño a órganos y sistemas usando la escala DIAPS (cuestionario) como herramienta, registrando variables independientes como fecha de diagnóstico, comorbilidades, tiempo de evolución, edad y sexo, medicación, eventos isquémicos (localización y número), eventos obstétricos (pérdidas fetales, óbitos, insuficiencia placentaria, preclampsia y eclampsia). Al obtener estos datos se realizó un análisis para evaluar cuáles fueron las secuelas mayormente presentadas, la correlación con el cuestionario anteriormente usado (SLICC).

Criterios de Inclusión

Pacientes que acuden a la consulta externa y que acepten participar en el estudio.

Diagnóstico de SAF de acuerdo a los siguientes criterios:

1. Criterios de Sydney: 1 criterio clínico y 1 criterio de laboratorio.
2. SAF catastrófico diagnosticados de acuerdo a los criterios preliminares validados para SAF catastrófico.
3. Pacientes con diagnóstico conocido por historial médico y antecedentes a pesar de no contar con reporte de serología de acuerdo a opinión de experto y antecedentes.

Criterios de exclusión

Pacientes con SAF seronegativo o expedientes incompletos.

Universo de estudio

Pacientes de la consulta externa de reumatología del CMABC durante periodo comprendido entre enero 2000 y julio 2015.

Cálculo de tamaño de muestra.

Se utilizará muestreo no probabilístico por conveniencia que incluya casos subsecuentes durante el periodo de tiempo entre enero 2000 y julio 2015.

Procedimientos

Se interrogará a los pacientes que acuden de forma habitual a consulta subsecuente de reumatología con diagnóstico de SAF, se tomarán características clínicas, demográficas y se aplicarán los cuestionarios DIAPS y SLICC, adicionalmente se accederá al expediente electrónico y al expediente de consulta externa para recabar resultados de laboratorio, serología y antecedentes de relevancia, la información es capturada en formatos de recolección de datos y vaciada en una base de datos diseñada específicamente para este estudio.

VI. Análisis estadístico

1. Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión, las variables categóricas con medidas de frecuencia absoluta y relativa y las variables lineales como promedio y desviación estándar o

mediana y rangos intercuartilares según corresponda a la distribución de frecuencias.

2. Las pruebas de hipótesis para evaluar variables lineales son el coeficiente de correlación de Pearson o spearman de acuerdo al comportamiento de la distribución.
3. Significancia estadística con error alfa menor de 5% a dos colas.
4. La paquetería estadística utilizada STATA SE10.0

VII. Consideraciones éticas

De acuerdo con el artículo 96 de la Ley General de Salud, este estudio se cataloga como de riesgo nulo para los participantes, ya que no involucra procedimientos que pongan en peligro la salud de los mismos, además de que podrá contribuir a la solución de problemas de salud .De acuerdo al reglamento de dicha ley en materia de investigación con seres humanos, en sus artículos 14 y 17 el presente proyecto, no presenta riesgo. Los datos serán tratados de forma confidencial sin hacer mención del nombre o códigos en particular tanto para identificación de pacientes como de médicos que hayan tratado a los pacientes, se solicitará evaluación por el departamento de ética y de investigación del CMABC y se obtendrá un número de registro para elaborar los documentos relacionados con este trabajo.

VIII. Contribución del proyecto al avance del conocimiento

Con los datos obtenidos de este estudio se podrán saber objetivamente las secuelas que presentan los pacientes con SAF y cuáles de ellas son las que les producen un mayor compromiso en cuanto a calidad de vida así como el pronóstico de estos pacientes. De la misma manera se podrán realizar programas para prevención, detección temprana y tratamiento de éstos eventos trombóticos.

IX. Resultados

Se incluyeron un total de 29 pacientes con edad promedio de 42.6 ± 16.6 años, el 86.2% de sexo femenino, 6.9% presentación catastrófica. SAF primario en el 65% de los pacientes y secundario a Lupus y síndrome de Sjögren en el 20.7 y 13.8%, respectivamente. Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial sistémica, hipotiroidismo, cáncer y otras trombofilias en el 17.2, 10.3, 13.8 y 10.3%, respectivamente. Las secuelas por trombosis fueron en orden de frecuencia trombosis venosa profunda, complicaciones obstétricas, enfermedad vascular cerebral, tromboembolia pulmonar, en el 31, 27, 20.7 y 10.3%, respectivamente. La serología incluyó positividad para anticoagulante lúpico en el 48.3%, anti beta 2 glicoproteína 1 en 20.7% y anticardiolipinas en el 42.9%.

Los pacientes fueron tratados con ácido acetil salicílico en el 65%, antimaláricos en el 44.8% y cumarínicos en el 37.9%. (tabla 1).

Puntaje DIAPS y correlación con SLICC

El puntaje del cuestionario DIAPS tuvo una media de 2.8 ± 2.7 puntos con una

mediana de 2 y RIQ 1 - 5, el puntaje de SLICC una media 2.14 1.9 de y mediana de 1 y RIQ 1 - 3.5. Finalmente la correlación entre el cuestionario SLICC y DIAPS fue de $r=0.868$ $p<0.005$. (Gráficos 1 y 2).

Tabla 1. Características del total de pacientes evaluados por DIAPS (n=27)*		
Socio demográficas		
	Edad, media (DE)	42.6 (16.6)
	Sexo femenino	25 (86.2)
Presentación clínica		
	Síndrome AFP catastrófico	2 (6.9)
	Primario	19 (65)
	Secundario a:	
	Lupus	6 (20.7)
	Sjögren	4 (13.8)
Comorbilidades		
	Hipertensión arterial sistémica	5 (17.2)
	Hipotiroidismo	3 (10.3)
	Otras trombofilias¶	4 (13.8)
	Cáncer	3 (10.3)
Secuelas trombóticas		
	Trombosis venosa profunda	9 (31)
	Complicaciones obstétricas	8 (27)
	Enfermedad vascular cerebral	6 (20.7)
	Tromboembolia pulmonar	3 (10.3)
	Amputaciones	1 (3.4)
	Ceguera	1 (3.4)
	Enfermedad recurrente	3 (10.3)
Serología		
	Anticoagulante lúpico	14 (48.3)
	Anti - $\beta 2$ glicoproteína 1	6 (20.7)
	Anticardiolipinas	12 (42.9)
	Anticuerpos anti nucleares por IF	7(24.1)

	Otros anticuerpos antifosfolípidos	6 (20.7)
	Otros anticuerpos anti nucleares	2 (6.4)
Tratamiento		
	Acido acetil salicílico	17 (65.4)
	Antimaláricos	13 (44.8)
	Cumarínicos	11 (37.9)
	Otros tratamientos	4 (13.8)
Clinimetría		
	DIAPS, mediana (RIQ)	2 (1-5)
	SLICC, mediana (RIQ)	1 (1-3)

*Los valores se presentan como n(%) a menos que se especifique lo contrario.

¶ Presencia de Factor V de Leyden o mutación de la tetrahidrofolato reductasa.

DIAPS: *Damage Index In Antiphospholipid syndrome*; SLICC: *The Systemic Lupus Collaborating Clinics Damage index*.

Gráfico1. Correlación entre SLICC y DIAPS (n=29)

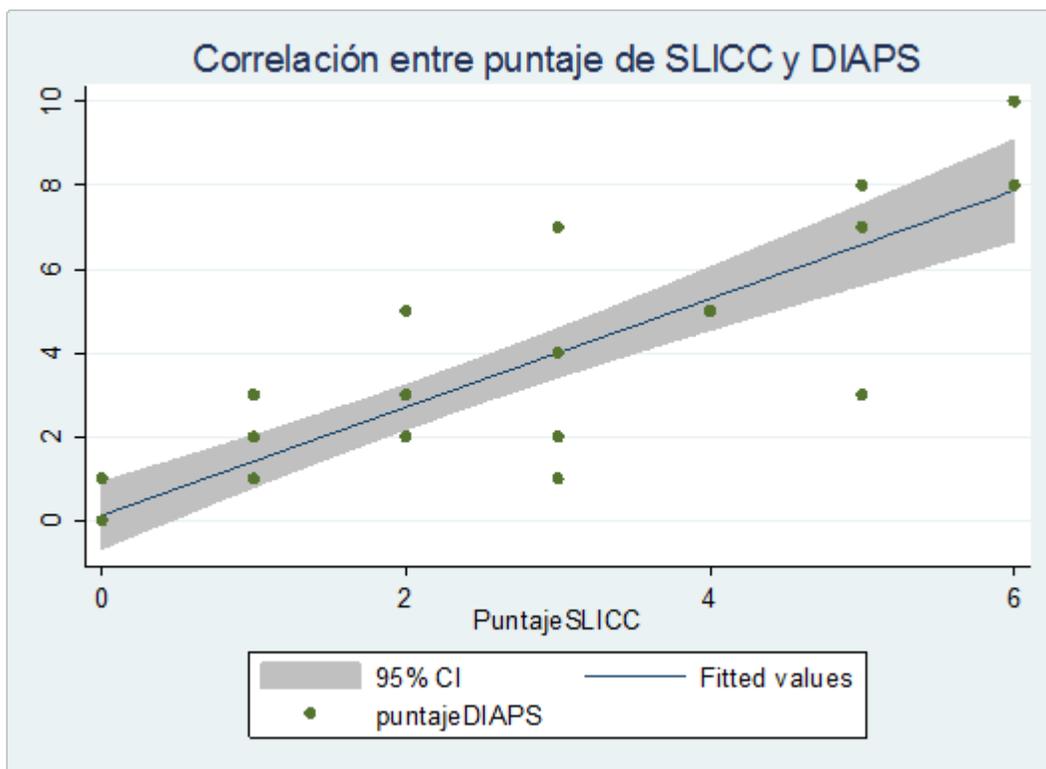


Gráfico 2. Puntos obtenidos para cada ítem del cuestionario DIAPS

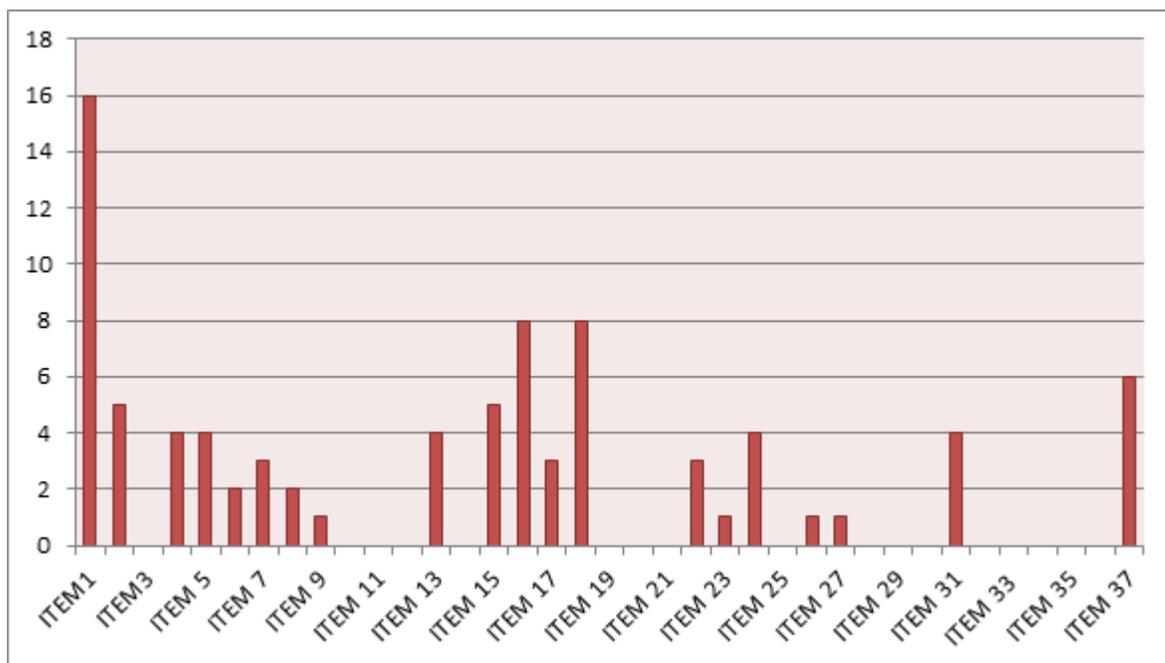


Tabla 2: Ítems incluidos en DIAPS

	Items included in DIAPS	Definition
	Peripheral vascular	
1	Deep vein thrombosis	Blood clot inside the lumen of a deep vein
2	Intermittent Claudication	Fatigue, cramps, pain and weakness of the legs secondary to peripheral arterial disease which begins with walking and improves with rest
3	Tissue loss (minor)	Absence of tissue secondary to necrosis of the affected area. Minor(pulp)
4	Tissue loss (major)	Absence of tissue secondary to necrosis of the affected area. Major (digit or limb)
5	Vascular venous Insufficiency	Morphological or functional abnormalities (venous valvular incompetence) of long duration, have to be categorized and treated accordingly with CEAP Classification ²
	Pulmonary	
6	Pulmonary infarction	X-Ray or CAT demonstration of pulmonary opacity or wedged-shaped density as a consequence of pulmonary vessel thromboembolic occlusion
7	Pulmonary arterial hypertension	Pulmonary artery pressure > 25mm Hg at rest or >30mmHg on exercise. Mild 30 - 49 mmHg, Moderate 50- 69 mmHg; Severe > 70 mm Hg.
8	Chronic thromboembolic pulmonary hypertension	Obstructive lesions, in the lobar, segmentary, or the main branches of the pulmonary artery secondary to chronic thromboembolism
9	Respiratory insufficiency	Secondary to multiple infarctions
	Cardiovascular	
10	Coronary artery bypass	Surgical treatment of occlusive disease of the coronary arteries that provides better blood flow in the epicardial coronary arteries leading to a decrease angina symptoms, complications of myocardial infarction and mortality.
11	Myocardial infarction	Clinical syndrome characterized by damage of the myocardial tissue caused by imbalance between oxygen myocardial input and oxygen demand
12	Cardiomyopathy	Alterations in myocardial perfusion obstruction microvasculature in the presence of normal coronary arteries
13	APL associated valve hearth disease:	ECHO* detection of valve lesions and /or b) Regurgitation and/or stenosis of mitral and/or aortic valve Valve Lesions according to Miyakis S et al ¹

	(asymptomatic, symptomatic)	
14	APL associated valve hearth disease requiring valve replacement	Progressive, symptomatic (NYHA functional class III-IV) moderate or severe valve disease
	Neuropsychiatric	
15	Cognitive impairment	Memory deficit, difficulty with calculation, poor concentration, difficulty in spoken or written language, impaired performance level, documented on clinical examination or by formal neurocognitive testing.
16	Seizures	Paroxysmal electrical discharge occurring in the brain and producing characteristics physical changes including tonic and clonical movements and certain behavioral disorders.
17	Ischemic stroke with hemiparesia	Cerebrovascular thrombotic event resulting in focal finding as paresis
18	Ischemic stroke with hemiplegia	Cerebrovascular thrombotic event resulting in focal finding such as hemiplegia or aphasia
19	Multinfarct dementia	Cognitive impairment caused by, or associated with, vascular factors confirmed by neuroimaging (MRI/CT)
20	Cranial Neurophaty	Damage to a cranial nerve resulting in either motor or sensory dysfunction
21	Sudden sensorineural Hearing loss	Acute unexplained hearing loss nearly always unilateral that occurs over less than 72 hour period (demonstrated by evoked potentials)
22	Transverse myelitis	Lower-extremity weakness or sensory loss with loss of rectal and urinary bladder sphincter control
23	Optic Neuropathy	Inflammatory or ischemic condition documented by MRI of the brain and orbits that causes acute visual loss
24	Peripheral neuropathy	Damage to a peripheral nerve resulting in either motor or sensory dysfunction.
25	Abnormal movements:	
	-Dystonia	Movement disorder characterized by involuntary sustained muscle contraction that result in twisting and repetitive movements or abnormal postures
	-Chorea	Movement disorder characterized by involuntary brief, random and irregular movements of the limbs and face, emotional or abnormal postures
	-Parkinsonism	Bradykinesia, tremor, rigidity without a good response to dopaminergic therapy
	Ophthalmologic	
26	Retinal vaso-occlusive disease	Occlusion caused by arterial or venous thrombosis, conditioning severe loss of visual acuity
27	Blindness	Total visual loss caused by any of the above ocular manifestations
	Renal	
28	Chronic renal failure	Estimated or measured by a glomerular filtration rate less than 60ml/min/1.73m2. Regardless of dialysis or transplantation
29	Renal thrombotic microangiopathy	Demonstrated by kidney biopsy.
	Musculoskeletal	
30	Avascular Necrosis	Pathologic process characterized by compromise of the bone vasculature leading to the death of bone and marrow cells, demonstrated by imaging techniques
	Cutaneous	
31	Chronic cutaneous Ulcers	Skin ulceration secondary to thrombotic microangiopathy
	Gastrointestinal	
32	Mesenteric thrombosis	Thrombosis of the mesenteric arteries or veins, leading to ischemia and eventually necrosis of any intestinal segment, spleen, liver or gall bladder.
33	Budd Chiari syndrome	Clinico-pathological entity caused by thrombotic obstruction of hepatic venous blood flow either at the level of the hepatic veins or the inferior vena cava.
34	Cirrhosis of the liver	Chronic liver disease characterized by progressive fibrosis leading to loss of liver function
	Endocrine	
35	Suprarenal Insufficiency	Deficit in the production of suprarenal steroid hormones due to a thrombosis or hemorrhagic infarct of the suprarenal glands
36	Hypopituitarism	Pituitary gland Insufficiency caused by of thrombosis/ischemia
37	Infertility	Failure to conceive after 12 months of frequent intercourse without use of contraception in women under age 35 and after six months in women over age 35

X. Discusión:

El SAF es una enfermedad que puede llevar a consecuencias devastadoras que pueden afectar la calidad de vida del paciente y de los que la rodean, afortunadamente en este estudio fueron muy pocos los pacientes que presentaron secuelas severas o irreversibles.

En este estudio se encontraron resultados que correlacionan con observaciones de estudios previos. Como todos los estudios de SAF y LES, la mayoría de las pacientes son mujeres de edad media alrededor de los 40 años. Es importante destacar que en esta ocasión la mayoría de pacientes tienen diagnóstico de SAF primario.

A diferencia del estudio de Amigo, et. al 2015 en el que la principal manifestación encontrada fue Evento vascular isquémico (EVC), en nuestro estudio fue trombosis venosa profunda (TVP), como se puede observar en el grafico 2, como ítem 1. Este hallazgo correlaciona con el trabajo de Grika et. al 2012, en el que también se refiere como primera manifestación trombótica la TVP.

Como segunda manifestación se encontraron los ítems 15 y 17 correspondientes a daño cognitivo y a Evento vascular isquémico (EVC) con hemiparesia.

En cuanto a la serología el anticuerpo más frecuentemente encontrado fue el anticoagulante lúpico (AL), este dato correlaciona con muchas otras publicaciones de estudios de pacientes con SAF (25,12). Como dato a destacar los 2 pacientes incluidos en el estudio como SAF catastrófico presentaron positividad para este anticuerpo. Otro dato importante a mencionar es que de los 3 pacientes que presentaron recurrencias trombóticas, 2 de ellos tienen AL positivo.

Otra de las observaciones realizadas es que el tratamiento en la mayoría de los pacientes (65.4%) es con antiagregante plaquetario: aspirina protec y el 37.9 utiliza cumarínico. Esto probablemente se pueda explicar ya que existen varias pacientes con SAF obstétrico que únicamente están manejadas con antiagregante plaquetario.

El puntaje de DIAPS obtenido en estos pacientes fue en promedio bajo (2 puntos), esto quiere decir que en general tienen poco daño a órganos y sistemas. La mejor explicación a esto es que los pacientes fueron diagnosticados tempranamente y han tenido un estrecho seguimiento que no les ha permitido desarrollar secuelas importantes. Además hay que mencionar que la muestra de pacientes es pequeña siendo ésta es una debilidad del estudio que no nos permite describir mayores repercusiones clínicas.

Uno de los dos pacientes con SAF catastrófico presentó un puntaje DIAPS de 10, siendo éste el mayor puntaje de todos los pacientes incluidos en el estudio, esto debido a múltiples amputaciones mayores (brazos y piernas).

Como podemos ver en el gráfico 2, la correlación entre el puntaje SLICC y DIAPS es muy significativo ($p < 0.005$), la interpretación a esto es que a pesar que el DIAPS es un cuestionario de valoración de daño mucho más específico para SAF que el SLICC; hecho inicialmente para evaluar el daño de LES; las manifestaciones que lo hacen más exclusivo de SAF son poco frecuentes. Además de que tenemos que volver a considerar la debilidad del estudio relacionada con una pequeña muestra de pacientes.

XI. CONCLUSIONES

En este trabajo pudimos corroborar que el DIAPS es un instrumento útil para la evaluación del daño sistémico de pacientes con SAF y que correlaciona con herramientas utilizadas anteriormente con la ventaja de ser específico para esta enfermedad. Además aportamos algunas observaciones que pueden ser tema de investigaciones futuras.

Por otro lado, pudimos demostrar también que la detección y tratamiento temprano así como el seguimiento estrecho de la enfermedad previene secuelas irreversibles, ya que este grupo de pacientes en promedio presentó un puntaje DIAPS bajo, reflejando así poco daño sistémico por SAF.

El SAF catastrófico es una enfermedad multiorgánica con repercusiones irreversibles que ocasiona puntajes de DIAPS elevados, es decir secuelas graves y múltiples, por lo que es importante su detección y tratamiento temprano.

Se necesitan más estudios para establecer un punto de corte dentro del puntaje DIAPS que establezca que un paciente presenta un estado severo de daño sistémico.

XII. REFERENCIAS

1. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1983;2 (8361): 1211-1214.
2. Loizou S, MsCrea JD, Rudge AC, et al. Measurement of anti-cardiolipin antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): standarization and quantitation of results. *Clin Exp Immunol*. 1985;62(3):738-745
3. Petri M: Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome, *J Autoimmun* 15:145-151, 2000), (Olech E, Merrill JT: The prevalence and clinical significance of antiphospholipid antibodies in rheumatoid arthritis, *Curr Rheumatol Rep* 8:100-108, 2006
4. Giron-González JA, Garcia del Rio E, Rodriguez C, et al: Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals, *J Rheumatol* 31:1560-1567, 2004
5. Aguiar, CL, Erkan D. Catastrophic antiphospholipid syndrome: hoy to diagnose a rare but highly fatal disease. *Ther Adv Musculoskel Dis* (2013) 5 (6) 305-314
6. Somers E, Magder LS, Petri ML: Antiphospholipid antibodies and incidence of venous thrombosis in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 29:2531-2536, 2002
7. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systematic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med*. 1990;112:682-698
8. Erkan D, Harrison MJ, Levy R, et al: Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, doublé blind, placebo-controlles trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals, *Arthritis Rheum* 56:2382-2391, 2007
9. Levine SR, Brey RL, Sawaya KL, et al: Recurrent stroke and thrombocclusive events in the antiphospholipid syndrome, *Ann Neurol* 38:119-124, 1995
10. Stephenson MD: Frequency of factors associates with habitual abortion in 197 couples, *Fertil Steril* 66:24-29, 1996
11. Haralampos, M. Moutsopoulos, Panyiotis G. Vlachoyiannopoloulos. “Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos”. Harrison, *Principios de Medicina interna*, 18ª edición, Mc Graw Hill, Nueva York, N.Y. U.S.A. 2012, p. 2736

12. Miyakis S, Lockshin, M., Atsumi, T., Branch D., Brey, R., Cervera, R. et al (2006) International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 4;295-306
13. Cervera, R. and Asherson, R. (2004) Multiorgan failure due to rapid occlusive vascular disease in antiphospholipid syndrome: the 'catastrophic' antiphospholipid syndrome. *APLAR J Rheumatol* 7:254-262
14. Cervera, R., Font, J., Gómez-Puerta, A., Espinosa, G., Cucho, M., Bucciarelli, S. et al. For CAPS Registry Project Group (2005) Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 64: 1205-1209
15. Misasi, R., Capozzi, A., Longo, A., et al. "New" Antigenic targets and methodological approaches for refining laboratory diagnosis of antiphospholipid syndrome". *Journal of immunology research*, Volume 2015, Article ID 858542, 13 pages
16. Turiel M, Muzzupappa S, Gottardi B, Crema C, Sarzi-Puttini P, Rossi E. Evaluation of cardiac abnormalities and embolic sources in primary antiphospholipid syndrome by transesophageal echocardiography. *Lupus* 2000; 9: 406-12
17. Cervera R. Coronary and valvular syndromes and antiphospholipid antibodies. *Thromb Res* 2004; 114: 501-7
18. Chapman J, Abu-Katash M, Inzelberg R, Yust I, Neufeld MY, Vardinon N, Treves TA, Korczyn AD. Prevalence and clinical features of dementia associated with the antiphospholipid syndrome and circulating anticoagulants. *J Neurol Sci* 2002; 203-204: 81-4
19. Mc Laurin EY, Holliday SL, Williams P, Brey RL. Predictors of cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2005; 64: 297-303
20. Naldi L, Locati F, Marchesi L, Cortelazzo S, Finazzi G, Galli M, Brevi A, Cainelli T, Barbui T. Cutaneous manifestations associated with antiphospholipid antibodies in patients with suspected primary antiphospholipid syndrome: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 219-22
21. Toubi E, Krause I, Fraser A, Lev S, Stojanovich L, Rovensky J, Blank M, Shoenfeld Y. Livedo reticularis is a marker for predicting multi-system thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 499-504
22. Daugas E, Nochy D, Huong du LT, Duhaut P, Beaufile H, Caudwell V, Bariety J, Piette JC, Hill G. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am SocNephrol* 2002; 13: 42-52

23. Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations, and long-term outcome. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2569–79
24. Diz-Kucukkaya R, Hacıhanefioglu A, Yenerel M, Turgut M, Keskin H, Nalcaci M, Inanc M. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura: a prospective cohort study. *Blood* 2001; 98: 1760–4
25. Doruk Erkan, Jane E. Salmon, Michael D. Lockshin. “Antiphospholipid syndrome”. *Kelley’s Textbook of Rheumatology*. 9th edition, El Sevier, U.S.A. 2013, p. 1332-1333). (Anexo 2 Imagen
26. Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashta MA. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*. 2007;57:1487-1495
27. Chi Chiu Mok, MD, FRCP, Pak To Chan, MB, MRCP, Ling Yin Ho, MB, MRCP, Ka Lung Yu, MB, FRCP, and Chi Hung To, MB MRCP. Prevalence of the Antiphospholipid syndrome and its effect on survival in 679 chinese patients with systemic lupus erythematosus. A cohort study. *Medicine*. Volume 92, number 4, July 2013
28. G, Ruiz Irastorza, MD, PhD, M-V, Egurbide, MD, Jon Ugalde, MD, C, Aguirre, MD, PhD. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med*/ vol 164, jan 12, 2004
29. Grika EP1, Ziakas PD, Zintzaras E, Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG. Morbidity, mortality, and organ damage in patients with antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*. 2012 Mar;39(3):516-23
30. Amigo MC, Barile LA, Barragan A, Espinosa-Cuervo G, Goycochea M, Martínez-Martínez LA, Medina G. Development and initial validation of a chronic damage index in patients with Antiphospholipid syndrome. *Lupus* (2015)0, 1-8.