



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

**SECRETARÍA DE SALUD**  
**HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**  
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

**“FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO  
PRIMARIO Y SECUNDARIO”**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

**DRA. IVONNE LETICIA REYES CETINA**

DIRECTORA DE TESIS:

**DRA. LIZBETH TERESA BECERRIL MENDOZA**

ASESOR DE TESIS:

**DRA. ROSA ELDA BARBOSA COBOS**



Número de Registro de Protocolo HJM 0100/16-R

CD. MX. JULIO DE 2016



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.

**AUTORIZACIÓN DE TESIS**

---

**DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS  
JEFE DE ENSEÑANZA**

---

**DR. JOSÉ MANUEL CONDE MERCADO  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO  
EN LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA**

---

**DRA. LIZBETH TERESA BECERRIL MENDOZA  
DIRECTORA DE TESIS**

---

**DRA. ROSA ELDA BARBOSA COBOS  
ASESORA DE TESIS**

***“Todo lo puedo en Cristo que me fortalece”***

***Filipenses 4:13.***

## **DEDICATORIA**

A mi padre, por ser mi apoyo incondicional en todos estos años, acompañarme en todo momento, saber impulsarme cuando fue necesario, levantarme cuando más lo necesitaba, y nunca perder la fe en mí.

A mi madre, por siempre estar a mi lado, tener las palabras exactas para motivarme y confortarme, por recordarme siempre que somos un instrumento de Dios y jamás dejarme perder la humildad.

## **AGRADECIMIENTOS**

Doy gracias a Dios, por permitirme llegar tan lejos, acompañarme y darme la fortaleza y sabiduría necesaria para el día a día.

Gracias al doctor José Manuel Conde Mercado, por dejarme ser parte de este curso, este gran hospital, y por darme su apoyo en todo momento.

A las doctoras Lizbeth Teresa Becerril Mendoza y Rosa Elda Barbosa Cobos, por permitirme ser parte de este trabajo, por sus conocimientos y dedicación, así como al servicio de Reumatología en general por su ayuda para la culminación de este proyecto.

Gracias al doctor Ricardo Berea Baltierra por su gran colaboración, sus conocimientos, y sobre todo su paciencia durante la realización de esta tesis.

Por último, y no por ser de menor importancia, a mis amigos, compañeros, personal de enfermería, y maestros, que durante estos años llegaron a convertirse en mi familia, y nunca perdieron la fe en mi. A todos y cada uno de ellos, gracias por permitirme ser parte de esta gran aventura y su apoyo incondicional.

## INDICE

I.	Introducción.....	1
II.	Marco Teórico.....	1
	1. Definición.....	1
	2. Epidemiología.....	2
	3. Factores de riesgo.....	4
	4. Patogenia.....	8
	5. Criterios de clasificación.....	10
	6. Tratamiento.....	12
III.	Justificación.....	15
IV.	Objetivos.....	17
	1. Objetivo general.....	17
	2. Objetivos secundario.....	17
V.	Hipótesis.....	18
	1. Hipótesis de la investigación.....	18
	2. Hipótesis nula.....	18
	3. Hipótesis alternativa.....	18
VI.	Metodología de la investigación.....	19
	1. Tipo de investigación.....	19
	2. Diseño del estudio.....	19
	3. Definición de población.....	19
	a. Criterios de inclusión.....	19
	b. Criterios de exclusión.....	19
	4. Tamaño de muestra.....	20
	5. Definición de variables.....	20
	6. Técnica y procedimiento.....	21
	7. Consideraciones éticas.....	22
	8. Análisis estadístico.....	22
	a. Análisis exploratorio.....	22
	b. Análisis descriptivo.....	22
VII.	Resultados.....	23
VIII.	Discusión.....	32
IX.	Conclusión.....	35
X.	Recomendaciones.....	36
XI.	Bibliografía.....	37
XII.	Anexo I.....	41

## **I.- INTRODUCCIÓN**

El síndrome antifosfolípido constituye un grupo de anticuerpos heterogéneos que reacciona en contra de ciertos complejos de proteínas y fosfolípidos. La positividad de estos anticuerpos está asociada con el aumento de riesgo para trombosis venosa, arterial y pérdidas fetales. Estos eventos clínicos y por laboratorio pueden ser primarios o secundarios a otras enfermedades autoinmunes. El sistema inmune parece realizar un importante papel en la progresión de la formación de aterosclerosis.

La aterosclerosis, es una de las causas de las enfermedades cardiovasculares, por lo que es considerada como una enfermedad inflamatoria autoinmune, a través de ciertos mecanismos que generan daño al endotelio. Por lo tanto, no debe sorprender que este síndrome se encuentre asociado con la aceleración de la aterosclerosis, y de ahí parte la importancia de la búsqueda de factores de riesgo cardiovasculares que promuevan la formación de aterosclerosis, aunado al daño propio de la enfermedad.

## **II.- Marco teórico**

### **1.- Definición**

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune sistémica, que se caracteriza por la presencia de trombosis arterial o venosa, pérdidas fetales y trombocitopenia, en presencia de anticuerpos antifosfolípido (aPL) llamado anticoagulante lúpico (LA), anticuerpo anticardiolipina (aCL) o anticuerpos dirigidos a varias proteínas, principalmente beta 2 glicoproteína-1 ( $\beta_2$ GP1), o en presencia de los tres. El SAF se define como primario cuando no se encuentra asociado a ninguna otra enfermedad autoinmune; o puede estar asociado con otras enfermedades, principalmente a lupus eritematoso sistémico (LES), pero ocasionalmente con otras condiciones autoinmunes, infecciones, drogas, y malignidad. El SAF primario raramente progresa a LES.<sup>1</sup>

Los aPL han estado implicados en las reacciones que interfieren en casi todas las reacciones hemostáticas y de las células endoteliales. Debido al amplio espectro clínico del SAF, cualquier combinación de eventos oclusivos pueden ocurrir en un mismo individuo, y el intervalo de tiempo entre los eventos puede variar considerablemente de semanas a meses o incluso años.<sup>2</sup>

La prevalencia de enfermedades cardiovasculares (ECV) en paciente con enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas es mayor que en la población general, de acuerdo a resultados de los componentes de los factores de riesgo cardiovasculares que pueden acompañar a estas enfermedades.<sup>3</sup>

El SAF es una condición autoinmune pro-trombótica que afecta el endotelio con alto potencial de riesgo para recurrencia de trombosis. Se ha descrito en diferente literatura la incidencia de recurrencia de trombosis de hasta 5 a 16 %.<sup>4,5</sup>

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) se mantienen como una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial, contando con 17.3 millones de muerte por año, un número que se espera aumente a > 23.6 millones para el año 2030. Las poblaciones más afectadas con aquellas en vías de desarrollo, en donde el 80 % de las muertes ocurre en edades tempranas, a diferencia de países de primer mundo.<sup>6</sup> La valoración inicial de los adultos aparentemente sanos en riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares asociados con enfermedad aterosclerótica, con la finalidad de evaluar factores de riesgo cardiovasculares en individuos asintomáticos. Aunque aún no está claro el corte de edad para definir el inicio de riesgo para ECV, anomalías sub-clínicas y factores de riesgo elevados pueden ser detectados en adolescentes así como en adultos jóvenes. Se tiene estimado que si todas las formas de ECV fueran eliminadas, la expectativa de vida se elevaría hasta 7 años.<sup>7</sup>

## **2.- Epidemiología**

En Latinoamérica se realizó un estudio donde se busca obtener la prevalencia y características de las principales manifestaciones clínicas e inmunológicas es una cohorte de pacientes con diagnóstico de SAF primario. Se obtuvieron datos de 100 pacientes con SAF primario de Colombia, México y Ecuador. La cohorte consistió en 92 pacientes mujeres, y ocho hombres. El promedio de edad al inicio de los síntomas atribuibles a la enfermedad fue de  $32.7 \pm 10.9$ . Las manifestaciones más comunes que se reportaron fueron la trombosis venosa profunda 23 %, livedo reticularis 18 %, migraña 18 %, y enfermedad vascular cerebral (EVC) 18 %. La incidencia más común en mujeres embarazadas, fueron las pérdidas gestacionales tempranas 54.1 %. Varias manifestaciones clínicas fueron más prevalentes en la población Latino América a diferencia de la europea, por ejemplo amnesia global transitoria, micro trombosis pulmonar, artralgias, pérdidas gestacionales. (Tabla 1)<sup>8</sup>

**Tabla 1 Manifestaciones Clínicas**

<b>Manifestaciones clínicas</b>	<b>Pacientes Latino Americanos %</b>
Trombosis periférica	
Trombosis venosa profunda en extremidad inferior	23
Tromboflebitis superficial en extremidad inferior	7
Trombosis arterial en extremidad superior	2
Trombosis venosa subclavia	1
Trombosis venosa en extremidad superior	2
Manifestaciones neurológicas	
Migraña	18
Enfermedad Vascular Cerebral	18
Amnesia global transitoria	3
Encefalopatía isquémica aguda	3
Epilepsia	2
Demencia multiinfarto	2
Corea	2
Ataxia cerebelar	1
Trombosis venosa cerebral	3
Mielopatía transversa	1
Manifestaciones cardíacas	
Disfunción-adelgazamiento valvular	8
Vegetaciones	1
Cardiomiopatía aguda	0
Infarto agudo al miocardio	3
Manifestaciones pulmonares	
Microtrombosis pulmonar	5
Embolismo e infarto pulmonar	2
Trombosis arterial pulmonar	1
Hipertensión pulmonar primaria	0
Síndrome de dificultad respiratoria aguda	0
Manifestaciones Renales y Adrenales	
Trombosis de vena renal	0
Síndrome de Addison	1
Manifestaciones Gastrointestinales	
Manifestaciones intestinales	1
Manifestaciones esplénicas	0
Manifestaciones pancreáticas	0
Manifestaciones Osteoarticulares	
Necrosis avascular del hueso	0
Manifestaciones Cutáneas	
<i>Livedo reticularis</i>	18
Úlceras	3
Necrosis cutánea superficial	1
Hemorragias en astilla subungueales múltiples	0
Gangrena digital	1
Manifestaciones Oftalmológicas	
Neuropatía isquémica óptica	3
Manifestaciones Hematológicas	

Trombocitopenia	4
Anemia hemolítica	5

*Tomada de Mejía-Romero R, et al. Primary antiphospholipid syndrome in Latin American mestizo patients: clinical and immunologic characteristics and comparison with European patients. Clin Rheumatol. 2008;27:891-897*

Los factores de riesgo cardiovascular son responsables de las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad general, tanto en el mundo como en México. Su importancia en la epidemia de enfermedades cardiovasculares no transmisibles (ECNT), incluidas las ECV, rebasa ampliamente a las enfermedades infecciosas y parasitarias; la velocidad de su crecimiento es cada vez mayor. Se considera que las ECNT afectan principalmente a las personas de mayor edad, pero hoy en día sabemos que casi la mitad de las muertes por estas enfermedades se producen de manera prematura en personas de menos de 70 años y una cuarta parte de esas defunciones corresponde a personas menores de 60 años.

Las ECV constituyen la segunda causa de muerte en el país, tanto en mujeres como en hombres. Cada año mueren alrededor de 17 millones de personas en el mundo por enfermedad cardiovascular y se estima que cada cuatro segundos ocurre un evento coronario y cada cinco segundos un EVC. Aproximadamente entre 1.5 a 5% de todos los hipertensos mueren cada año por causas directamente relacionadas a hipertensión arterial sistémica. Por su parte, la cardiopatía isquémica afecta a hombres de edad mediana y avanzada; su mortalidad es 20% más alta que en las mujeres, siendo los mayores de 65 años los más afectados. En el período comprendido entre 1993-2005, se han observado incrementos en la prevalencia de obesidad, hipercolesterolemia, hipertensión arterial y síndrome metabólico, de acuerdo con las encuestas nacionales.<sup>28, 29</sup>

### **3.- Factores de riesgo**

Existen factores de riesgo mayores tradicionales para el desarrollo de aterosclerosis como son: hipertensión, diabetes mellitus, obesidad, dislipidemia, tabaquismo, y vida sedentaria. Estos pueden contribuir al proceso de lesión endotelial, lo cual propagará la formación de placas de aterosclerosis. La hipertensión arterial (HTA) es un factor cardiovascular altamente asociado con el proceso de trombosis. Se ha reportado aumento en la frecuencia de aPL en el suero de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) implicando complicaciones microangiopáticas. El tabaquismo es uno de los mayores factores de riesgo cardiovascular para la aterosclerosis al inducir daño vascular que bloquea la vasodilatación dependiente del endotelio, probablemente a través de sus diferentes compuestos tóxicos como el monóxido de carbono y la nicotina. El cese del consumo del tabaco reduce el riesgo de tromboembolismo, previniendo la incidencia de

eventos cardiovasculares como el infarto agudo al miocardio (IAM), EVC, complicaciones que son altamente prevalentes en pacientes con SAF.<sup>9</sup>

En el 2013 la European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC) clasificó los niveles de tensión arterial para definir y clasificar la HTA en los siguientes:

- óptima – presión arterial sistólica (PAS) < 120 mm Hg y presión arterial diastólica (PAD) < 80 mm Hg
- normal - PAS 120-129 mm Hg y/o PAD 80-84 mm Hg
- Normal alta - PAS 130-139 mm Hg y/o PAD 85-89 mm Hg
- Hipertensión grado 1 - PAS 140-159 mm Hg y/o 90-99 mm Hg
- Hipertensión grado 2 - PAS 160-179 mm Hg y/o PAD 100-109 mm Hg
- Hipertensión grado 3- PAS ≥ 180 mm Hg y/o PAD ≥ 110 mm Hg
- Hipertensión sistólica aislada- PAS ≥ 140 mm Hg y PAD < 90 mm Hg

A pesar de la evidencia acerca de que la HTA es un factor de riesgo principal cardiovascular y la disminución de la presión arterial (PA) reduce considerablemente el riesgo, hay pruebas que en todo el mundo existe una proporción sensible de individuos hipertensos que son inconscientes de esta condición o, de ser consciente, no llevan adecuadamente el tratamiento; el objetivo en cuanto a los valores óptimos o deseados de la PA rara vez es alcanzado; el fracaso de alcanzar el control de PA es asociado con la persistencia de un riesgo elevado cardiovascular.<sup>10</sup>

La American Diabetes Association (ADA) estableció los siguientes criterios para realizar el diagnóstico de diabetes mellitus, con cualquiera de los siguientes:

- Glucosa sérica en ayuno ≥ 126 mg/dL ( ayuno ≥ 8 horas)
- Síntomas de hiperglucemia (como poliuria, polidipsia, visión borrosa) o crisis hiperglucémica con glucosa sérica aleatoria ≥ 200 mg/dL
- Glucosa sérica a las 2 horas ≥ 200 mg/dL durante tolerancia oral de glucosa con 75g
- Hemoglobina glicosilada (HbA1c) ≥ 6.5%
  - Esta prueba deberá realizarse en laboratorios certificados que utilicen el método de la National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) y estandarizado ó conforme a la Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)
  - La prueba de HbA1c puede no ser apropiada en:
    - Embarazadas (segundo y tercer trimestre)
    - Hemoglobinopatías y anemias

- Recambio eritrocitario anormal
  - Transfusión ó pérdida sanguínea reciente
  - Terapia con eritropoyetina
  - Hemodiálisis
- En ausencia de hiperglucemia, se deberá corroborar con la repetición de la prueba.

La diabetes mellitus, está asociada con el incremento en todas las causas de de mortalidad enfermedad coronaria, en hombres y mujeres. En todos los pacientes con diabetes, se deberán evaluar sistemáticamente factores de riesgo cardiovascular, entre ellos HTA, dislipidemia, tabaquismo y familiares con enfermedad coronaria. La enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD), definida como síndromes coronarios agudos (ACSs), historia de IAM, angina estable o inestable, revascularización coronaria o arterial, EVC, O enfermedad arterial periférica, presumen origen aterosclerótico, es la principal causa de morbilidad y mortalidad en individuos con diabetes. La coexistencia de diabetes tipo 2 con HTA y dislipidemia, son claros factores de riesgo para desarrollar ASCVD, así como la misma diabetes confiere un riesgo cardiovascular independiente.<sup>11</sup> El estudio ADVANCE, demostró una significativa reducción en el riesgo de eventos micro o macro vasculares, así como el riesgo de muerte por cualquier causa y origen cardiovascular, al realizar intervención en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e HTA.<sup>12</sup>

La obesidad es un factor que contribuye al aumento de la morbilidad y la mortalidad en la población en general. El tejido adiposo blanco se considera como un posible órgano endocrino porque algunas de sus acciones como la regulación metabólica de las funciones corporales como la termogénesis, alimentación, el metabolismo de los lípidos y la glucosa, y funciones cardiovasculares. La obesidad por lo tanto genera hipertrofia e hiperplasia de adipocitos, elevando los niveles de adipocitocinas, las cuales pueden conducir a reducir sensibilidad a la insulina, aumentando la contractilidad, y la inflamación endotelial.<sup>13</sup>

Es necesario resaltar el papel de los factores de riesgo no tradicionales en el proceso de aterosclerosis como la hiperhomocisteinemia y la lipoproteína a. La homocisteína es un aminoácido producido por la metilación de la metionina, la cual ocurre de manera intracelular. Altos niveles de esta molécula están asociados con un incremento en la frecuencia de eventos vasculares como infarto al miocardio, EVC y enfermedad arterial periférica.<sup>9</sup>

La lipoproteína A es una partícula lipídica circulante reconocida como un factor de riesgo independiente para la formación de placas de aterosclerosis y eventos cardiovasculares.

La molécula LDLox forma un complejo con  $\beta_2$ GP1 el cual puede ser detectado en el suero de paciente con SAF. El efecto de la LDLox en la patogénesis del SAF puede conducir a acelerar el proceso de aterosclerosis y esta molécula puede contribuir a perpetuar el proceso inmune a través de la producción de citocinas Th1 y proliferación de linfocitos.<sup>9</sup>

El síndrome metabólico presupone un alto riesgo cardiovascular, no per se, sino debido a sus componentes, el cual deber ser investigado y encontrado principalmente en pacientes con enfermedades reumáticas crónicas, quienes están sujetos a incrementar el riesgo de eventos tromboembólicos a través de los propios mecanismos de la enfermedad o por el tratamiento con corticoesteroides. Existen estudios que muestran alta frecuencia de síndrome metabólico en pacientes con enfermedades reumatológicas a diferencia de la población general.<sup>9</sup>

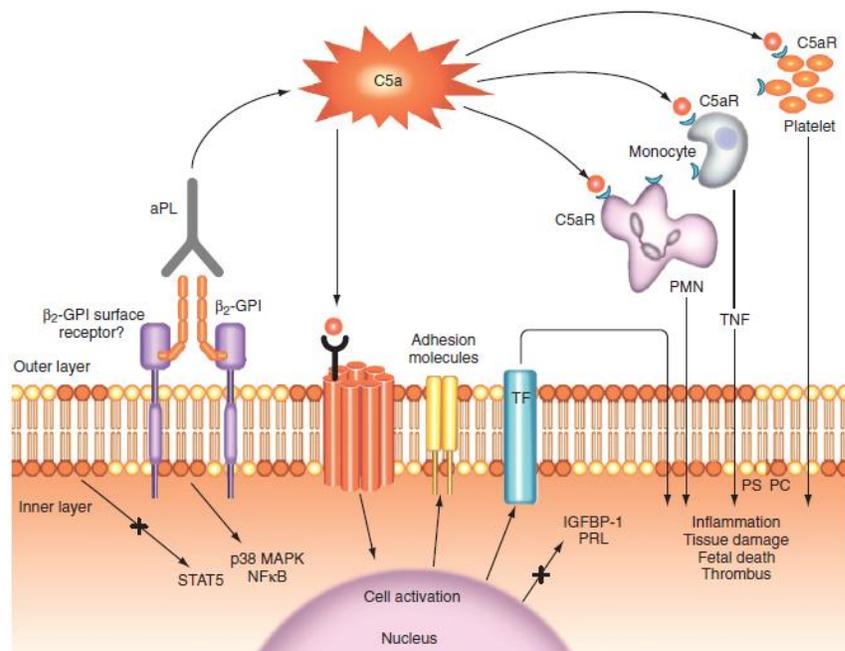
De acuerdo a la guía del National Cholesterol Education Program ATP III del 2001 define al síndrome metabólico, enfocándose en factores de riesgo cardiovasculares, si presenta uno de cualquiera de los siguientes criterios: obesidad abdominal, la cual se define como la circunferencia de la cintura en hombres  $\geq 102$  cm y en mujeres  $\geq 88$  cm; triglicéridos (TG) séricos  $\geq 150$  mg/dL o que se encuentra en tratamiento para TG elevados; lipoproteína de alta densidad sérica (HDL)  $< 40$  mg/dL en hombres y  $< 50$  mg/dL en mujeres, o que se encuentren en tratamiento para la disminución de estos; presión arterial  $\geq 130/85$  mmHg o en tratamiento para la disminución de esta; y glucosa plasmática  $\geq 100$  mg/dL o en tratamiento para glucosa elevada.<sup>13</sup>

En el 2005 la American Heart Association (AHA)/National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) actualizó estos criterios incluyendo los niveles anormales de la prueba rápida de glucosa a 100 mg/dL (de acuerdo a los criterios correspondientes de la ADA) incluyendo explícitamente a la Diabetes en la definición de hiperglucemia, así como incluyendo todos los tratamientos para el control de la los lípidos, la presión arterial así como dislipidemia.<sup>14</sup> En el 2006 la International Diabetes Federation (IDF) actualizó nuevamente los criterios, considerando la obesidad central como un elemento esencial en esta definición, agregando 2 de los siguientes criterios: TG  $\geq 150$  mg/dL o en tratamiento; HDL  $< 40$  mg/dL en varones y  $< 50$  mg/dL en mujeres, o en tratamiento para estos; PAS  $\geq 130$ , PAD  $\geq 85$  mmHg, o en tratamiento para HTA; glucosa sérica rápida  $\geq 100$  mg/dL o previamente diagnosticado con DM 2.<sup>15</sup>

#### 4.- Patogenia

La  $\beta_2$ GP1 es una proteína de cadena ligera altamente glicosilada, que se une ávidamente a fosfolípidos con carga negativa como cardiolipina, fosfatidilserina, o fosfatidilinositol. Posteriormente la  $\beta_2$ GP1 se dimeriza por los autoanticuerpos, y es activada. Este complejo integrado por el fosfolípido aniónico, la  $\beta_2$ GP1, y el anticuerpo, interacciona con las reacciones hemostáticas y diversos receptores celulares. Dentro de la patogénesis de la trombosis en el SAF, se tiene bien establecido los cambios en la cascada de la coagulación, incluyendo la inhibición de la proteína C, antitrombina, activación plaquetaria y el complemento, aumentando la expresión de moléculas de adhesión endotelial.<sup>2</sup>

Figura No. 1



Tomado de: Kelley's, 2013.

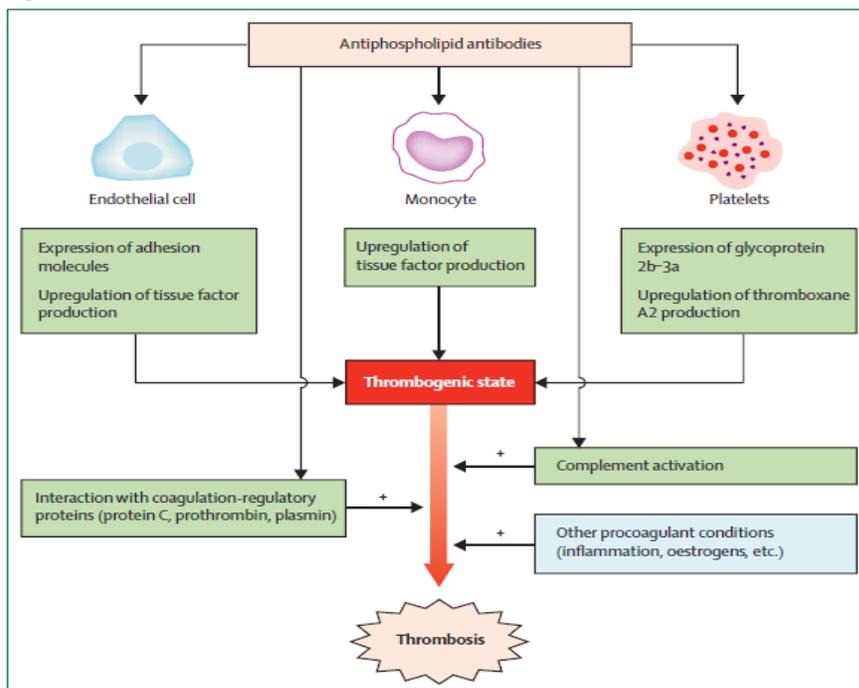
El aPL es el más probable relacionado con la trombosis a través de múltiples mecanismos. El proceso inicia con la activación de la apoptosis de plaquetas, células endoteliales, o trofoblastos, mientras que la fosfatidilserina migra del interior al exterior de la membrana celular. La  $\beta_2$ glicoproteína se une a la fosfatidilserina, y después los anticuerpos antifosfolípidos se unen a la  $\beta_2$ GP1 dimerizada.<sup>16</sup>

El complejo  $\beta_2$ GP1-anticuerpo antifosfolípido activa la cascada del complemento extracelular; iniciando una cascada de señalización intracelular, probablemente a través

de C5a y los receptores de superficie de anti- $\beta_2$ GP1, activando y reclutando células efectoras de inflamación, incluyendo monocitos, neutrófilos, y plaquetas, conduciendo a la liberación de productos proinflamatorios y la inducción de un fenotipo protrombótico.

Las células endoteliales y monocitos pueden ser activados por los aPL con la actividad de complejo  $\beta_2$ GP1-anticuerpo. Como respuesta a esto, las células endoteliales expresan moléculas de adhesión como las moléculas de adhesión celular intracelular-1, molécula de adhesión celular vascular-1, E-selectina, y ambas células endoteliales y monocitos reguladores de la producción de factor tisular. La activación de las plaquetas aumenta la expresión de la glucoproteína 2b-3a y la síntesis de tromboxano A2. El factor nuclear  $\kappa$ B (NF  $\kappa$ B) y la protein-cinasa activada-mitógena p38 son los mediadores más importantes de este proceso.<sup>17</sup>

**Figura No. 2**



Tomado de: Ruiz-Irastorza G. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010; 376: 1498–1509.

A través de la baja regulación de la señal del transductor y activador de la transcripción 5, los aPL inhiben la producción de prolactina placentaria y de factor de crecimiento tipo insulina unido a proteína 1, afectando de manera adversa la formación del sincitio trofoblástico, apoptosis placentaria, e invasión trofoblástica; todos estos procesos son necesarios para el funcionamiento adecuado de la placenta.

Otra posible contribución de los mecanismos mediados por aPL para la formación de trombosis incluyen la inhibición de reacciones de la cascada de la coagulación que son catalizadas por fosfolípidos, por ejemplo activación de proteínas procoagulantes circulantes, inhibición de la activación de la proteína C y S, la inducción del factor tisular (un iniciador fisiológico de la coagulación) expresión de monocitos, reducción de fibrinólisis, e interacción con anexina V un anticoagulante protector en la placenta.

Debido a los altos niveles de aPL que pueden persistir por años en personas asintomáticas, es esperado que se encuentra lesión endotelial, activación celular endotelial, o ambas inmediatamente precedidas a la aparición de trombosis en aquellos portadores de anticuerpos.<sup>17</sup> La positividad de estos anticuerpos está asociado con el aumento de riesgo de recurrencia de trombosis arterial y venosa, así como pérdidas gestacionales y trombocitopenia.<sup>18</sup>

## 5.- Criterios de clasificación.

Para clasificar el SAF se necesita de al menos una manifestación clínica con presencia de aPL positivos circulantes, LA o aCL, o ambos, en niveles medios a altos, detectados al menos en dos ocasiones en un lapso de 6 semanas. En 1999 en Sapporo Japón, se establecieron criterios de clasificación de SAF; en 2006 en Sydney Australia, se modificaron los criterios anteriores; esta clasificación, con sensibilidad de 75- 95% y especificidad de 3- 95%, requiere al menos un criterio clínico y un criterio serológico.

**Tabla 2. Criterios de clasificación para Síndrome Antifosfolípido, Sapporo 1999.**

### Criterios clínicos:

1. Trombosis vascular  
Uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o de vasos pequeños, en cualquier tejido u órgano. Trombosis debe ser confirmada a través de imagen o Doppler, o histopatología, con excepción de trombosis venosa superficial. Para confirmación histopatológica la trombosis debe de estar presente en ausencia de evidencia significativa de inflamación en las paredes de los vasos.
2. Morbilidad en el embarazo
  - a) Una o más muertes no explicadas de un feto morfológicamente normal de más de 10 semanas de gestación, con morfología fetal normal documentada por ultrasonido, o examen directo del feto, o
  - b) Uno o más nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales de al menos 34 semanas de gestación por causa de preclampsia severa o eclampsia, insuficiencia placentaria severa, o
  - c) Más de tres abortos espontáneos consecutivos no explicados antes de las 10 semanas de gestación, con exclusión de anomalías anatómicas maternas u hormonales, y causas cromosómicas materna o paternas.

Criterios por laboratorio

1. Anticuerpo anticardiolipina de isotipo IgG y/o IgM en sangre, presente en títulos moderados o altos, en dos o más ocasiones con al menos 6 semanas de diferencia, medidos por ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) para anti- $\beta_2$ GP1 dependiente de anticuerpos anticardiolipina.
2. Anticoagulante lúpico presente en plasma en dos o más ocasiones con al menos 6 semanas de diferencia, detectado de acuerdo a las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.

Se define SAF si se encuentra presente al menos uno de los criterios clínico y uno de laboratorio.<sup>19</sup>

*Tomado de Khamashta MA. Hughes Syndrome, Antiphospholipid Syndrome. Vol 1. 2da ed. London: Springer; 2006.*

**Tabla 3. Criterios de clasificación revisados para síndrome antifosfolípido. Sydney 2006.<sup>20</sup>**

Se define SAF si se encuentra presente al menos uno de los criterios clínicos y uno de los criterios de laboratorio que se enuncian a continuación.

Criterios clínicos.

1. Trombosis vascular.  
Uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos, en cualquier órgano o tejido. Trombosis deberá ser confirmada por los criterios objetivos validados (hallazgos por estudios de imagen o histopatología). Para confirmación histopatológica la trombosis debe de estar presente en ausencia de evidencia significativa de inflamación en las paredes de los vasos.
2. Morbilidad en el embarazo
  - a) Una o más muertes no explicadas de un feto morfológicamente normal de más de 10 semanas de gestación, con morfología fetal normal documentada por ultrasonido, o examen directo del feto, o
  - b) Uno o más nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales de al menos 34 semanas de gestación por causa de preclampsia severa o eclampsia, de acuerdo a las definiciones estandarizadas, o características de insuficiencia placentaria, o
  - c) Más de tres abortos espontáneos consecutivos no explicados antes de las 10 semanas de gestación, con exclusión de anormalidades anatómicas maternas u hormonales, y causas cromosómicas.

Criterios de laboratorios.

1. Anticoagulante lúpico presente en plasma, en dos o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia, detectados de acuerdo a las guías de la Sociedad internacional de Trombosis y Hemostasia.
2. Anticuerpos anticardiolipinas (IgG, IgM y/o IgA) presentes en al menos 2 ocasiones, con un título intermedio o elevado (> 40 unidades GPL o MPL, o > al percentil 99), con 12 semanas de intervalo medidos con una técnica ELISA estándar
3. Anticuerpos  $\beta_2$ GP1 (IgG o IgM) presentes en al menos 2 ocasiones con un título intermedio o elevado (> 40 unidades GPL o MPL, o > al percentil 99), con 12 semanas de intervalo con una técnica ELISA estándar

*Tomado de Miyakis S, et al International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006; 4: 295–306.*

## 6.- Tratamiento

El tratamiento para el SAF está enfocado en la prevención de la trombosis como el primer objetivo. Y se puede dividir en dos escenarios clínicos: pacientes que se encuentran cursando con un evento trombotico; y aquellos con aPL positivos sin eventos tromboticos, los cuales pueden ser individuos asintomáticos, con LES, o mujeres embarazadas.

La trombotoprolifaxis secundaria con terapia de anti-coagulación de tiempo prolongado, está actualmente recomendada en pacientes con SAF, que han tenido evento trombotico y que cuentan con aPL positivos en más de dos ocasiones.<sup>35</sup> Los pacientes con SAF que cursan con su primer evento de trombosis venosa deben recibir terapia anticoagulante por tiempo prolongado, con el objetivo de obtener un International Normalized Ratio (INR) sérico de 2.0-3.0. Para aquellos pacientes con eventos tromboticos arteriales, el objetivo del INR deberá ser de 3.0-4.0, por lo que deberán hacerse modificaciones en la intensidad del tratamiento. Sin embargo no se cuenta con un consenso establecido para las trombosis arteriales, por lo que de igual forma se puede utilizar terapia con antiagregante plaquetario, como monoterapia o en combinación con anticoagulante, y con metas de INR de 2.0-3.0.<sup>36</sup>

**Tabla 4. Recomendaciones de tratamiento para aPL persistentes positivos.**

Clinical Circumstance	Recommendation
Asymptomatic	No treatment*
Venous thrombosis	Warfarin INR 2.5 indefinitely
Arterial thrombosis	Warfarin INR 2.5 indefinitely
Recurrent thrombosis	Warfarin INR 3-4 ± low-dose aspirin
Pregnancy:	
First pregnancy	No treatment†
Single pregnancy loss at <10 wk	No treatment†
≥1 Fetal or ≥3 (pre)-embryonic losses, no thrombosis	Prophylactic heparin‡ + low-dose aspirin throughout pregnancy, discontinue 6-12 wk postpartum
Thrombosis regardless of pregnancy history	Therapeutic heparin§ or low-dose aspirin throughout pregnancy, warfarin postpartum
Valve nodules or deformity	No known effective treatment; full anticoagulation if emboli or intracardiac thrombi demonstrated
Thrombocytopenia >50,000/mm <sup>3</sup>	No treatment
Thrombocytopenia <50,000/mm <sup>3</sup>	Prednisone, IVIG
Catastrophic antiphospholipid syndrome	Anticoagulation + corticosteroids + IVIG or plasmapheresis

\*Aspirin (81 mg/day) may be considered in high-risk patients with multiple non-aPL cardiovascular risk factors.

†Aspirin (81 mg/day) may be considered.

‡Enoxaparin 0.5 mg/kg subcutaneously once daily.

§Enoxaparin 1 mg/kg subcutaneously twice daily or 1.5 mg/kg subcutaneously once daily.

INR, international normalized ratio; IVIG, intravenous immunoglobulin.

Tomado de: Kelley's, 2013.

El riesgo de trombosis en pacientes asintomáticos con aPL positivos se ha estimado en hasta un rango de 0-4% por año. Por lo que las medidas de prevención de primera línea es tener en consideración los niveles de aPL, así como los factores protrombóticos concomitantes, y la presencia de otras enfermedades autoinmunes.<sup>37</sup>

Se han realizado consensos sobre el tratamiento de la enfermedad cardiovascular en el SAF. Las estrategias para el tratamiento contra la aterosclerosis en el SAF primario y secundario, incluyen un control agresivo de todos los factores de riesgo tradicionales incluyendo dislipidemia, HTA, tabaquismo, obesidad, DM2, utilizando tanto tratamiento farmacológico así como cambios en el estilo de vida.<sup>21</sup> Hasta el momento no se ha encontrado evidencia de estudios aleatorizados y controlados, que indican el uso de algún medicamento como medida preventiva en SAF. Dentro de los medicamentos que se utilizan para prevenir aterosclerosis y tratar las ECV en SAF incluyen los agentes antiplaquetarios, anticoagulantes, así como estatinas, ácido fólico, vitamina B y agentes antimaláricos.<sup>22</sup>

La terapia con estatinas reduce el riesgo de ECV.<sup>23</sup> A parte de sus beneficios sobre los lípidos, las estatinas reducen los niveles séricos de PCR, al inhibir directamente el interferón  $\gamma$  inducido por la molécula de histocompatibilidad clase II (MHC II), y además suprime la autoinmunidad dirigida por las células T.<sup>24</sup> Las estatinas también previenen la disfunción endotelial; por lo que esta terapia deberá ser considerada en pacientes con SAF.<sup>23</sup>

La aspirina se ha utilizado por mucho tiempo para la prevención de ECV, reduciendo la mortalidad en la población en general.<sup>24</sup> En cuanto al SAF, se administró aspirina a pacientes con LES, dosis de 100 a 325 mg al día, y se observó una ganancia estimada de 3 meses en la calidad de sobrevivencia con aPL negativos, y 11 meses en individuos con aPL positivos.<sup>25</sup> En pacientes con aPL positivos y LES se debe de prescribir aspirina si no existen contraindicaciones.<sup>21</sup>

El tratamiento anti-inflamatorio utilizado en SAF puede ser pro- o antiaterogénico. Los corticoesteroides son aterogénicos al afectar de manera no favorable la distribución de la grasa corporal, la PA y el metabolismo de la glucosa, conduciendo a dislipidemia, HTA y DM2.<sup>24</sup>

En contraste con los corticoesteroides, los fármacos antimaláricos, como la cloroquina y la hidroxicloroquina (HCQ), tiene propiedades anti-aterogénicas. En diversos estudios

sugieren que los antimaláricos inhiben la agregación plaquetaria y los efectos trombogénicos de los aPL.<sup>26</sup> A pesar de estos beneficios, los efectos anti-aterogénicos de los fármacos antimaláricos necesitan ser confirmados clínicamente.<sup>27</sup> Un estudio europeo, describió el uso de la HCQ en pacientes con SAF durante el embarazo y determinaron su beneficio obstétrico. Analizaron a 30 pacientes con SAF o con aPL positivos y asintomáticas, agregando HCQ al tratamiento convencional previamente administrado. Los resultados que revelaron fueron dramáticos dado que las pérdidas fetales disminuyeron desde el 81% al 19% con un valor de P significativo entre todas las pacientes embarazadas, en comparación con los controles y la supervivencia de los bebés en un 78% de las pacientes con SAF obstétrico refractario.<sup>39</sup> Se ha demostrado la eficacia de la HCQ en la prevención de las pérdidas fetales al interferir con la unión de la anexina A5, una proteína anticoagulante que se une a los fosfolípidos presentes en las vellosidades placentarias.<sup>40</sup>

El complemento es parte del sistema inmune innato relacionado con la patogénesis del SAF, el cual contribuye a la activación de las células endoteliales y la inducción de trombosis. C5a interacciona con los aPL, induciendo a los neutrófilos a expresar factor tisular el cual conduce a lesión fetal. Por lo que se han reportado tratamientos con eculizumab, los cuales han sido satisfactorios en pacientes con SAF catastrófico o en la prevención de recurrencia de SAF entre los pacientes con trasplante renal.<sup>40</sup>

### III.- Justificación

Se ha reconocido desde hace años, la existencia de alteraciones metabólicas asociadas a ECV, proponiéndose varios términos para describir este conjunto de desórdenes metabólicos. Las ECV son responsables del 10 % de inhabilidad laboral a nivel mundial, por lo que están relacionadas con pérdida de productividad de las personas que las padecen, llegan a impedir que continúen trabajando.<sup>6</sup> Además de ser una causa común de discapacidad, muerte prematura y gastos excesivos para su prevención y control. Las ECV afectan con mayor intensidad a los grupos de población de escasos recursos y las poblaciones vulnerables, por lo que su prevención y control representan un reto en la salud pública del país, debido a que constituyen un conjunto de enfermedades que resultan de estilos de vida no saludables. El tabaquismo, el consumo excesivo de bebidas alcohólicas y de sodio, además de otros determinantes como la susceptibilidad genética, el estrés psicosocial, los hábitos de alimentación inadecuados y la falta de actividad física, inciden en conjunto en la distribución, frecuencia y magnitud de estas enfermedades. De acuerdo a la Organización Panamericana de la Salud (OPS), durante los próximos diez años se estima que ocurrirán aproximadamente 20.7 millones de defunciones por enfermedades cardiovasculares en América, de las cuales 2.4 pueden ser atribuidas a la hipertensión arterial, componente importante del riesgo cardiovascular.

Existe una gran variedad de características clínicas e inmunológicas que se han descrito sobre pacientes con diagnóstico de SAF, sin embargo es escasa la información acerca de la prevalencia de estas particularidades en nuestra población mexicana. Incluso la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce que en general se desconoce la magnitud del problema ocasionado por los aPL, en especial en países en vías de desarrollo. La falta de recursos económicos para la salud en los países en vías de desarrollo obliga a incluir la prevención de las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo con las restantes enfermedades crónicas. Es por ello la importancia de destacar la prevalencia de aquellos factores que predominen en nuestra población iniciando tratamiento oportuno con la finalidad de evitar complicaciones que afecten la funcionalidad a largo plazo de los pacientes.

En aquellos pacientes con aPL que nunca han presentado un evento trombótico, se deben identificar los factores de riesgo cardiovasculares y protrombóticos para prevenirlos, e incluso tener en consideración enfermedades autoinmunes subyacentes como LES.

El diagnóstico temprano y el control agresivo de todos los factores de riesgo tradicionales a través de modificaciones en el estilo de vida y con tratamiento farmacológico, con estrecho seguimiento de estos pacientes con SAF, puede ayudar a minimizar las CVD en estos pacientes.

La epidemiología cardiovascular se caracteriza por tener una etiología multifactorial, los factores de riesgo cardiovascular se potencian entre sí y, además, se presentan frecuentemente asociados. La identificación de los principales factores de riesgo modificables de las enfermedades cardiovasculares permite su prevención. Por lo tanto, de acuerdo a lo señalado, los cuatro factores de riesgo cardiovascular modificables más importantes son: la hipertensión arterial, las dislipidemias, la obesidad y el consumo de tabaco.

#### **IV.- Objetivos**

##### **1.- Objetivo General:**

Investigar los factores de riesgo cardiovasculares en pacientes con diagnóstico de síndrome antifosfolípido primario y secundario en los pacientes de Consulta Externa del Servicio de Reumatología del Hospital Juárez de México, 2015-2016

##### **2.- Objetivo secundario**

Identificar los factores de riesgo cardiovasculares en pacientes con SAF primario

Observar los factores de riesgo cardiovasculares en pacientes con SAF primario

Comparar los factores de riesgo cardiovasculares en pacientes con SAF primario y SAF secundario.

Identificar la presencia de síndrome metabólico en los pacientes con SAF.

Comparar la presencia de síndrome metabólico en los pacientes con SAF primario y secundario.

## **V.- Hipótesis**

- 1.- Hipótesis de investigación: Los pacientes con síndrome antifosfolípido tienen más factores de riesgo cardiovasculares.
- 2.- Hipótesis Nula ( $H_0$ ): Los pacientes con síndrome antifosfolípido no tienen más factores de riesgo cardiovasculares.
- 3.- Hipótesis Alternativa ( $H_1$ ): Los pacientes con síndrome antifosfolípido secundario tienen más factores de riesgo cardiovasculares.

## **VI.- Metodología y Material**

### **1.- Tipo de Investigación:**

Observacional, retrolectivo.

### **2.- Diseño de la investigación**

Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo.

### **3.- Definición de la población**

#### **a. Criterios de inclusión:**

- Mayores de 18 años
- Criterios de clasificación de SAF primario y secundario
- Pacientes consecutivos de la consulta externa de reumatología

#### **b. Criterios de exclusión:**

- Menores de 18 años
- Alguna otra nacionalidad
- Paciente que no acudan de forma regular a la consulta externa de reumatología
- Expediente incompleto

Para el diagnóstico de SAF se utilizaron los criterios de clasificación de Sydney 2006 (tabla 2). Los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales evaluados fueron: HTA, DM2, dislipidemia, obesidad y tabaquismo.

- Obesidad se definió de acuerdo a las guías de diagnóstico y manejo 2014<sup>13</sup>, con un índice de masa corporal mayor (IMC)  $30 \text{ kg/m}^2$ , sobrepeso con un IMC de 25 a  $29.9 \text{ kg/m}^2$ ;
- HTA se definió de acuerdo a la guía de diagnóstico y manejo 2013<sup>10</sup>, como PAS  $\geq 130 \text{ mmHg}$  y PAD  $\geq 90 \text{ mmHg}$ , o uso de medicamentos antihipertensivos.
- Dislipidemia se definió como niveles de colesterol de baja densidad (LDL)  $\geq 160 \text{ mg/dL}$ , TG  $\geq 150 \text{ mg/dL}$ , o niveles de colesterol de alta densidad (HDL)  $< 40 \text{ mg/dL}$  en varones o  $< 50 \text{ mg/dL}$  en mujeres.
- DM2 se definió por hemoglobina glucosilada (HbA1%)  $\geq 6.5 \%$  de acuerdo a criterios de ADA 2016<sup>11</sup>.

En la evaluación clínica se obtuvo toma de presión arterial, peso, talla, perímetro abdominal y se calculó el IMC. El tabaquismo entre los adultos fue definido como haber fumado 100 cigarrillos o más en la vida y fumar actualmente.

Se determinaron otros estudios de laboratorio como: colesterol total (CT), TG, proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), niveles séricos de complemento C3 y C4, y determinación de INR..

#### 4.- Tamaño de la muestra

Se incluyeron en el estudio 23 pacientes con diagnóstico de SAF primario y secundario acorde a los criterios de inclusión, que acudieron al servicio de reumatología del Hospital Juárez de México de enero de 2015 a enero de 2016.

#### 5.- Definición de variables

Tabla 5. Variables cualitativas

Variables cualitativas	Medición
Género	Femenino o Masculino
SAF: variable independiente	Primario o Secundario
Lupus Eritematoso Sistémica: que se encuentre acompañando a SAF	SI o NO
Hipertensión	SI o NO
Diabetes mellitus tipo 2	SI o NO
IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>	SI o NO
Síndrome metabólico	SI o NO
Tabaquismo	SI o NO
Trombosis arterial	SI o NO
Tromboembolismo venoso	SI o NO
Trombosis venosa profunda	SI o NO
Aborto > 10 sdg	SI o NO
Enfermedad valvular	SI o NO
Hipertensión arterial pulmonar	SI o NO
Livedo reticularis	SI o NO
Trombosis venosa superficial	SI o NO
Enfermedad vascular cerebral	SI o NO
Anticoagulante lúpico	SI o NO
Tratamiento con prednisona	SI o NO
Tratamiento con anticoagulación	SI o NO

INR <2.0	Infraterapéutico
INR 2.1-3.4	Óptimo
INR > 3.5	Sobreanticoagulación
Tratamiento con hidroxicloroquina	SI o NO
Tratamiento con aspirina	SI o NO

**Tabla 6. Variables cuantitativas**

Variables cuantitativa	Medición
Edad: mayores de 18 años	años
Presión arterial	mmHg
Glucosa	mg/dL
Colesterol total	mg/dL
LDL, HDL	mg/dL
Triglicéridos	mg/dL
Índice de masa corporal	kg/m <sup>2</sup>
Perímetro abdominal	cm
Plaquetas	mcl
aCL IgM	UGPL o UMPL
aCL IgG	UGPL o UMPL
Anti β2 GP1 IgM	UGPL o UMPL
Anti β2 GP1 IgG	UGPL o UMPL
Proteína C reactiva	mg/dL
Velocidad de sedimentación globular	mm/hr
C3	mg/dL
C4	mg/dL
INR	INR

## 6.- Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de la información

Se realizó una revisión sistematizada a través de Pubmed durante los meses de diciembre del 2015 a enero del 2016. Realización de base de datos que incluye las variables cualitativas y cuantitativas durante los meses de enero a febrero del 2016. Elaboración de hoja para la recolección de datos. Revisión de las hojas diarias de la consulta externa de reumatología para identificar pacientes con diagnóstico de SAF primario y secundario en el mes febrero 2016. Recopilación de datos a través de la revisión de expedientes clínicos de acuerdo a los criterios de inclusión se seleccionaron pacientes, a partir del mes de febrero, y hasta mayo del año en curso. Se inició el análisis e interpretación de resultados en el mes de junio 2016.

## 7.- Consideraciones éticas

El estudio es de tipo descriptivo, no se realizó ninguna intervención o procedimiento que implicara algún riesgo para la población. Se mantuvo la confidencialidad de los pacientes durante todo el proceso del estudio.

## 8.- Análisis e interpretación de resultados

Las variables cuantitativas con distribución normal se analizaron por media y desviación estándar; las variables cualitativas dicotómicas se analizaron con la prueba chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. El análisis de los resultados se realizó con el programa SPSS versión 19.

- a. **Análisis exploratorio:** se realizó un análisis general de las variables de interés de los datos vaciados, datos faltantes e implausibles.
- b. **Análisis descriptivo:** Posterior a la exploración de la base, se realizó un análisis de cada una de las variables de interés. Se analizaron las variables de interés y potencialmente confusoras en toda la población y posteriormente en cada uno de los subgrupos. Para las variables cualitativas se estimaron las frecuencias, porcentajes. Para las variables cuantitativas se estimaron las medidas de tendencia central y dispersión (media, mediana, desviación estándar (DS) y se realizaron pruebas de normalidad (curtosis, histograma de frecuencias para normalidad, y prueba de Shapiro-Wilk tomando  $>0.05$  para distribución normal).

En cuanto a la comparación de variables cuantitativas con distribución normal, se utilizó T de Student, aquellas con distribución libre se realizaron pruebas no paramétricas de U de Mann-Whitney; en cuanto a las variables cualitativas se recurrió a la prueba de  $\chi^2$  ó prueba exacta de Fisher.

## VII.- Resultados

El estudio incluyó 23 pacientes, 19 mujeres (82.6%) y 4 hombres (17.4%); la media de edad de 37.39 ( $\pm 16.12$ ), considerando jóvenes y adulto joven 13 (56.5%), y adultos mayores 10 (43.5%); en nivel académico de primaria o menos 5 (21.7%), secundaria 5 (21.7%) y bachillerato y más 13 (56.5%); el tiempo de evolución en años con una media de 4.65 ( $\pm 3.95$ ). Tabaquismo 3 (13%). IMC media 27.78 ( $\pm 5.87$ ). IMC  $>30 \text{ kg/m}^2$  7 (30.4%). En cuanto a sobrepeso 7 (30.4%) y obesidad 7 (30.4%); perímetro abdominal normal 9 (39.1%), rango de obesidad 14 (60.9%) (tabla 6).

Diagnóstico de HTA 12 (52.2%). Diagnóstico de DM2 4 (17.4%). En tratamiento para dislipidemia 9 (39.1%). Síndrome metabólico 10 (43.5%).

Con respecto a las manifestaciones tromboticas, trombosis venosa profunda 14 (60.9%), tromboembolismo venoso 13 (56.5%), trombosis venosa superficial 10 (43.5%), trombosis arterial 5 (21.7%), enfermedad vascular cerebral 2 (8.7%). Otras manifestaciones clínicas no tromboticas: enfermedad valvular 8 (34.8%), hipertensión arterial pulmonar 6 (26.1%), livedo reticularis 2 (8.7%). Cifras de presión arterial: PAS normal 13 (56.5%), alta 10 (43.5%); PAD normal 17 (73.9%), alta 6 (26.1%). Laboratorios: triglicéridos normal 21 (91.3%), elevados 2 (8.7%); nivel sérico de HDL bajo 7 (30.4%), normal 16 (69.6%); nivel sérico de LDL normal 16 (69.6%), alto 7 (30.4%); colesterol total sérico normal 19 (82.6%), elevado 4 (17.4%); glucosa normal 20 (87%); hiperglucemia 3 (13%); trombocitopenia 7 (30.4%); niveles de INR infraterapéutico 7 (30.4%), óptimo 6 (26.1%), sobreanticoagulación 2 (8.7%).

Características inmunológicas: aCL IgM títulos bajos 14 (60.9%), títulos altos 9 (39.1%); aCL IgG títulos bajos 10 (43.5%), altos 13 (56.5%); anti- $\beta_2$ GP1 IgM títulos bajos 12 (52.2%), altos 11 (47.8%); anti- $\beta_2$ GP1 IgG títulos bajos 12 (52.2%), altos 11 (47.8%); PCR sérica normal 18 (78.3%), elevada 5 (21.7%); VSG normal 6 (26.1%), elevada 17 (73.9%); C3 bajo 10 (43.5%), normal 13 (56.5%); C4 bajo 10 (43.5%), normal 13 (56.5%).

Referente al tratamiento con prednisona 6 (26.1%), hidroxicloroquina 14 (60.9%), aspirina 11 (47.8%), anticoagulación 15 (65.2%).

Para SAF primario 16 (69.6%) y secundario 7 (30.4%), estos últimos todos asociados a LES. Describiendo los contrastes entre estos en la tabla 7.

**Tabla 7. Diferencias clínicas entre SAF primario y secundario.**

<b>Variable</b>	<b>SAF primario</b>	<b>SAF secundario</b>	<b>P</b>
<b>Hombres</b>	4 (25%)	0 ( 0 %)	0.206
<b>Mujeres</b>	12 (75%)	7 (100%)	0.071
<b>Edad &gt; 65 años</b>	9 ( 56.2 %)	4 ( 57.1 %)	0.663
<b>Escolaridad bachillerato o superior</b>	9 ( 56.2 %)	4 ( 57.1 %)	0.789
<b>HTA</b>	9 ( 56.2 %)	3 ( 42.9 %)	0.444
<b>DM2</b>	3 (18.8 %)	1 ( 14.3 %)	0.648
<b>Obesos (IMC &gt;30)</b>	5 ( 31.2 %)	2 ( 28.9 %)	0.649
<b>Síndrome metabólico</b>	5 ( 31.2 %)	5 ( 71.4 %)	0.092
<b>Tabaquismo</b>	2 ( 12.5 %)	1 ( 14.3 %)	0.684
<b>Trombosis venosa superficial</b>	9 ( 56.2 %)	1 ( 14.3 %)	0.077
<b>Tromboembolismo venoso</b>	11 (68.8 %)	2 (28.6 %)	0.092
<b>Trombosis arterial</b>	3 ( 18.8 %)	2 ( 28.6 %)	0.492
<b>Enfermedad valvular</b>	5 ( 31.2 %)	3 ( 42.9 %)	0.467
<b>Hipertensión arterial pulmonar</b>	4 ( 25 %)	2 ( 28.6 %)	0.618
<b>Livedo reticularis</b>	2 12.5( %)	0 ( 0 %)	0.474
<b>EVC</b>	1 ( 6.2 %)	1 ( 14.3 %)	0.526
<b>Anticoagulante lúpico</b>	8 ( 50 %)	1 ( 14.3 %)	0.124
<b>Tratamiento prednisona</b>	4 ( 25 %)	2 ( 28.6 %)	0.618
<b>Tratamiento con aspirina</b>	7 ( 43.8 %)	4 ( 57.1 %)	0.444
<b>Hidroxicloroquina</b>	9 ( 56.2 %)	5 ( 71.4 %)	0.418
<b>Perímetro abdominal &gt;100</b>	8 ( 50 %)	6 ( 85.7 %)	0.124
<b>Trombocitopenia</b>	5 ( 31.2 %)	2 ( 28.6 %)	0.649
<b>aCL IgM elevados</b>	10 (62.5%)	0 ( 0 %)	0.582
<b>aCL IgG elevados</b>	5 ( 31.2 %)	5 ( 71.4 %)	0.092
<b>Anti-β2GP1 IgM elevados</b>	7 (63.6%)	4 (36.4%)	0.444
<b>Anti-β2GP1 IgG elevados</b>	9 (56.3%)	2 (28.6%)	0.222
<b>PCR alto</b>	4( 25.0 %)	1( 14.3 %)	0.508
<b>VSG alto</b>	11 (68.8%)	6 ( 85.7 %)	0.382
<b>C3 baja</b>	6 ( 37.5 %)	4 ( 57.1 %)	0.337
<b>C4 baja</b>	4 ( 25 %)	6 ( 85.7 %)	0.12
<b>Anticoagulados</b>	11 (68.8%)	4 (57.1 %)	0.657
<b>INR Infraterapéutico</b>	5(45.5%)	2 (50%)	0.645
<b>INR óptimo</b>	5 (45.5%)	1 (25%)	0.645
<b>INR sobreanticoagulación</b>	1 (9.1%)	1 (25%)	0.645

**Tabla 8. Diferencias entre SAF primario y secundario.**

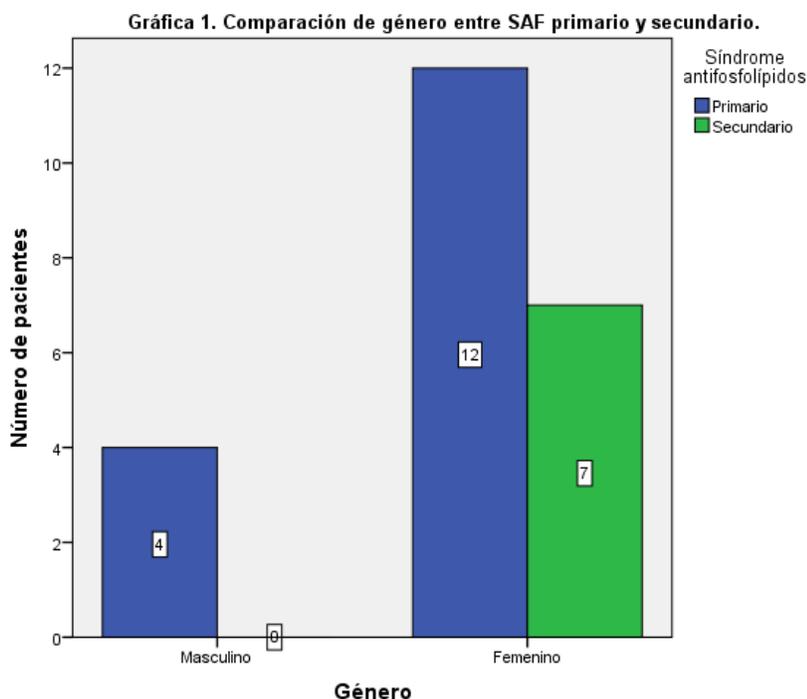
Variable	SAF primario	SAF secundario	P
Edad	37.0 (DS 13.5 )	38.1 (DS 22.2 )	0.886
Tiempo de evolución	4.00 (DS 2.8)	6.14 (DS 5.72)	0.625
PA sistólica	122.3 (DS 16.9 )	116.2 (DS 16.5 )	0.438
PA diastólica	77.0 (DS 14.1 )	74.8 (DS 9.7 )	0.713
IMC *	27.76 (8.30) **	25.65 (9.50) **	0.999
Glucosa	86.6 (DS16.3 )	79.7 (DS 6.9 )	0.3
HDL	44.7 (DS 14.9 )	39.0 (DS 13.6 )	0.452
LDL	87.4 (DS 29.3 )	85.8 (DS 26.9 )	0.901
Colesterol total	165.7 (DS 43.2 )	168 (DS 26.9 )	0.901
Triglicéridos	142.8 (DS- 50.7 )	150.1 (DS 70.0)	0.779
Perímetro abdominal	86.3 (DS 20.6 )	91.5 (DS 3.0 )	0.341
Plaquetas	169575 (DS 85323 )	164143 (DS 87564 )	0.89
Anticardiolipina IgM *	12.5 (13.0) **	12 (60.2) **	0.922
Anticardiolipina IgG *	63.1 (74.7) **	7.03 (27.9) **	0.135
Anti-β <sub>2</sub> G1 IgM *	10.85 (38.6) **	44.2 ( 135.6 ) **	0.535
Anti-β <sub>2</sub> G1 IgG *	27.6 ( 45.2 ) **	8.3 ( 35.1 ) **	0.413
Proteína C reactiva *	0.44 (4.10) **	0.34 (3.55) **	0.871
VSG	29.25 (DS 14.6 )	31.2 (DS 15.6 )	0.766
C3	91.9 (DS 23.6 )	82.6 (DS 25.2 )	0.408
C4	18.8 (DS 7.3 )	10.5 (DS 5.4 )	0.015
INR	2.21 (DS 0.84 )	2.19 (DS 1.4)	0.979
*=libre distribución	** mediana (rango intercuantil)		

En este estudio se observó que SAF secundario predomina en mujeres (gráfica 1). En cuanto al diagnóstico de HTA y DM2 se observó mayor número de pacientes en aquellos con SAF primario (gráfica 2 y 3); ambos grupos tuvieron el mismo porcentaje de frecuencia de síndrome metabólico (gráfica 4), sin embargo dado la diferencia en número de pacientes en ambos grupos se puede observar un mayor número de pacientes con SAF secundario. Se identificó la presencia de sobrepeso y obesidad con el IMC y perímetro abdominal, mostrando población heterogénea en el SAF primario (gráfica 5).

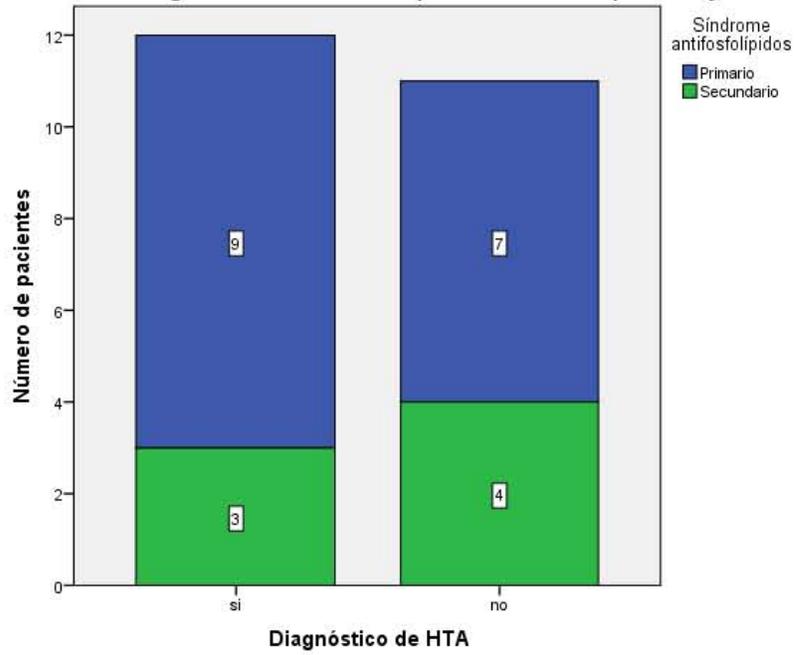
En cuanto a las manifestaciones clínicas se observaron mayores eventos trombóticos en los pacientes con SAF primario a diferencia del secundario, predominando la trombosis venosa, en específico la trombosis venosa profunda (gráfica 6).

Los aPL se mantienen con títulos elevados en SAF primario, excepto por aCL IgG la cual no mostró diferencias en ambos grupos (gráfica 7). Los reactantes de fase aguda como VSG y PCR se mantienen elevados en SAF primario. Se observa una diferencia con significancia estadística de C4 en ambos grupos, observando títulos bajos de esta en SAF secundario a LES, con una  $p=0.015$ , lo cual puede estar relacionado al grado de actividad de la patología primaria.

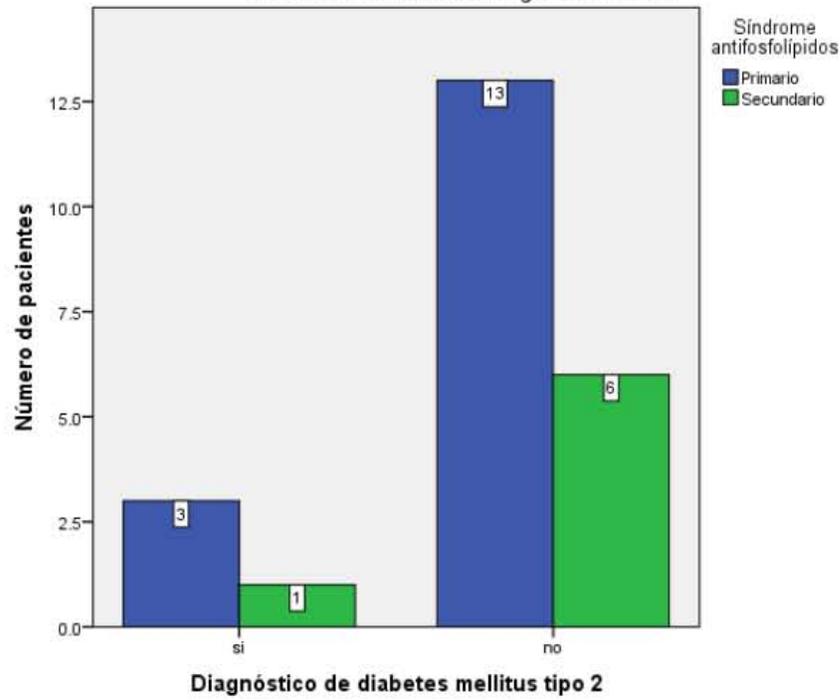
En cuanto al tratamiento con anticoagulación sólo 15 pacientes (65.2%) con SAF se encontraban bajo esta terapéutica, ya que el resto no tenía indicación del mismo; se comparó el INR y se midieron niveles infraterapéuticos, óptimos y con sobreanticoagulación, identificando mayor número de pacientes con SAF primario en tratamiento (gráfica 8).



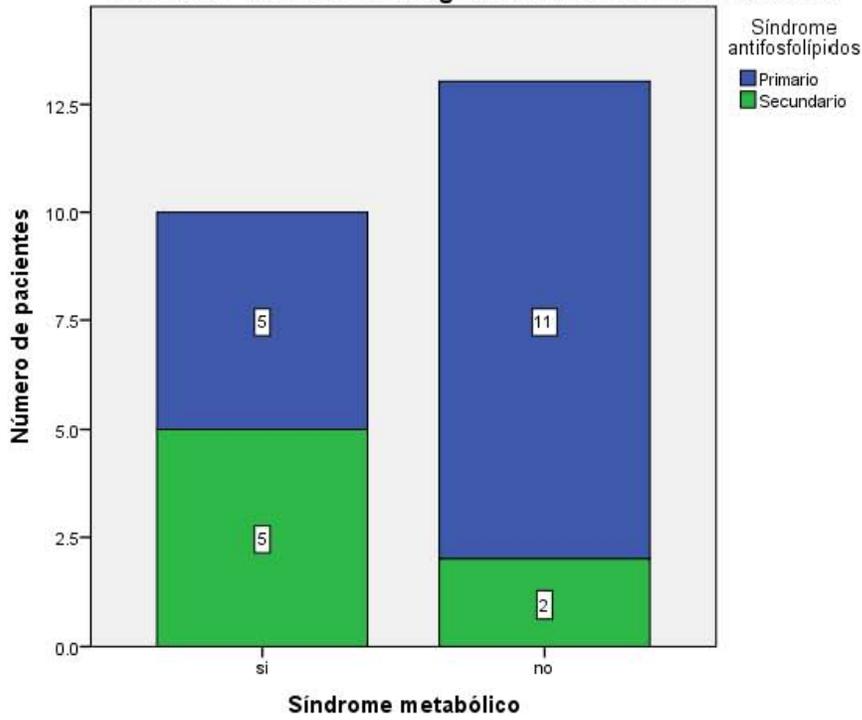
Gráfica 2. Diagnóstico de HTA entre pacientes de SAF primario y secundario



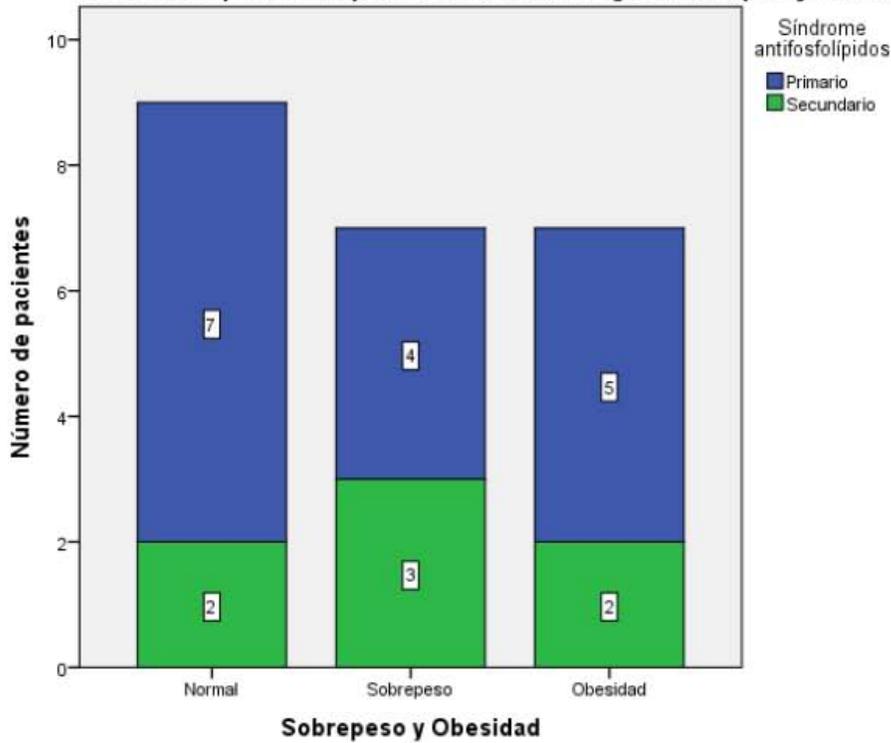
Gráfica 3. Pacientes con diagnóstico de DM2



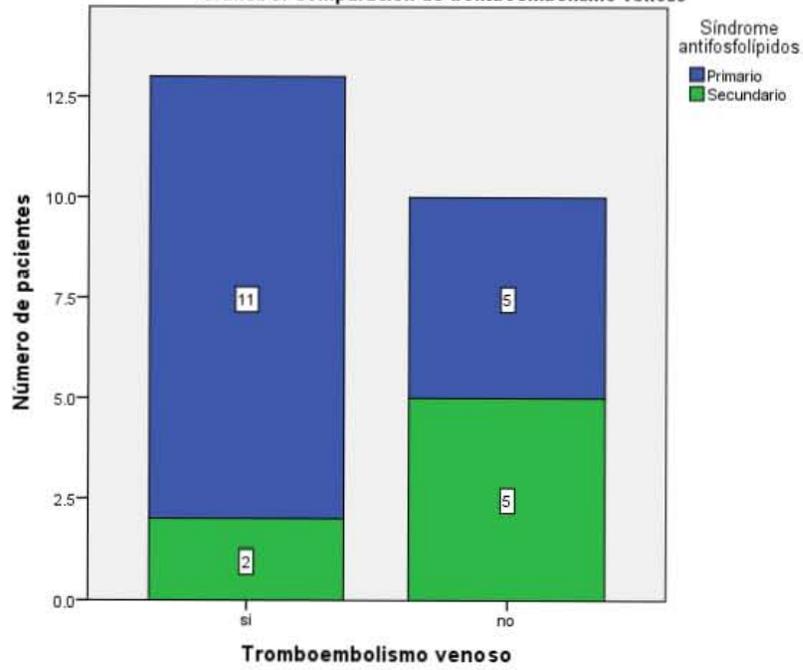
Gráfica 4. Pacientes con diagnóstico de Síndrome metabólico



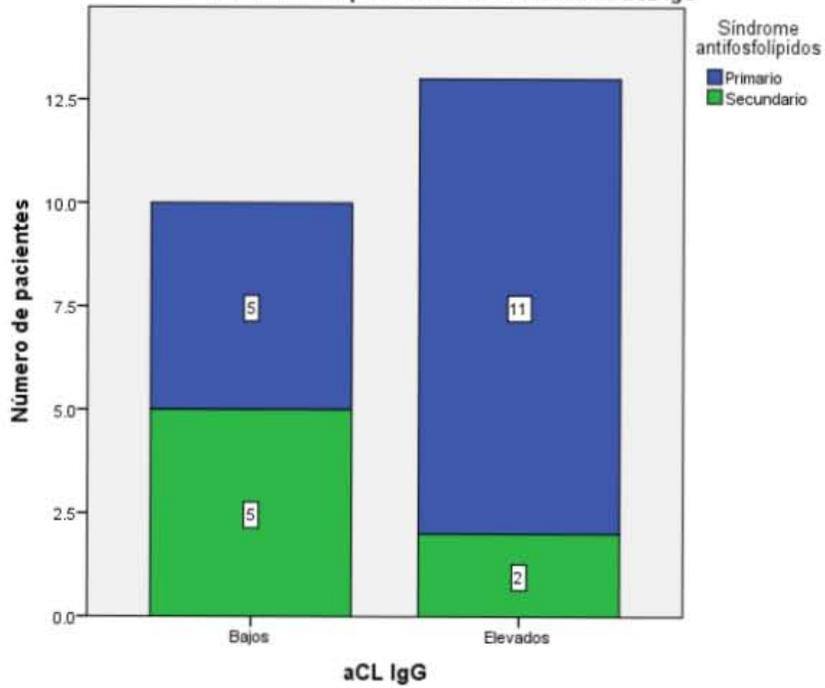
Gráfica 5. Comparación de pacientes con IMC en rangos de sobrepeso y obesidad



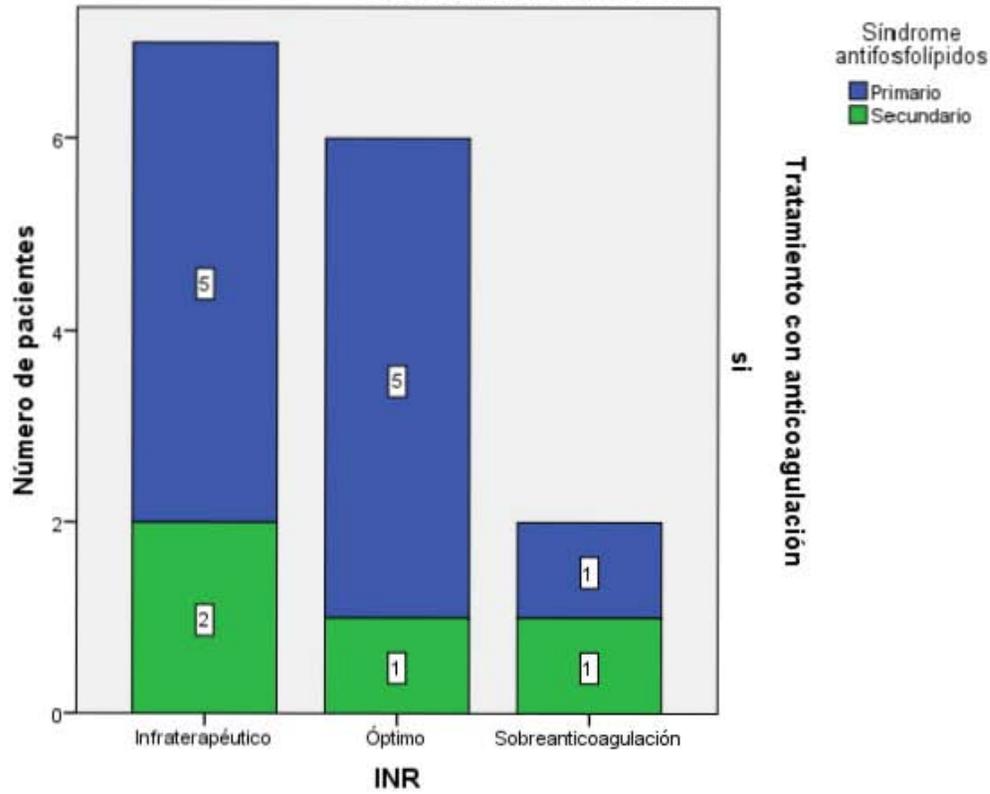
Gráfica 6. Comparación de tromboembolismo venoso



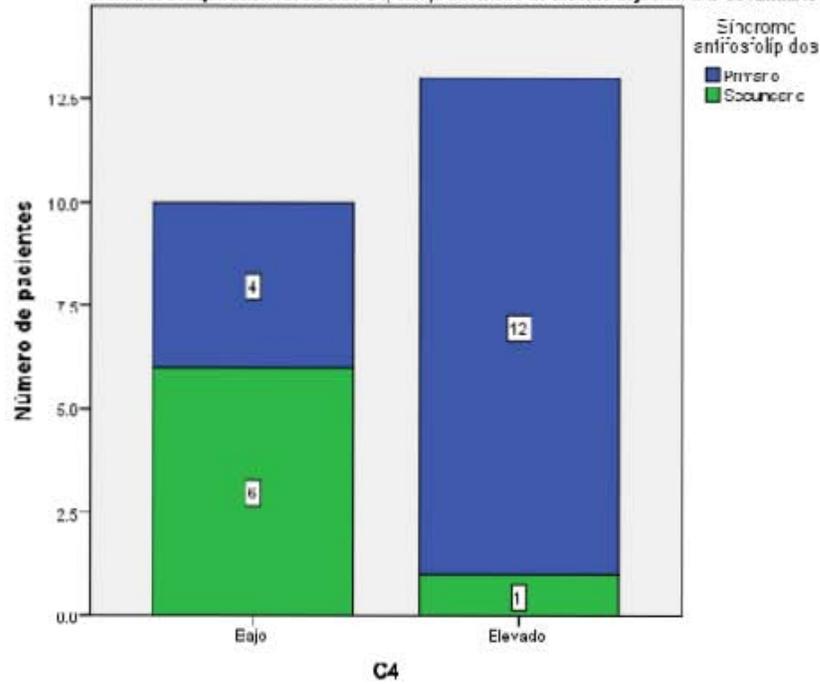
Gráfica 7. Comparación títulos elevados de aCL IgG



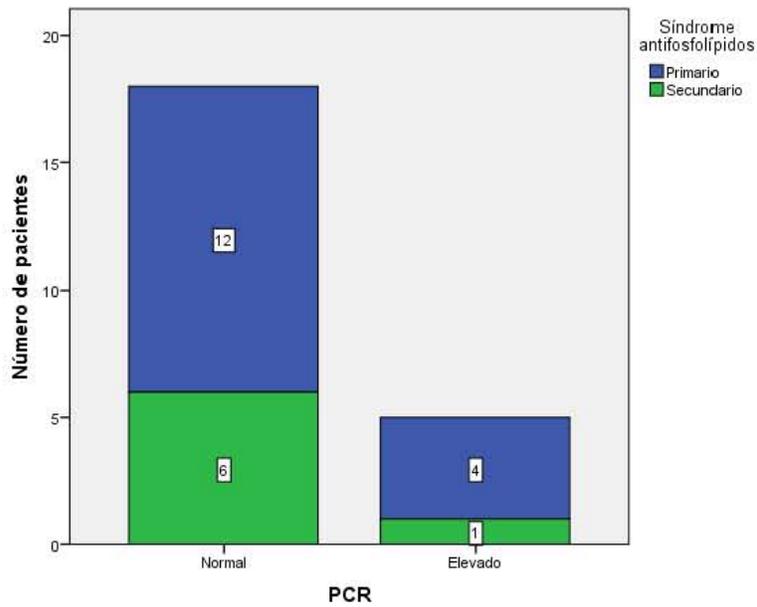
**Gráfica 8. Pacientes en tratamiento con anticoagulación, y comparación de rangos terapéuticos entre SAF primario y secundario**



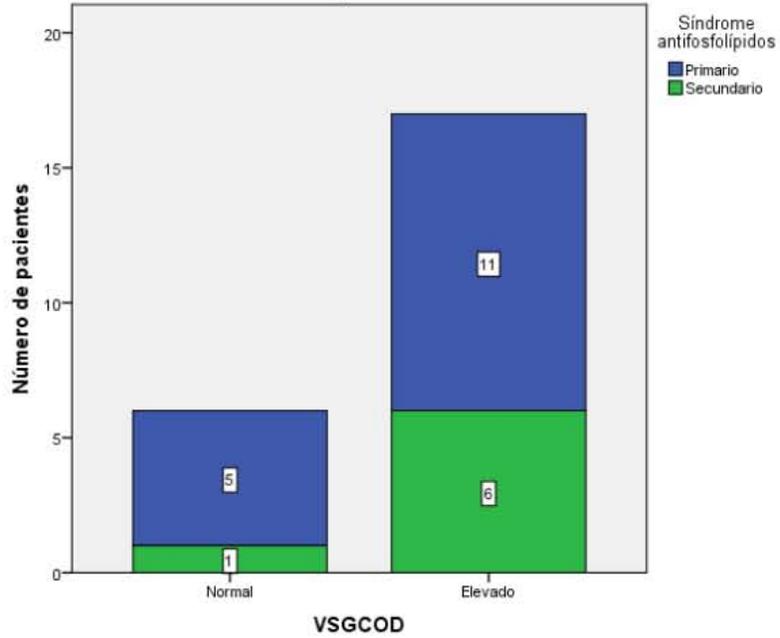
**Gráfica 9. Comparación niveles de C1, con predominio de niveles bajos en SAF secundario**



Gráfica 10. Comparación de niveles séricos de PCR



Gráfica 11. Comparación niveles séricos de VSG.



## VIII.- Discusión

Actualmente existen numerosos estudios para demostrar la prevalencia así como las principales características de las manifestaciones clínicas e inmunológicas en poblaciones con diagnóstico de SAF, sin embargo pocas son las que toman en consideración a la población latina y menos aún la población mestiza mexicana; por lo que el objetivo de este estudio es conocer dichas características en nuestra población. Estudios como el de Mejía-Romero, et al<sup>8</sup>, realizó un estudio de cohorte latinoamericana de 92 pacientes, comparándose con el estudio "Euro-Phospholipid"<sup>30</sup>, el cual su cohorte fue de 1000, realizado en 1999, en ambos los hallazgos que predominaron fue la presencia de trombosis venosa profunda en pacientes con SAF primario, seguido de EVC, en eventos de trombosis arterial; a su vez manifestaciones clínicas como livedo reticularis, trombocitopenia, entre otras.

Confirmando que es más frecuente la enfermedad en mujeres que en hombres, aún en SAF secundario a LES, y donde las manifestaciones clínicas de relevancia fue la presencia de livedo reticularis y artritis, así como trombocitopenia y leucopenia; por lo que reconocen que la presencia de los aPL desarrollan un papel muy importante en la patogénesis de las manifestaciones clínicas e inmunológicas del SAF secundario.

Se ha observado en algunos estudios la presencia de hemorragias en astilla sublinguales, las cuales pueden llegar a ser de difícil identificación, y que se han asociado con la prevalencia de ECV en pacientes con SAF.

Ambrosio P, et al<sup>31</sup>, en su meta-análisis para identificar marcadores y factores de riesgo cardiovasculares en pacientes con SAF, revisó 20 artículos, donde se reportaron dichos factores de riesgo, demostrando que en SAF primario se mantenía la prevalencia de tabaquismo, DM2, obesidad, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, IMC en rangos de 22.8 - 26 kg/m<sup>2</sup>, así como prevalencia de marcadores inmunológicos elevados, demostrando que los pacientes con SAF primario deberían ser monitorizados estrictamente dado la presencia de signos subclínicos de aterosclerosis; teniendo esto como relevancia en su habilidad para predecir los factores de riesgo cardiovasculares hacia la contribución de las comorbilidades de los pacientes afectados; se observó significancia estadística en los niveles de determinaciones elevadas de anticoagulante lúpico y eventos de trombosis venosa de repetición, en asociación en la formación prematura de placas de aterosclerosis, y que no sólo prevalecen en el SAF, sino también en otras enfermedades reumáticas y autoinmunes.

Este último estudio concluye que no sólo los factores de riesgo cardiovasculares son los únicos parámetros responsables para acelerar la aterosclerosis en el SAF. Los mecanismos inmunológicos e inflamatorios propios de la enfermedad han demostrado relación entre SAF y aterosclerosis, tal como se menciona en la patogénesis del SAF. La disfunción endotelial, el estrés oxidativo, el aumento de la expresión de las moléculas de adhesión y la activación plaquetaria, son los hallazgos más comunes de identificar aunados con la presencia de aPL, haciendo énfasis en anti-  $\beta$ 2GP1, acelerando el proceso de aterosclerosis.

Bilora F, et al<sup>18</sup>, en su estudio, examinó 85 pacientes con SAF, donde de igual forma reporta el predominio de trombosis venosa profunda, identificando prevalencia de factores de riesgo como tabaquismo, HTA, DM2, hipercolesterolemia, hipotrigliceridemia y obesidad. A pesar de valorar factores de riesgo cardiovasculares también evaluaron la presencia de placas de aterosclerosis en arterias carotídeas. Observaron que de acuerdo a los títulos elevados de algún aPL prevalecía la aterosclerosis, e incluso aumentando cuando se presentaban más de un aPL elevado. Un grupo significativo de pacientes con SAF secundario a LES con aCL y anti-  $\beta$ 2GP1 positivos, mostraron ser capaces de activar las células del endotelio favoreciendo la adhesión de los monocitos, propiciando el proceso inflamatorio típico de la formación de aterosclerosis.

A pesar de que no hubo diferencia significativa de los factores de riesgo cardiovasculares y la formación de aterosclerosis, entre los pacientes con SAF y el grupo control, enfatizaron que los pacientes con SAF secundario, con factores de riesgo cardiovasculares y aPL positivos, se correlacionan con mayor riesgo de formación de aterosclerosis; a diferencia de otros estudios donde es menor el análisis de los pacientes con SAF secundario. Confiriendo mayor importancia en este grupo de pacientes, por presentar mayor riesgo cardiovascular tanto para factores tradicionales como no tradicionales.

Esto debería despertar el interés en mejorar la valoración integral de dichos pacientes. Ya que sugiere la presencia de varios factores de riesgo cardiovasculares en los pacientes estudiados con SAF primario y secundario del Hospital Juárez de México. Puede ser el principio de investigaciones enfocadas en la búsqueda características demográficas, clínicas e inmunológicas prevalentes en nuestra población.

Por lo que hace considerar que en estos pacientes el tratamiento no sólo debe de ir enfocado a la enfermedad autoinmune, sino en todos los factores previamente mencionados, que dada la evidencia bibliográfica, perpetúan las manifestaciones clínicas características de los pacientes con SAF, predominando los eventos trombóticos venosos y arteriales.

Con respecto al tratamiento, el objetivo primordial es evitar nuevos eventos tromboticos, existe controversia en relación a la terapia anticoagulante en los pacientes con SAF, comparados con la población general, así como también sobre el manejo de la misma en los eventos tromboticos venosos y arteriales, por ello, se han hecho varias revisiones sistematizadas donde se proponen incluso diversas metas en los niveles de INR, con monoterapia o con antiagregantes plaquetarios. y como se puede observar en los estudios previamente mencionados, la prevalencia de las manifestaciones clínicas es la trombosis venosa profunda y la trombosis arterial.

Lim et al<sup>32</sup>, recomiendan que la anticoagulación se debe mantener por vía oral de manera indefinida, alcanzado niveles séricos de INR de 2.0-3.0 para pacientes con trombosis venosa y arterial, sin EVC; para pacientes con EVC dosis bajas de aspirina o anticoagulación oral para un obtener un INR de 1.4-2.8.

En dos estudios aleatorizados, se comparó intensidad de la anticoagulación con objetivos altos de INR (3.0-4.0) y con el estándar (2.0-3.0), en pacientes con SAF con eventos de trombosis venosa; de los pacientes con altas dosis de anticoagulante, no todos obtuvieron los niveles de INR terapéuticos, sin embargo se observó que todos los pacientes, independientemente del grupo, presentaron recurrencia de los eventos tromboticos cuando los niveles de INR se encontraban por debajo de 3.0.<sup>32,33</sup>

Chighizola y colaboradores, comentan que el riesgo de trombosis aumenta con una relación directa a los títulos de aPL, y en aquellos pacientes que se encuentran con presencia de LA, aCL y anti-  $\beta$ 2GP1, tienen mayor riesgo de trombosis. Dentro de los aPL se deberán de tomar en consideración los isotipos IgG e IgM ya que clínicamente se ha encontrado que presentan diferentes manifestaciones clínicas. Los aPL se han identificado como determinantes de trombosis en pacientes con SAF secundario a LES y que además tienen agregados factores de riesgo tradicionales. Constantemente la HTA ha surgido como un predictor independiente para presentar el primer evento trombotico en portadores de aPL.<sup>38</sup>

Teniendo en consideración la evidencia sobre el riesgo cardiovascular que confiere el SAF, es necesario diferenciar entre primario y secundario, dado que a pesar de la positividad de los aPL, el LES más los factores de riesgo tradicionales han demostrado aumentar la formación prematura de aterosclerosis, así como el riesgo de trombosis venosa y arterial, motivo por el cual todos estos factores clínicos e inmunológicos deberán ser tomados en consideración al momento de evaluar a los pacientes con SAF; y determinar que no sólo el tratamiento será enfocado hacia la remisión de la enfermedad sino también de todas las comorbilidades subyacentes.

## **IX. Conclusiones**

El SAF se caracteriza por la presencia de trombosis venosa y arterial, acompañado de aPL positivos. En los estudios de cohorte en población latina y europea sólo evaluaron la presencia de factores de riesgo cardiovasculares en SAF primario, sin hacer diferencia con SAF secundario.

Los resultados obtenidos de este estudio en cuanto no representan significancia estadística, en cuanto a las diferencias entre SAF primario y secundario, sin embargo en cuanto a las manifestaciones clínicas, estudios de laboratorio y perfiles inmunológicos, para factores de riesgo cardiovascular, se puede observar que se presentan en ambos grupos. Los niveles séricos de C4 del complemento, se identificó diferencia en SAF secundario, con una  $p=0.015$ , considerándose estadísticamente significativa; considerando que sea por el grado de actividad que tenían los pacientes con LES, sin embargo dicha actividad no se encontraba dentro de las variables a analizar.

En este estudio podemos observar que los pacientes con SAF primario y secundario no mostraron diferencias significativas en las manifestaciones trombóticas y no trombóticas; en la frecuencia de los factores de riesgo cardiovascular y el síndrome metabólico, por lo cual consideramos que estos grupos de población mexicana, existe una aparente homogeneidad para dichos factores de riesgo; sin embargo es relevante considerar realizar un estudio con una muestra mayor, con grupos apareados y comparados con la población general para evaluar dichos factores; así mismo, consideramos que se deben realizar análisis de los factores de riesgo no tradicionales e incluso comparar la presencia de todos éstos en las enfermedades reumatológicas más prevalentes en nuestra población, para tener evaluado el impacto de las ECV en la población mexicana con enfermedades autoinmunes. Con este tipo de estudios podremos identificar de forma correcta los factores de riesgo, para realizar programas de prevención y enfoques terapéuticos eficaces para las ECV. Como parte de esto consideramos relevante realizar tamizaje en la población para identificar tempranamente los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales y no tradicionales, y promover en los pacientes el apego a los cambios en el estilo de vida.

## **X.- Recomendaciones**

El estudio descriptivo realizado es la pauta para continuar con estudios de investigación tipo cohorte que nos permitan identificar y cuantificar los factores de riesgo, establecer la tasa de incidencia de las ECV en enfermedades autoinmunes en población mexicana que acude al Hospital Juárez de México y realizar así intervenciones preventivas y terapéuticas que impacten en la morbi-mortalidad de la población.

## XI.- Bibliografía

1. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* 2014; 48-49:20-25.
2. Espinosa G, Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2008;10:230.
3. Castañeda S, Martín-Martínez M, González-Juanatey C, Llorca J, García-Yébenes M, Pérez-Vicente S, et al. Cardiovascular morbidity and associated risk factors in Spanish patients with chronic inflammatory rheumatic diseases attending rheumatology clinics: Baseline data of the CARMA Project. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;44:618-626.
4. Da Silva S, Fernandes I, de Moraes B, Pereira M, Vinícius E, Appenzeller S, et al. Recurrent Thrombosis in antiphospholipid syndrome may be associated with cardiovascular risk factors and inflammatory response. *Thromb Res.* 2015;136:1174-1178.
5. Sitia S, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Di Bellos V, Tomasoni L, Delfino L, et al. Cardiovascular involvement in systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2009;8:281-286.
6. Laslett JL, Alagona P, Clark BA, Drozda JP, Saldivar F, Wilson SR, et al. The Worldwide Environment of Cardiovascular Disease: Prevalence, Diagnosis, Therapy and Policy Issues. *J Am Coll Cardiol* 2012;60: S1-S49.
7. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults. *Circulation* 2010;122:e584-e636.
8. Mejía-Romero R, García M, Galarza C, Santos P, Mendoza C, Escárcega R, et al. Primary antiphospholipid syndrome in Latin American mestizo patients: clinical and immunologic characteristics and comparison with European patients. *Clin Rheumatol.* 2008;27:891-897.
9. Freire SF, Levy RA, Freire J. Cardiovascular Risk Factors in the Antiphospholipid Syndrome. *J Immunol Res.* 2015;ID621270. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/621270>
10. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013 Jul;34(28):2159-219.

11. Cefalu WT, Bakris G, Blonde L, Boulton AJM, D'Alessio D, Golden SH, et al. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2016. *Diabetes Care* 2016;39:S1-112.
12. Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:829.
13. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Comuzzie AG, Donato KA, Hu FB, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 2014;129:S102.
14. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735.
15. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, 2006. Disponible en :[http://www.idf.org/webdata/docs/MetS\\_def\\_update2006.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf) (Accessed on September 30, 2011).
16. Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Vol 2. 9na ed. Philadelphia, U.S.A. , Elsevier Saunders; 2013.
17. Atanassova PA. Antiphospholipid Syndrome and Vascular Ischemic (Occlusive) Diseases: An Overview. *Yonsei Med J*. 2007;48(6):901-926.
18. Bilora F, Boccioletti V, Girolami B, Zanon E, Armani M, Petrobelli F, et al. Are Antiphospholipid Antibodies an Independent Risk Factor for Atherosclerosis? *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis*. 2002;8(2):103-113.
19. Khamashta MA. *Hughes Syndrome, Antiphospholipid Syndrome*. Vol 1. 2da ed. London: Springer; 2006.
20. 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 Haemost* 2006; 4: 295–306.
21. Lockshin M, Tenedios F, Petri M, et al. Cardiac disease in the antiphospholipid syndrome: recommendations for treatment. Committee consensus report. *Lupus* 2003;12:518–23.
22. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation* 2005;112:3337–47.
23. Jury EC, Ehrenstein MR. Statins: immunomodulators for autoimmune rheumatic disease? *Lupus* 2005;14:192–6.
24. Bruce IN. Cardiovascular disease in lupus patients: should all patients be treated with statins and aspirin? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19(5):823–38.

25. Wahl DG, Bounameaux H, de Moerloose P, Sarasin FP. Prophylactic antithrombotic therapy for patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies: do the benefits outweigh the risks? *Arch Int Med* 2000;160:2042–8.
26. Espinola RG, Pierangeli SS, Gharavi AE, et al. Hydroxychloroquine reverses platelet activation induced by human IgG antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost* 2002;87:518–22.
27. Soltész P, Szekamecz Z, Kiss E, Shoenfeld Y. Cardiac manifestations in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2007;6:379–386.
28. Velázquez O, Barinagarrementeria FS, Rubio AF, Verdejo J, Méndez MA, Violante R, et al. Morbilidad y mortalidad de la enfermedad isquémica del corazón y cerebrovascular en México. 2005. *Archivos de Cardiología de México*. Vol. 77 Número 1/Enero-Marzo 2007:31-39.
29. PROGRAMA DE ACCIÓN ESPECÍFICO 2007-2012. Riesgo Cardiovascular. Primera edición 2008.
30. Cervera R, Piette JC, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, et al. Antiphospholipid syndrome. Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;46(9):1019–1027.
31. Ambrosio P, Lupoli R, Di Minno A, Lervolino S, Peluso R, Di Minno MND. Markers of cardiovascular risk in patients with antiphospholipid syndrome: A meta-analysis of literature studies. *Ann Med* 2014; 46: 693–702.
32. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006; 295: 1050–57.
33. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2003;349: 1133–38.
34. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al. 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: 848–53.
35. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Lupus*.2011; 20: 206–218.
36. Espinosa G, Cervera R. Current treatment of antiphospholipid syndrome: lights and shadows. *Nat. Rev. Rheumatol* 2015;88:2-11.
37. Gerosa M, Meroni PL, Erkan D. Recognition and management of antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2016;28:51–59.
38. Chighizola CB, Ubiali T, Meroni PL. Treatment of thrombotic antiphospholipid syndrome: the rationale of current management – an insight into future approaches. *J Immunol Res* 2015;ID951424:1-20.

39. Mekinian A, Lazzaroni MG, Kuzenko A, Alijotas-Reig J, Ruffatti A, Levy P et al. The efficacy of hydroxychloroquine for obstetrical outcome in anti-phospholipid syndrome: data from a European multicenter retrospective study. *Autoimmun Rev* 2015;14:498-502.
40. Merashli M, Hassan M, Noureldine A, et al. Antiphospholipid syndrome: an update. *Eur J Clin Invest* 2015;45(6):653-662.

**XII.- Anexo I**

**HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO  
SERVICIO DE REUMATOLOGÍA  
SÍNDROME METABÓLICO Y SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDOS  
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_  
Expediente: \_\_\_\_\_ Escolaridad: \_\_\_\_\_  
Tabaquismo si \_\_ no \_\_ Índice tabáquico \_\_\_\_\_  
Síndrome antifosfolípidos primario: \_\_\_\_\_ Síndrome antifosfolípidos secundario: \_\_\_\_\_  
Diabetes mellitus si \_\_ no \_\_  
Hipertensión arterial si \_\_ no \_\_ Tratamiento si \_\_ no \_\_ Tensión arterial actual \_\_\_\_\_  
Peso \_\_\_\_\_ Talla \_\_\_\_\_ IMC \_\_\_\_\_ Perímetro abdominal \_\_\_\_\_  
Livedo reticularis si \_\_ no \_\_  
Trombosis venosa superficial si \_\_ no \_\_ Número de eventos \_\_\_\_\_  
Trombosis venosa profunda si \_\_ no \_\_ Número de eventos \_\_\_\_\_  
Trombosis arterial si \_\_ no \_\_ Número de eventos \_\_\_\_\_  
EVC si \_\_ no \_\_ Número de eventos \_\_\_\_\_  
Enfermedad valvular si \_\_ no \_\_  
Hipertensión arterial pulmonar si \_\_ no \_\_ Leve \_\_\_\_ Moderada \_\_\_\_ Severa \_\_\_\_

**Tratamiento:**

Anticoagulante si \_\_ no \_\_ dosis total semanal \_\_\_\_\_  
Aspirina si \_\_ no \_\_ dosis \_\_\_\_\_  
Prednisona si \_\_ no \_\_ dosis \_\_\_\_\_  
Hidroxicloroquina si \_\_ no \_\_ dosis \_\_\_\_\_

**Estudios paraclínicos:**

Plaquetas \_\_\_\_\_  
INR <2 \_\_\_\_\_ 2-2.5 \_\_\_\_\_ >2.5-3 \_\_\_\_\_ >3-3.5 \_\_\_\_ >3.5 \_\_\_\_  
Glucosa \_\_\_\_\_ Triglicéridos \_\_\_\_\_ Colesterol total \_\_\_\_\_ HDL \_\_\_\_\_ LDL \_\_\_\_\_

Anticoagulante lúpico \_\_\_\_\_ Anticardiolipina IgM \_\_\_\_\_ IgG \_\_\_\_\_ IgA \_\_\_\_\_  
β2GP1 IgM \_\_\_\_\_ IgG \_\_\_\_\_ IgA \_\_\_\_\_  
PCR \_\_\_\_\_ VSG \_\_\_\_\_ C3 \_\_\_\_\_ C4 \_\_\_\_\_ CH50 \_\_\_\_\_  
Homocisteína \_\_\_\_\_

**\*ILRC/LTBM**