



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

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

**DAÑO ORGÁNICO ACUMULADO EN SÍNDROME  
ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO Y SU CORRELACIÓN CON  
LA CALIDAD DE VIDA**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL GRADO DE:  
**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

**DR. ERIK ANTONIO CIMÉ AKÉ**

ASESORES DE TESIS:

**DRA. GABRIELA MEDINA GARCÍA**

**DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA**

**DR. MIGUEL ÁNGEL SAAVEDRA SALINAS**

**DR. LUIS JAVIER JARA QUEZADA**

**CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2020**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## **HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS.**

---

**Dr. Jesús Arenas Osuna**

**Jefe de la División de Educación en Salud**

**Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”**

**Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS**

---

**Dra. Olga Lidia Vera Lastra**

**Profesor titular del curso de Medicina Interna UNAM**

**Jefe del Departamento de Medicina Interna**

**Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”**

**Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS**

---

**Dr. Erik Antonio Cimé Aké**

**Médico residente de cuarto año de la Especialidad de Medicina Interna**

**Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”**

**Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS**

**No. De Registro R-2019-3501-047**

## ÍNDICE.

<b>RESUMEN</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>3</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODO</b>	<b>8</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>10</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>23</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>30</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>31</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>36</b>

## RESUMEN.

**Título:** Daño orgánico acumulado en síndrome antifosfolípido primario y su correlación con la calidad de vida.

**Objetivo:** Determinar la correlación del daño orgánico acumulado con calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) primario.

**Material y método:** Diseño cohorte retrospectiva, incluyó pacientes con SAF primario, determinando el índice de daño para SAF trombótico (DIAPS) a los años 1, 5, 10, 15 y 20 de seguimiento y el acumulado, con revisión del expediente clínico y SF-36 actual para valorar CVRS. Se utilizó prueba U-Mann-Whitney y coeficiente de correlación Spearman.

**Resultados:** Se incluyeron 67 pacientes, edad media 48.8 ( $\pm 12.1$ ) años, género femenino (77.6%), trombosis venosa profunda (71.6%) y anticuerpo LA (73.1%). Durante el seguimiento, incrementaron las medianas del DIAPS: al año fue de 1, a los 5 y 10 años 2 y a los 15 y 20 de 3. Los dominios mayormente comprometidos fueron neuropsiquiátrico (65.7%) y vascular periférico (62.7%). Se encontró deterioro en dominios SF-36 de salud general (52.0, RIC 37.0-82.0), vitalidad (58.9  $\pm 26.5$ ), sumatoria del componente físico (37.68, RIC -35.68-64.99) y mental (53.78  $\pm 14.08$ ). El DIAPS acumulado se correlacionó inversamente con todos los dominios SF-36, sobre todo con dolor corporal ( $\rho = -0.503$ ) y sumatoria del componente físico ( $\rho = -0.475$ ),  $p < 0.001$ . El daño cutáneo deterioró el rol físico (rango promedio 21.32 vs. 36.49,  $p = 0.017$ ) y sumatoria del componente físico (rango promedio 22.27 vs. 36.30,  $p = 0.029$ ).

**Conclusiones:** El daño orgánico acumulado en pacientes con SAF primario deterioró el componente físico de CVRS. La prevención secundaria trombótica y control de factores de riesgo cardiovasculares son importantes para evitar mayor deterioro de CVRS.

**Palabras clave:** Síndrome antifosfolípido, DIAPS, SF-36, daño neuropsiquiátrico, sumatoria del componente físico y mental.

## ABSTRACT.

**Title:** Organ damage accrual in primary antiphospholipid syndrome and its correlation with quality of life.

**Objective:** To determine the correlation of organ damage accrual with health-related quality of life (HRQoL) in patients with primary antiphospholipid syndrome (APS).

**Material and method:** Retrospective cohort design, including patients with primary APS, determining the Damage Index for Thrombotic APS (DIAPS) at years 1, 5, 10, 15 and 20 of follow-up, as well as accrual damage with review of the clinical records and the current SF-36 to assess the HRQoL. The U-Mann-Whitney test and Spearman correlation coefficient were used.

**Results:** Sixty seven patients were included, mean age 48.8 ( $\pm$ 12.1) years, female gender (77.6%), deep venous thrombosis (71.6%) and LA antibody (73.1%) predominated. During follow-up, the DIAPS medians were increased: at the first year it was 1, at 5 and 10 years was 2 and at 15 and 20 was 3. The most compromised domains were neuropsychiatric (65.7%) and peripheral vascular (62.7%). Deterioration was found in the domains SF-36 general health (52.0, IQR 37.0-82.0), vitality ( $58.9\pm 26.5$ ), physical component summary (37.68, IQR 35.68-64.99) and mental component summary ( $53.78\pm 14.08$ ). Accumulated DIAPS was inversely correlated with all domains of SF-36, especially with body pain ( $\rho = -0.503$ ) and physical component summary ( $\rho = -0.475$ ),  $p < 0.001$ . The skin damage deteriorated the physical role (average range 21.32 vs. 36.49,  $p 0.017$ ) and the physical component summary (average range 22.27 vs. 36.30,  $p 0.029$ ).

**Conclusions:** The current organ damage accrual in patients with primary APS impaired the physical component of HRQoL. Thrombotic secondary prevention and control of cardiovascular risk factors are important to avoid further deterioration of HRQoL.

**Key words:** Antiphospholipid syndrome, DIAPS, SF-36, neuropsychiatric damage, physical component summary, mental component summary.

## INTRODUCCIÓN.

El síndrome antifosfolípido (SAF), también conocido como síndrome de Hughes, es una enfermedad sistémica autoinmune trombofílica crónica, que se caracteriza por trombosis arterial, venosa, capilar y/o morbilidad durante el embarazo en presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL) persistentemente positivos; se considera la causa más frecuente de trombofilia adquirida (1). A nivel global, este síndrome cuenta con una prevalencia estimada de 40-50/100000 individuos con una incidencia cerca de 5/100000 personas cada año (2). En México, se carece de estudios epidemiológicos sobre la enfermedad (3). Afecta mayormente adultos jóvenes entre 30-40 años, del género femenino (F:M = 4-5:1), denominándose primario cuando no se asocia a otras enfermedades subyacentes (>50%), o secundario cuando coexiste con otras enfermedades autoinmunes, siendo el lupus eritematoso sistémico (LES) la más común hasta en un 30-40% (3-5). La base fisiopatogénica de la enfermedad reside en el perfil inmunológico de aPL con los que el paciente cuente, los cuales consisten en un grupo heterogéneo de autoanticuerpos que reconocen diversos fosfolípidos (PL), proteínas plasmáticas que se unen a PL y/o complejos PL-proteínas (6). Aunque se reporta que hasta un 5-30% de la población general presenta dichos anticuerpos, siendo más frecuentes a medida que incrementa la edad, su presencia requiere de otros factores asociados para ser patogénicos (2). El perfil inmunológico característicamente determinado en pacientes con SAF consiste en los tres aPL más ampliamente estudiados, implicados en la patogenia de la enfermedad e indispensables para su clasificación, los cuales son el anticoagulante lúpico (LA), anti-cardiolipina (aCL) y anti- $\beta$ 2-glicoproteína I (a $\beta$ 2GPI), siendo el primero una prueba de coagulación y los dos últimos, anticuerpos detectados a través de ELISA (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas) (6,7). El perfil inmunológico aPL condiciona un fenotipo protrombótico, siendo causa necesaria pero no suficiente para el desarrollo de la enfermedad, participando no sólo en el origen de trombosis, sino que también en inflamación y activación del complemento por la vía clásica (2). Su principal mecanismo implicado es la activación de células endoteliales, monocitos y plaquetas (2); en este contexto, estudios en modelos

murinos reportan que la unión de  $\alpha\beta 2\text{GPI}$  con su epítipo estabiliza la unión con receptores de membrana como receptor tipo toll 2, 4, A2 o la proteína relacionada con receptor 8, lo que activa a la proteína de señalización intracelular MyD88 (proteína de respuesta primaria de diferenciación mielóide 88), la vía de la MAPK (proteína quinasas activadas por mitógenos) y del factor de transcripción NF- $\kappa$ B (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) (5), originando que los monocitos sintetizen factor tisular, las células endoteliales expresen moléculas de adhesión, disminuyan la producción de óxido nítrico e interrumpan el escudo de Annexina A5, las plaquetas incrementen la producción de tromboxano A2 y se tornen hiperagregables y que el sistema del complemento se active por vía clásica a través de liberación de TNF $\alpha$  (factor de necrosis tumoral alfa) e IL-1B (interleucina 1B) (8). A pesar de los avances recientes en la patogenia, existen aspectos de la enfermedad que aún no son explicados (8). Cervera y cols. (4) en una cohorte Europea que incluyó a 1000 pacientes durante 10 años, reportó las características clínicas más frecuentes, sobresaliendo trombosis venosa profunda (TVP) de miembros pélvicos (38.9%), trombocitopenia (29.6%), livedo reticularis (24.1%), evento vascular cerebral (EVC) isquémico (19.8%), embolismo pulmonar (EP) (14.1%), tromboflebitis superficial (11.7%) y valvulopatía cardíaca (11.6%). En población latinoamericana, las manifestaciones más frecuentes son livedo reticularis (32%), TVP de miembros pélvicos (31%), trombocitopenia (27%), migraña (25%), anemia hemolítica (19%), úlceras cutáneas (14%) y amaurosis fugaz (14%) (3). Con respecto a las manifestaciones obstétricas, son más frecuentes los abortos tempranos (<10 semanas) (35.4%), abortos tardíos (>10 semanas) (16.9%) y nacimientos prematuros (10.6%) (4). El consenso internacional sobre la clasificación actual para SAF, estableció en 2006 los denominados criterios de clasificación de Sídney (9,10). Un paciente debe cumplir al menos un criterio clínico y al menos un criterio de laboratorio para ser clasificado como paciente con SAF (ANEXO 1) (11,12).

El pronóstico a largo plazo de un paciente con SAF es favorable, estimándose una supervivencia para los 10 años del 90.7%, sin embargo, esto conlleva un riesgo



elevado de morbilidad asociado al curso crónico de la enfermedad causado por trombosis de repetición o lesión por otros mecanismos parcialmente comprendidos, lo que origina a su vez un daño orgánico acumulado; éste último es una pérdida permanente y cambio irreversible progresivo de la función normal de uno o más órganos debido a manifestaciones clínicas de la enfermedad, tratamiento o comorbilidades (4,13-15). En este aspecto, en pacientes con SAF, la positividad para LA contribuye con una razón de momios u Odds Ratio (OR) de 5-16 para trombosis, OR de 48 para EVC y OR de 11 para infarto del miocardio, mientras que títulos persistentes medios-altos de aCL incrementan de igual forma el riesgo de trombosis (7,16). Estudios previos concluyen que la presencia de a $\beta$ 2GPI originó un incremento en el riesgo de trombosis y EVC (16). La combinación de más de un aPL incrementa aún más el riesgo de trombosis, por lo que los pacientes con SAF triple positivo (positividad para LA + aCL + a $\beta$ 2GPI) representan un subgrupo con el mayor riesgo trombótico; ejemplo de esto fue lo demostrado por Hernández y cols. (17) quienes concluyeron que la triple positividad incrementa casi cuatro veces el riesgo de retrombosis (OR 3.6, p 0.03). Con la finalidad de cuantificar o estratificar el daño producido por el SAF, estudios previos utilizaron el Antiphospholipid Score (aPL-S) y el Global Antiphospholipid Syndrome Score (GAPSS), los cuales únicamente estiman el riesgo de trombosis de manera transversal sin evaluar el daño crónico (18). Diversos reportes previos utilizaron el SLICC/ACR Damage Index (SDI) para medir el daño orgánico acumulado, sin embargo, al ser una herramienta originalmente creada para pacientes con LES, ésta subestima el daño orgánico en SAF, sobretodo el asociado a aPL (19). Finalmente Amigo y cols. (13) en el año 2015, validaron una nueva herramienta más precisa para cuantificar el daño orgánico acumulado en pacientes con SAF; el Damage Index for Thrombotic Antiphospholipid Syndrome (DIAPS) cuenta actualmente con validez de contenido, de criterio y de constructo (ANEXO 2). Se conoce que aproximadamente 25-30% de los pacientes desarrollan daño orgánico luego de 10 años de evolución (neurocognitiva y cardiovascular) y un quinto de éstos se encontrarán funcionalmente incapacitados (20). Dall'Ara y cols. (21) en una cohorte de 35 pacientes con SAF primario,

encontró que el daño orgánico se presentó hasta en un 20%, de los cuales un 85% fue neurológico y 3% renal. Por otro lado, en una cohorte similar, Taraborelli y cols. (22) documentaron que posterior a 15 años de seguimiento, el 39% de pacientes con SAF primario cursaban con daño orgánico, de los cuales en su mayoría fue neurológico (52.9%), falla cardíaca crónica (20.5%), pérdida visual permanente (14.7%), falla renal crónica (11.7%) e insuficiencia suprarrenal (8.8%).

El SAF suele presentarse en los años de mayor productividad para los pacientes, por lo que las consecuencias del daño orgánico acumulado origina pérdida de trabajo, limitaciones en las actividades de la vida diaria y decremento en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), debido a que algunas manifestaciones del SAF conllevan un peor pronóstico por daño permanente en varios órganos (22,23). Las enfermedades crónicas autoinmunes impactan negativamente en la CVRS, característicamente, los pacientes con LES que contaron durante su evolución con cuadros repetitivos de trombosis venosa profunda o síndrome posflebítico presentaron deterioro en la CVRS (23). Concretamente en SAF existen pocos reportes que evalúan la CVRS, al respecto, Zuily y cols. (24) en Francia, encontraron que los pacientes con SAF presentaron menor CVRS, siendo particularmente más bajo ante la presencia de trombosis arterial. Con la finalidad de evaluar la CVRS, en pacientes con SAF se ha utilizado el Medical Outcomes Study Short-Form-36 (SF-36) el cual es un cuestionario genérico, confiable y válido para cuantificar la CVRS en población sana y en pacientes con enfermedades crónicas diversas, entre ellas SAF (25). El SF-36 es una herramienta ampliamente utilizada y con consistencia interna que ya fue validada al español, demostrando su equivalencia con su original en inglés; evalúa a través de 36 ítems un total de 8 dominios relacionados con estado físico y mental: función física (FF), rol físico (RF), dolor corporal (DC), salud general (SG), vitalidad (VT), función social (FS), rol emocional (RE) y salud mental (SM), para posteriormente, a través de un algoritmo preciso, determinar una sumatoria del componente físico (SCF), sumatoria del componente mental (SCM) y un puntaje total (ANEXO 3) (25,26). Debe ser administrado en pacientes con más de 14 años

y no demuestra diferencia al ser autoadministrado y administrada mediante entrevista presencial o telefónica (26). El SF-36 fue utilizado para medir la CVRS en pacientes con SAF, en este contexto, en Inglaterra, Georgopoulou y cols. (27) reportaron que los puntajes más bajos en SF-36 fueron en los dominios vitalidad ( $39.7 \pm 19.3$ ), salud general ( $50.8 \pm 19.1$ ) y salud mental ( $61.1 \pm 18.1$ ). Por otro lado en México, Hernández-Molina y cols. (20) utilizando la herramienta SLICC/ACR Damage Index (SDI) correlacionando negativamente dicho puntaje con el obtenido por el SF-36 ( $r = -0.27$ ,  $p 0.05$ ), específicamente secundario a daño vascular periférico ( $r = -0.29$ ,  $p 0.03$ ). La CVRS en pacientes con SAF se encuentra evidentemente deteriorada, por lo que la determinación de ésta debería ser parte de la evaluación diaria de pacientes con dicha enfermedad reumatológica (24). Como se comentó, estudios previos, han encontrado correlación inversa entre el daño orgánico acumulado y CVRS, sin embargo, dichos estudios se caracterizaron por cuantificar la primera con herramientas no específicas para SAF y por no existir homogeneidad con la herramienta utilizada para cuantificar la segunda. Por lo anterior, es evidente la correlación entre la CVRS y las manifestaciones clínicas en pacientes con SAF, el cual tiene un curso crónico sistémico, sin embargo, no existen reportes previos que evalúen la correlación entre el daño orgánico acumulado determinado por el DIAPS y la CVRS cuantificada por el SF-36. Es necesario conocer el efecto sobre la CVRS que producen las manifestaciones clínicas y sus secuelas que se presentan durante la evolución de pacientes con SAF, lo cual podría contribuir a mejorar el tratamiento, pronóstico y prevención secundaria de la enfermedad (28,29); por lo que el objetivo del presente estudio fue determinar la correlación del daño orgánico acumulado con la CVRS en pacientes con SAF primario.

## MATERIAL Y MÉTODO.

El estudio se efectuó en el servicio de Reumatología y Medicina Interna de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE), Hospital de Especialidades, “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional (CMN) “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social. La población de estudio fueron todos los pacientes con diagnóstico de SAF primario confirmado por criterios de clasificación de Sídney (ANEXO 1), con evolución mayor de un año. En cuanto al diseño del estudio, la primera fase fue una cohorte retrospectiva en la que se midió el daño orgánico a través del tiempo de evolución, llevándose a cabo una medición longitudinal y retrospectiva de la evolución de los pacientes desde el momento del diagnóstico, hasta la actualidad, siendo este período en algunos casos, mayor a 20 años. Posteriormente, la segunda fase fue transversal analítica, con la finalidad de medir el daño orgánico acumulado y la CVRS. Se calculó la muestra a través de la determinación de una proporción en población finita, utilizando como N 67 (cantidad total de pacientes con seguimiento en la clínica de SAF),  $Z_{\alpha}$  de 1.96, p (proporción) de 0.30, d (precisión) de 0.05, siendo necesario la inclusión de un mínimo de 56 pacientes, sin embargo, se incluyó a la totalidad de pacientes con diagnóstico de SAF primario. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes con diagnóstico de SAF primario (criterios de clasificación de Sídney 2006), del género femenino o masculino, con edad  $\geq 16$  años, con seguimiento de por lo menos un año, derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social atendidos en nuestro hospital y que firmaron el consentimiento informado. Se excluyeron los pacientes sin expediente clínico físico o digital en la unidad, con expedientes con insuficientes datos clínico-demográficos y ausencia de información para determinar el DIAPS y SF-36. Se eliminaron pacientes con sobreposición con cualquier otra enfermedad autoinmune durante el seguimiento.

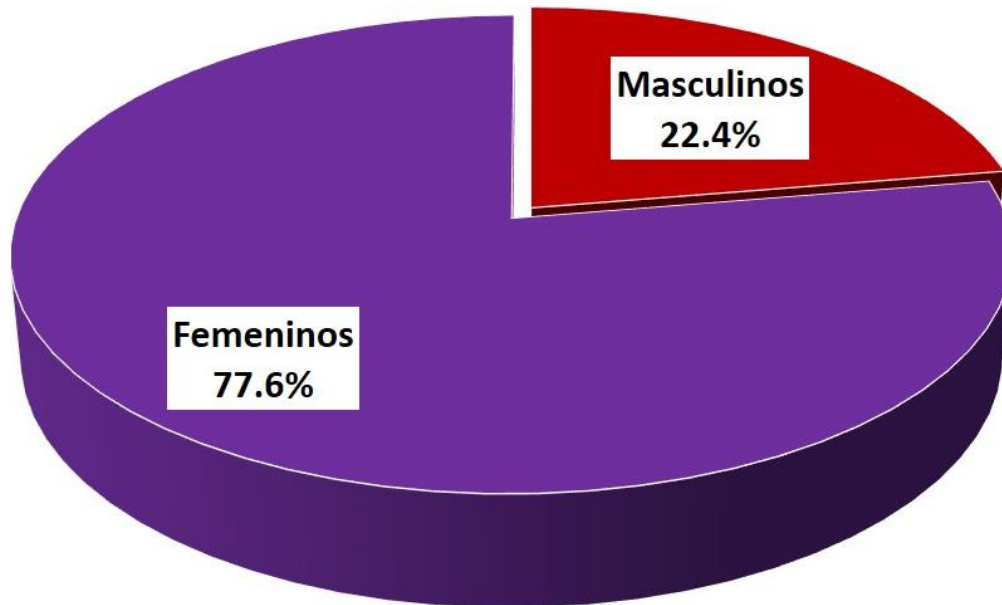
Se identificó a todos los pacientes con diagnóstico de SAF primario, acudiendo al archivo clínico para revisión del expediente clínico de cada uno de ellos, capturando la información en una hoja de captura de datos diseñada ex profeso (ANEXO 5) a fin de registrar las variables demográficas y clínicas estudiadas.

Posteriormente, se citó a los pacientes incluidos a la consulta externa de la clínica de SAF con la finalidad de llevar a cabo la entrevista directa presencial, en donde, previa firma de consentimiento informado (ANEXO 6), se llevó a cabo la aplicación por parte de los investigadores del cuestionario SF-36 a los pacientes para la medición de la CVRS, así como la cuantificación del DIAPS actual. Finalmente, para la puntuación y calificación de los dominios y componentes sumatorios del SF-36 se siguió las indicaciones del manual original para usuarios de la herramienta (31), utilizando como valores de referencia (medias y desviación estándar) los datos del estudio llevado a cabo por Durán-Arenas y cols. en pacientes sanos mexicanos entre 25->75 años (32). Los datos registrados se analizaron en el software estadístico SPSS versión 25.0. Se utilizaron las pruebas de Kolmogorov-Smirnov, U de Mann-Whitney y el coeficiente de correlación de Spearman.

## RESULTADOS.

Se incluyeron 67 pacientes con diagnóstico de SAF primario, que contaron con seguimiento mayor a un año por los servicios de Medicina Interna y Reumatología de la UMAE “Dr. Antonio Fraga Mouret”, CMN “La Raza”. El rango de edad fue de 24 a 81 años, media de 48.8 ( $\pm$  12.1) años, de los cuales, un 22.4% fueron del género masculino (Figura 1). De acuerdo a la prueba de Kolmogorov-Smirnov, únicamente las variables edad, IMC, edad al diagnóstico, tiempo de seguimiento, vitalidad y sumatoria del componente mental contaron con distribución normal ( $p > 0.05$ ).

FIGURA 1. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE SAF PRIMARIO.



En la tabla 2 se reportan las variables demográficas incluidas en el estudio. Se encontró que el género femenino predominó en 77.6%, respecto a los factores de riesgo cardiovasculares, el sobrepeso se encontró en 47.8%, obesidad en 26.9% y dislipidemia en 34.3%. La media de edad al diagnóstico fue de 34.8 ( $\pm$  10.7) años y el tiempo de seguimiento fue de 14.5 ( $\pm$  7.9) años.

**TABLA 2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES DEMOGRÁFICAS PRESENTES EN LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO.**

<b>VARIABLES</b>	<b>TOTAL 67 (100%)</b>
Edad (años)	48.8 ( $\pm$ 12.1)*
Género	
Masculino	15 (22.4)
Femenino	52 (77.6)
Categoría IMC	
Normal	17 (25.4)
Sobrepeso	32 (47.8)
Obesidad I	13 (19.4)
Obesidad II	4 (6.0)
Obesidad III	1 (1.5)
Dislipidemia	23 (34.3)
Edad al diagnóstico (años)	34.8 ( $\pm$ 10.7)*
Tiempo de seguimiento (años)	14.5 ( $\pm$ 7.9)*

\* Media  $\pm$  desviación estándar

Las variables clínicas se reportan en la tabla 3. El evento trombótico más frecuentemente encontrado fue TVP (71.6%), seguido de EP (35.8%) y EVC/AIT (32.8%); mientras que la manifestación no trombótica que predominó fue la migraña (31.3%), seguida de trombocitopenia (25.4%) y livedo reticularis (7.5%). En cuanto a patología obstétrica, las pacientes estudiadas tenían antecedente de aborto en 55.8% y preeclampsia/eclampsia en 25.0%. La mediana de eventos trombóticos fue de 2 (RIC 1-3) y se presentó un evento trombótico por cada 5.4 paciente-años (RIC 3.0-9.9). Las comorbilidades más frecuentemente documentadas fueron la hipertensión arterial sistémica (26.9%) y la enfermedad tiroidea (25.4%). Entre las complicaciones, el deterioro cognitivo se encontró presente en grado leve en 54.7%, moderado en 9.0% y ausente en 37.3%; la hipertensión arterial pulmonar se encontró en 25.4%. Al evaluar el perfil inmunológico, el LA fue positivo en 73.1%, el aCL IgG inicial en 68.7%, aCL IgM inicial en 47.8%, a $\beta$ 2GP1 IgG durante el seguimiento en 45.2% y a $\beta$ 2GP1 IgM durante el seguimiento en 19.0%.

**TABLA 3. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES CLÍNICAS PRESENTES EN LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO.**

<b>VARIABLES</b>	<b>TOTAL 67 (100%)</b>
Tromboembolismo venoso	51 (76.1)
TVP	48 (71.6)
EP	24 (35.8)
EVC/AIT	22 (32.8)
Trombocitopenia	17 (25.4)
Migraña	21 (31.3)
Livedo reticularis	5 (7.5)
Aborto Ω	29 (55.8)
Preeclampsia/eclampsia Ω	13 (25.0)
Eventos trombóticos	2 (1-3)**
Trombosis-paciente-años (paciente-años)	5.4 (3.0-9.9)**
Tabaquismo	11 (16.4)
HAS	18 (26.9)
Ansiedad/depresión	7 (10.4)
Enfermedad tiroidea	17 (25.4)
Diabetes mellitus	7 (10.4)
Fibromialgia	4 (6.0)
Otras comorbilidades	27 (40.3)
Deterioro cognitivo	
Ausente	25 (37.3)
Leve	36 (54.7)
Moderado	6 (9.0)
HAP	17 (25.4)
LA inicial	49 (73.1)
aCL IgG inicial	46 (68.7)
aCL IgM inicial	32 (47.8)
aβ2GP1 IgG durante seguimiento π	19 (45.2)
aβ2GP1 IgM durante seguimiento π	8 (19.0)

TVP: trombosis venosa profunda, EP: embolismo pulmonar, EVC/AIT: enfermedad vascular cerebral/ataque isquémico transitorio, HAS: hipertensión arterial sistémica, HAP: hipertensión arterial pulmonar, LA: anticoagulante lúpico, aCL: anticardiolipina, aβ2GP1: anti-β2 glucoproteína 1.

\*\* Mediana y RIC

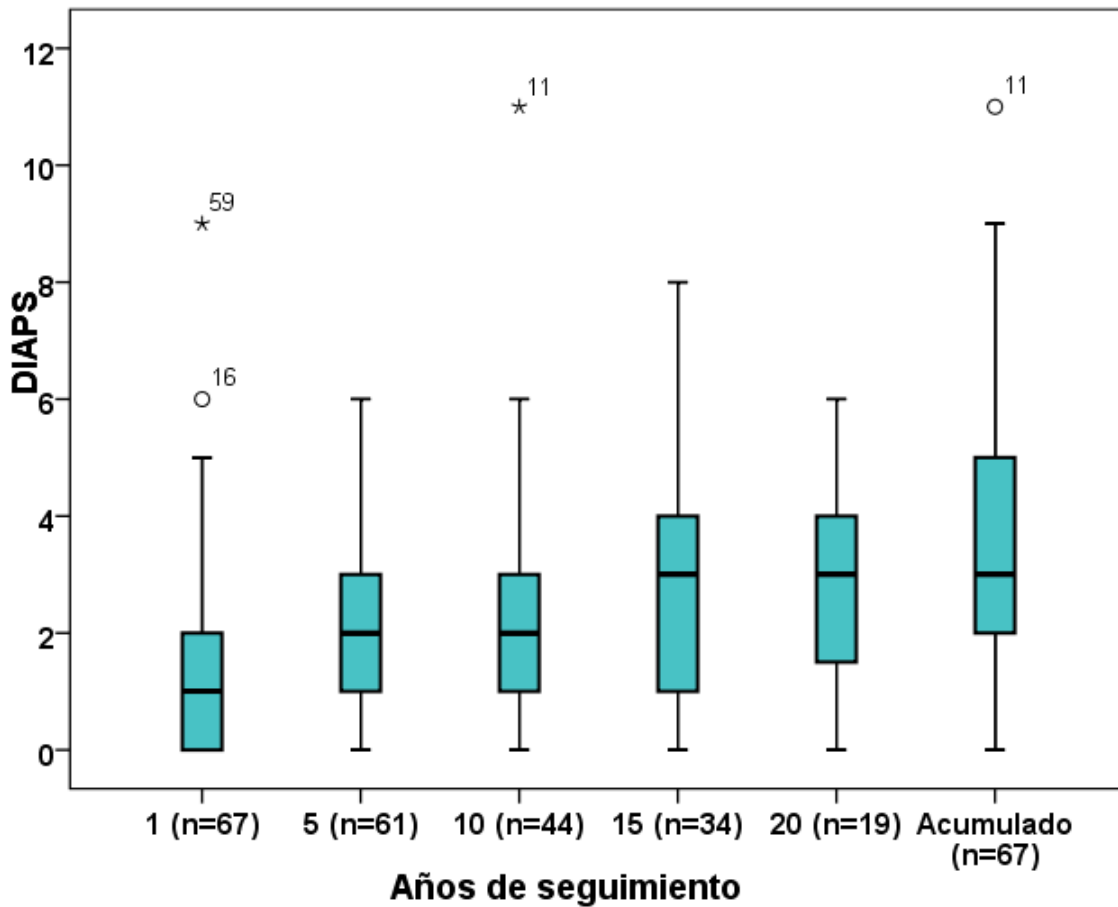
Ω n = 52

π n = 42

El daño orgánico a través de la herramienta DIAPS fue cuantificada al año, cinco, diez, quince y veinte años, así como el total acumulado al final del seguimiento (daño orgánico acumulado), valores que se observan en la figura 2. Se documentó un aumento progresivo del DIAPS a medida que se incrementaron los años de seguimiento, de tal forma que al año el DIAPS contó con una mediana de 1 (RIC 0-2), a los 5 y 10 años fue de 2 (RIC 1-3), a los 15 y 20 años fue de 3 (RIC 1-4) y el acumulado al final del seguimiento fue de 3 (RIC 2-5).



**FIGURA 2. INCREMENTO PROGRESIVO DEL DIAPS DURANTE EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES.**



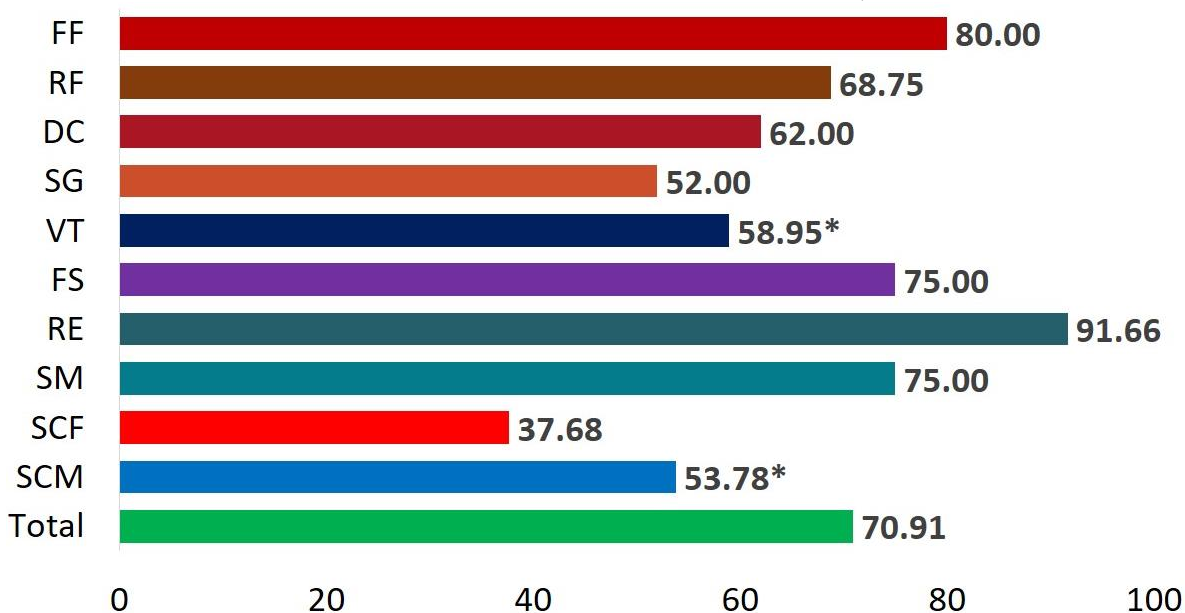
Las mediciones y dominios del DIAPS se encuentran reportadas en la tabla 4. Únicamente una paciente careció de daño orgánico (debido a que su única manifestación clínica fue trombocitopenia), puesto que el 98.5% de los pacientes presentó al menos un puntaje de 1. El incremento del daño orgánico desde el momento del diagnóstico hasta la evaluación actual se encontró presente en 83.6%, en tanto que el daño orgánico severo lo fue en 59.7%. En cuanto a la distribución de daño orgánico acumulado por tejido u órgano, el mayormente comprometido fue el neuropsiquiátrico (65.7%), seguido de vascular periférico (62.7%), pulmonar (25.4%), cardiovascular (19.4%), cutáneo (16.4%), gastrointestinal (9.0%), renal (7.5%) y endocrinológico (1.5%).

**TABLA 4. MEDICIONES Y DOMINIOS DE LA HERRAMIENTA DIAPS.**

<b>VARIABLES</b>	<b>TOTAL 67 (100%)</b>
Daño orgánico	66 (98.5)
Incremento del daño orgánico	56 (83.6)
Daño orgánico severo	40 (59.7)
Daño vascular periférico	42 (62.7)
Daño pulmonar	17 (25.4)
Daño cardiovascular	13 (19.4)
Daño neuropsiquiátrico	44 (65.7)
Daño renal	5 (7.5)
Daño cutáneo	11 (16.4)
Daño gastrointestinal	6 (9.0)
Daño endocrinológico	1 (1.5)

En la figura 3 se encuentran los valores obtenidos de la herramienta SF-36. Los dominios que contaron con deterioro, fueron la salud general (52.00, RIC 37.00-82.00) y la vitalidad (58.95 ± 26.56). Por otro lado, entre los dominios sin deterioro, el que contó con mejor puntaje fue el rol emocional (91.66, RIC 50.00-100.00), seguido de función física (80.00, RIC 45.00-90.00) y función social (75.00, RIC 62.50-100.00). Al analizar la sumatorias de los componentes físico y mental, ambas presentaron valores considerados como deteriorados con respecto a la población normal, siendo la mediana del primero de 37.68 (RIC -35.68-64.99) y la media del segundo de 53.78 (± 14.08), en tanto que el puntaje total obtenido contó con una mediana de 70.91 (RIC 50.95-85.12). Con respecto a la evolución declarada de salud en comparación con el año previo, se encontró que un 37.3% cursó actualmente con igual estado de salud, un 25.4% contó con salud mucho peor ahora, un 22.4% se encontró ahora algo peor de salud, 13.4% se encontró algo mejor de salud actualmente y únicamente 1.5% cursó actualmente con mucha mejor salud.

**FIGURA 3. MEDIANAS DE LA HERRAMIENTA SF-36 POR DOMINIO, SUMATORIAS Y TOTAL.**



FF: función física, RF: rol físico, DC: dolor corporal, SG: salud general, VT: vitalidad, FS: función social, RE: rol emocional, SM: salud mental, SCF: sumatoria del componente físico, SCM: sumatoria del componente mental.

\* Media

Se realizó el análisis de correlación del daño orgánico durante el seguimiento (DIAPS) con la CVRS, determinados a través del coeficiente de correlación de Spearman. Para el rol físico y el dolor corporal se encontró una correlación inversa significativa con el DIAPS al año 1, 5, 10 y 15 de seguimiento ( $\rho = -0.251$ ,  $\rho = -0.303$ ,  $\rho = -0.408$ ,  $\rho = -0.507$  y  $\rho = -0.315$ ,  $\rho = -0.419$ ,  $\rho = -0.445$ ,  $\rho = -0.381$ , respectivamente, con  $p < 0.05$  en todos los casos). Al año 15 de seguimiento, el DIAPS se correlacionó inversamente con la sumatoria del componente físico ( $\rho = -0.387$ ,  $p = 0.024$ ) y puntaje total ( $\rho = -0.433$ ,  $p = 0.011$ ). El daño orgánico acumulado se correlacionó inversamente y significativamente ( $p < 0.05$ ) con todos los dominios del SF-36 así como con el puntaje total y la sumatoria del componente físico, sobresaliendo su correlación con ésta última ( $\rho = -0.475$ ) y el dolor corporal ( $\rho = -0.503$ ). El resto de las correlaciones estadísticamente significativas se encuentran en la tabla 5; la figura 4 cuenta con las gráficas de dispersión que representan las correlaciones inversas entre el DIAPS acumulado y cada uno de los dominios del SF-36.

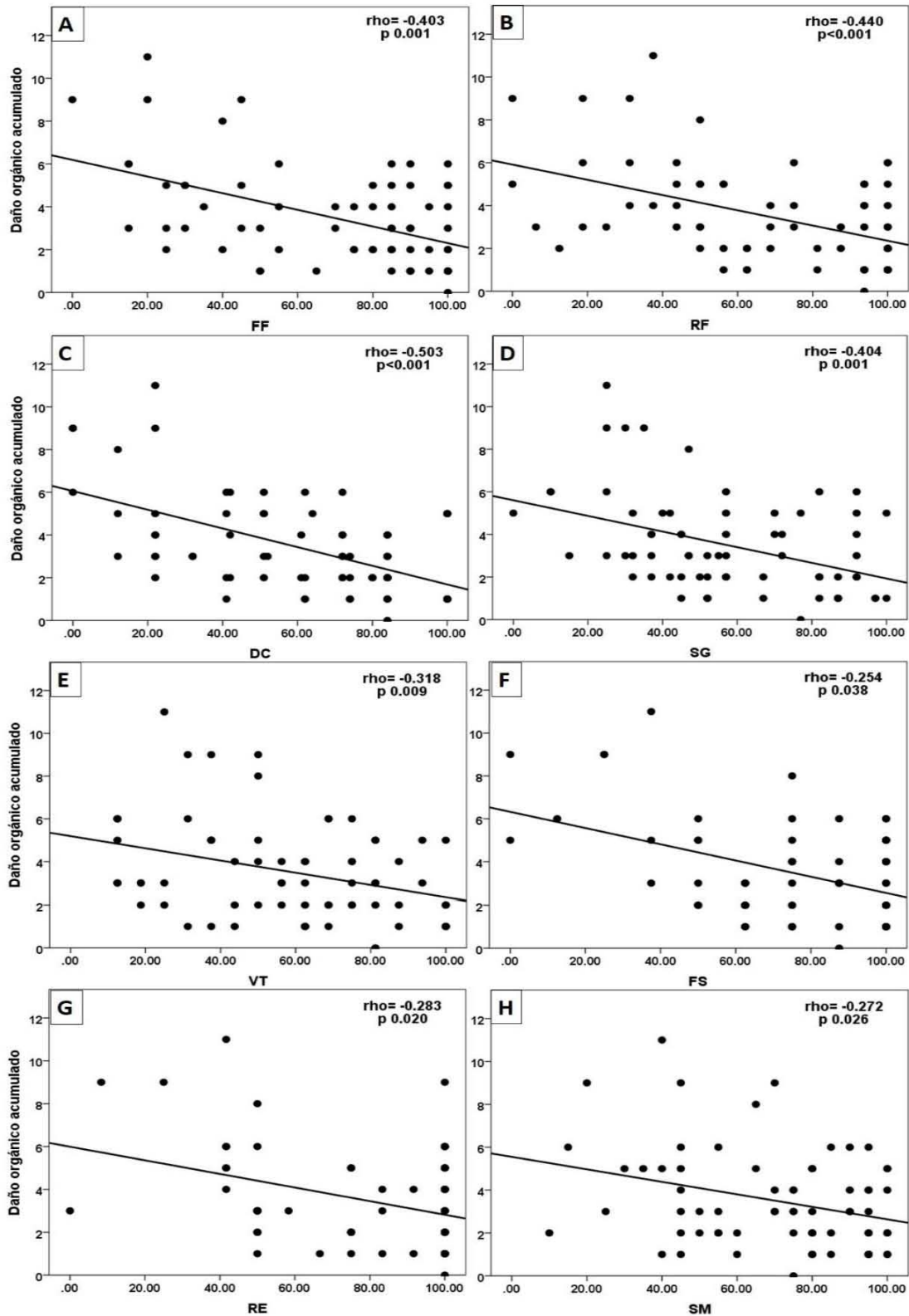
**TABLA 5. CORRELACIÓN DEL DAÑO ORGÁNICO (DIAPS) DURANTE EL SEGUIMIENTO CON LOS DOMINIOS Y SUMATORIAS DEL SF-36.**

DOMINIOS SF-36	DIAPS 1 AÑO	DIAPS 5 AÑOS	DIAPS 10 AÑOS	DIAPS 15 AÑOS	DIAPS 20 AÑOS	DIAPS ACUMULADO
FF						
<i>rho</i> *	-0.146	-0.198	-0.141	<b>-0.389</b>	-0.069	<b>-0.403</b>
p	0.240	0.126	0.361	<b>0.023</b>	0.780	<b>0.001</b>
RF						
<i>rho</i> *	<b>-0.251</b>	<b>-0.303</b>	<b>-0.408</b>	<b>-0.507</b>	-0.134	<b>-0.440</b>
p	<b>0.040</b>	<b>0.017</b>	<b>0.006</b>	<b>0.002</b>	0.585	<b>&lt;0.001</b>
DC						
<i>rho</i> *	<b>-0.315</b>	<b>-0.419</b>	<b>-0.445</b>	<b>-0.381</b>	-0.148	<b>-0.503</b>
p	<b>0.009</b>	<b>0.001</b>	<b>0.002</b>	<b>0.026</b>	0.546	<b>&lt;0.001</b>
SG						
<i>rho</i> *	-0.053	-0.218	<b>-0.329</b>	<b>-0.410</b>	-0.130	<b>-0.404</b>
p	0.670	0.091	<b>0.029</b>	<b>0.016</b>	0.597	<b>0.001</b>
VT						
<i>rho</i> *	-0.058	-0.112	-0.120	-0.176	0.135	<b>-0.318</b>
p	0.643	0.390	0.438	0.320	0.583	<b>0.009</b>
FS						
<i>rho</i> *	-0.095	-0.116	-0.193	<b>-0.347</b>	0.118	<b>-0.254</b>
p	0.442	0.374	0.210	<b>0.044</b>	0.630	<b>0.038</b>
RE						
<i>rho</i> *	-0.008	-0.050	-0.158	-0.231	0.222	<b>-0.283</b>
p	0.951	0.703	0.306	0.189	0.361	<b>0.020</b>
SM						
<i>rho</i> *	-0.046	-0.091	-0.216	-0.316	0.170	<b>-0.272</b>
p	0.714	0.487	0.159	0.068	0.487	<b>0.026</b>
SCF						
<i>rho</i> *	-0.214	<b>-0.310</b>	-0.283	<b>-0.387</b>	-0.099	<b>-0.475</b>
p	0.083	<b>0.015</b>	0.063	<b>0.024</b>	0.688	<b>&lt;0.001</b>
SCM						
<i>rho</i> *	0.066	0.051	-0.080	-0.109	0.238	-0.088
p	0.596	0.697	0.606	0.541	0.326	0.477
Total						
<i>rho</i> *	-0.152	-0.233	<b>-0.316</b>	<b>-0.433</b>	0.000	<b>-0.423</b>
p	0.221	0.071	<b>0.036</b>	<b>0.011</b>	1.000	<b>&lt;0.001</b>

FF: función física, RF: rol físico, DC: dolor corporal, SG: salud general, VT: vitalidad, FS: función social, RE: rol emocional, SM: salud mental, SCF: sumatoria del componente físico, SCM: sumatoria del componente mental.

\* Correlación de Spearman

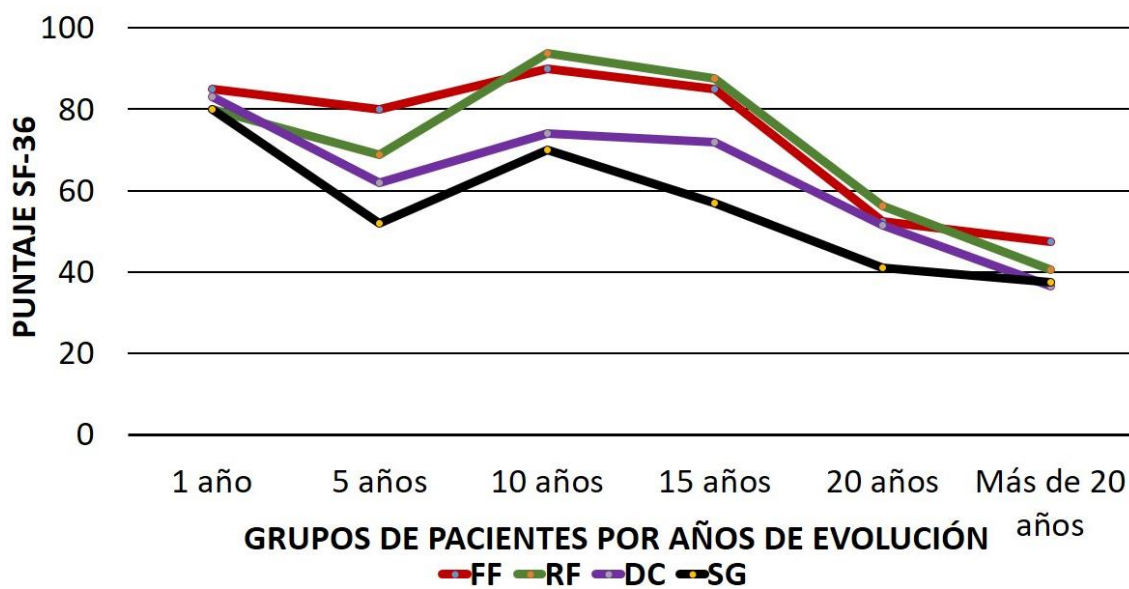
**FIGURA 4. CORRELACIÓN INVERSA DEL DAÑO ORGÁNICO ACUMULADO (DIAPS) CON CADA UNO DE LOS DOMINIOS DEL SF-36.**



Gráficas de dispersión que representan las correlaciones inversas del daño orgánico acumulado con los dominios del SF-36. FF: función física (A), RF: rol físico (B), DC: dolor corporal (C), SG: salud general (D), VT: vitalidad (E), FS: función social (F), RE: rol emocional (G), SM: salud mental (H).

A continuación, en las figuras 5, 6 y 7, se reportan las medianas de cada uno de los dominios, sumatorias y puntaje total del SF-36 de acuerdo a los grupos de pacientes conformados en función del tiempo de evolución con la enfermedad. Se observó en la mayoría de los dominios, un decremento importante entre el año 1 y 5 de seguimiento, ligero incremento y cierto mantenimiento entre los años 10 a 15 y un deterioro máximo en los pacientes que contaron con más de 20 años de evolución. Los valores más bajos en pacientes de éste último grupo, fueron la sumatoria del componente físico (7.99, RIC -10.18-47.23), seguido de dolor corporal (36.5, RIC 16.50-75.00) y salud general (37.5, RIC 22.50-37.50).

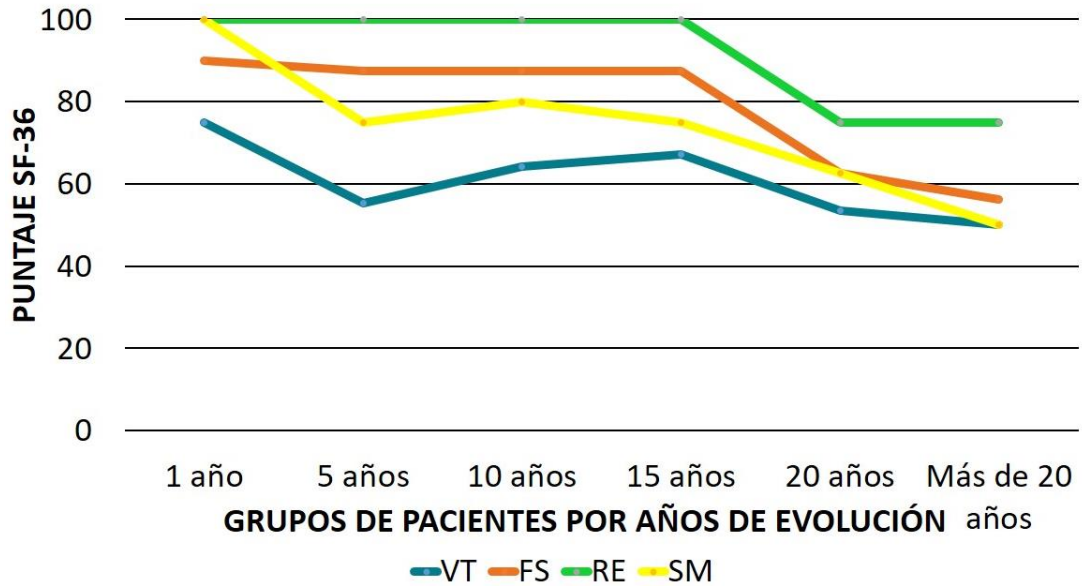
**FIGURA 5. DECREMENTO PROGRESIVO DE LOS DOMINIOS FÍSICOS DEL SF-36 EN LOS GRUPOS DE PACIENTES CONFORMADOS POR AÑOS DE EVOLUCIÓN.**



FF: función física, RF: rol físico, DC: dolor corporal, SG: salud general.

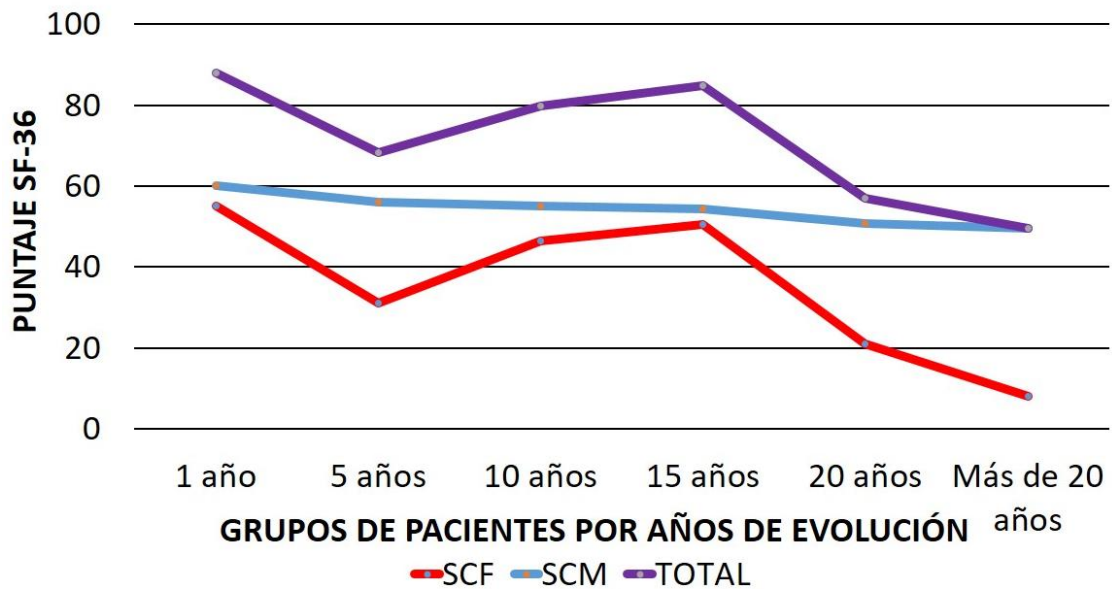
\*Para todos los casos se reportan medianas.

**FIGURA 6. DECREMENTO PROGRESIVO DE LOS DOMINIOS MENTALES DEL SF-36 EN LOS GRUPOS DE PACIENTES CONFORMADOS POR AÑOS DE EVOLUCIÓN.**



VT: vitalidad, FS: función social, RE: rol emocional, SM: salud mental.  
 \*Para la vitalidad se reportan medias, para el resto de dominios se reportan medianas.

**FIGURA 7. DECREMENTO PROGRESIVO DE LAS SUMATORIAS DEL SF-36 EN LOS GRUPOS DE PACIENTES CONFORMADOS POR AÑOS DE EVOLUCIÓN.**



SCF: sumatoria del componente físico, SCM: sumatoria del componente mental.  
 \*Para la SCM se reportan medias, para el resto se reportan medianas.

Se analizó la diferencia entre el puntaje de cada dominio del SF-36 y la presencia o ausencia de daño en cada dominio del DIAPS. Aquellos pacientes que contaron con un incremento del daño orgánico desde el diagnóstico hasta la actualidad presentaron un puntaje más bajo en salud general en comparación con aquellos que mantuvieron su puntaje DIAPS igual (rango promedio 31.90 vs 44.68, p 0.046, probabilidad de superioridad (PS<sub>est</sub>) 30.9%).

El daño orgánico severo, deterioró significativamente el puntaje en la mayoría de los dominios SF-36, sobresaliendo su PS<sub>est</sub> con el rol emocional al ser 35.6% (rango promedio 30.14 vs 39.72, p 0.035) y con la función física 31.2% (rango promedio 28.95 vs 41.48, p 0.009). En cuanto a los dominios del DIAPS, únicamente el daño pulmonar deterioró el dolor corporal (rango promedio 25.00 vs 37.06, p 0.027, PS<sub>est</sub> 32.0%) y el daño cutáneo hizo lo mismo con el rol físico (rango promedio 21.32 vs 36.49, p 0.017, PS<sub>est</sub> 27.3%) y la sumatoria del componente físico (rango promedio 22.27 vs 36.30, p 0.029, PS<sub>est</sub> 29.0%). En la tabla 6 se reportan únicamente aquellas diferencias que resultaron ser estadísticamente significativas.

**TABLA 6. DIFERENCIAS ENTRE CADA DOMINIO O SUMATORIA DEL SF-36 DE ACUERDO A CADA DOMINIO DEL DIAPS.\***

<b>Variables</b>	<b>Dominio SF-36</b>	<b>Rango promedio</b>	<b>U</b>	<b>p</b>	<b>PS<sub>est</sub></b>
Incremento del daño orgánico					
Presente	SG	31.90	190.50	<b>0.046</b>	0.309
Ausente		44.68			
Daño orgánico severo					
Presente	FF	28.95	338.00	<b>0.009</b>	0.312
Ausente		41.48			
Daño orgánico severo					
Presente	RF	27.53	281.00	<b>0.001</b>	0.260
Ausente		43.59			
Daño orgánico severo					
Presente	DC	27.34	273.50	<b>0.001</b>	0.253
Ausente		43.87			
Daño orgánico severo					
Presente	SG	28.04	301.50	<b>0.002</b>	0.279
Ausente		42.83			



Daño orgánico severo						
Presente	RE	30.14	385.50	<b>0.035</b>	0.356	
Ausente		39.72				
Daño orgánico severo						
Presente	VT	52.50**	-	<b>0.014***</b>	-	
Ausente		68.51**				
Daño orgánico severo						
Presente	SCF	27.45	278.00	<b>0.001</b>	0.257	
Ausente		43.70				
Daño orgánico severo						
Presente	TOTAL	28.45	318.00	<b>0.005</b>	0.294	
Ausente		42.22				
Daño pulmonar						
Presente	DC	25.00	272.00	<b>0.027</b>	0.320	
Ausente		37.06				
Daño cutáneo						
Presente	RF	21.32	168.50	<b>0.017</b>	0.273	
Ausente		36.49				
Daño cutáneo						
Presente	SCF	22.27	179.00	<b>0.029</b>	0.290	
Ausente		36.30				

FF: función física, RF: rol físico, DC: dolor corporal, SG: salud general, VT: vitalidad, FS: función social, RE: rol emocional, SM: salud mental, SCF: sumatoria del componente físico, SCM: sumatoria del componente mental.

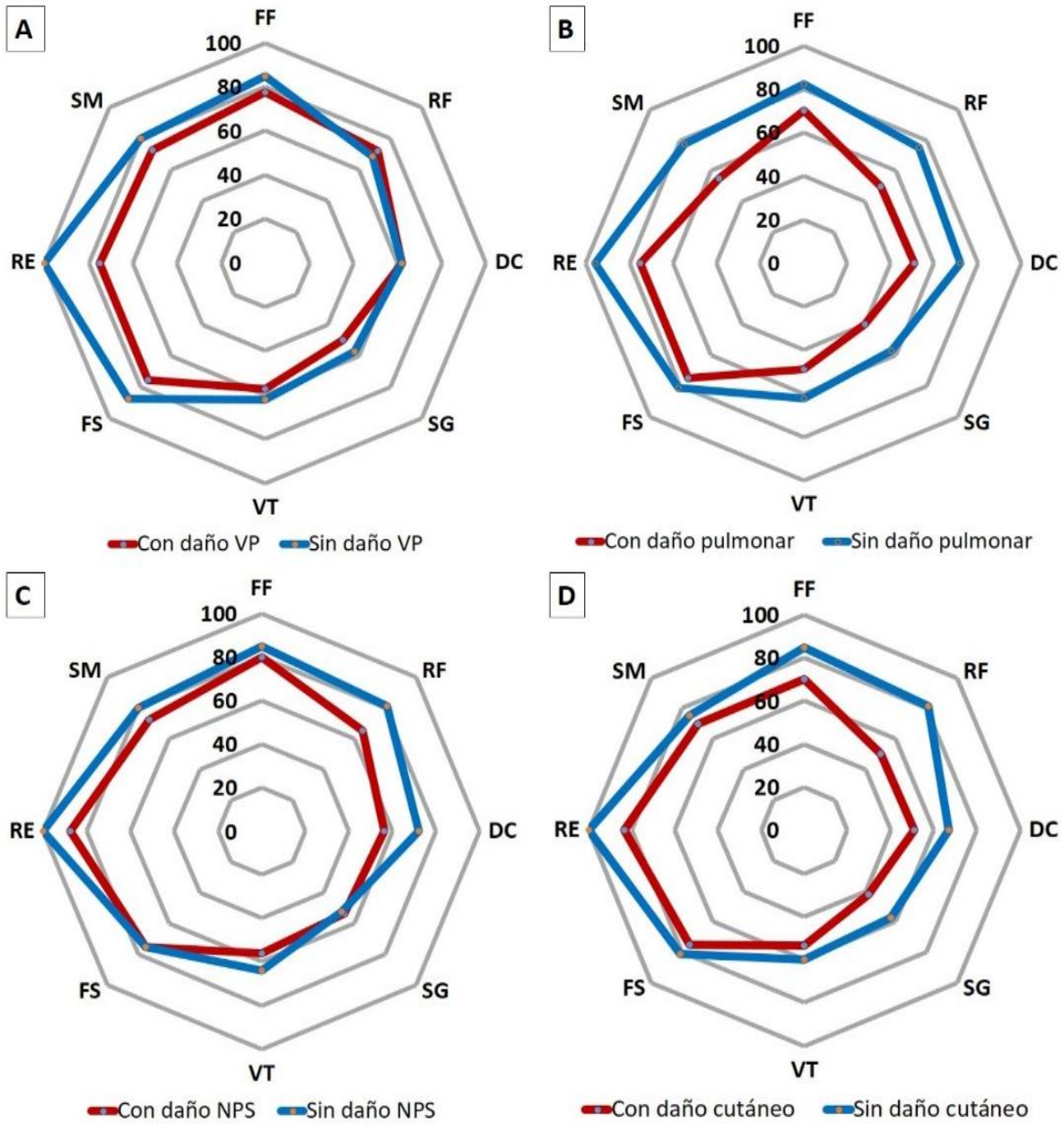
\* Prueba U de Mann-Whitney

\*\* Media  $\pm$  desviación estándar

\*\*\* Prueba t student para muestras independientes

En la figura 8 se encuentran gráficas radiales que reportan las medianas y medias correspondientes a los dominios SF-36 en función de la presencia o ausencia de los cuatro dominios del DIAPS más relevantes (daño vascular periférico, pulmonar, neuropsiquiátrico y cutáneo).

**FIGURA 8. COMPARACIÓN DE LOS DOMINIOS SF-36 DE ACUERDO A LA PRESENCIA DE DAÑO EN ÓRGANO O TEJIDO EVALUADOS POR EL DIAPS.**



FF: función física, RF: rol físico, DC: dolor corporal, SG: salud general, VT: vitalidad, FS: función social, RE: rol emocional, SM: salud mental.

\* Se comparan los dominios del SF-36 de acuerdo a la presencia o ausencia de daño vascular periférico (A), pulmonar (B), neuropsiquiátrico (C) y cutáneo (D). En cada comparación se reportan medianas, excepto para el dominio vitalidad que es reportado en medias.

## DISCUSIÓN.

En el presente estudio, se encontró que el daño orgánico acumulado actual en pacientes con SAF primario deteriora la CVRS, evidenciado al observar una correlación inversa media significativa entre el DIAPS al final del seguimiento y la sumatoria del componente físico y el puntaje total del SF-36. Únicamente Hernández-Molina y cols. (20) en un reciente reporte realizado en México, correlacionaron de manera inversa el daño orgánico con el puntaje total del SF-36, similar a la determinada en nuestros datos, sin embargo, en dicho estudio se cuantificó el daño orgánico con la herramienta SLICC/SDI y el resultado no fue significativo, por lo que al ser la herramienta utilizada en nuestro reporte más precisa para la patología estudiada, se obtuvo una correlación en mayor grado y significativa. Las repercusiones sobre el puntaje DIAPS originadas por las secuelas crónicas propias de la enfermedad, en especial aquellas más frecuentes como lo son el dominio vascular periférico, cardiopulmonar y cutáneo, por el tipo de tejido afectado, suelen producir repercusión o limitación en la función física del paciente, por lo que es esperado que la sumatoria del componente físico y la totalidad del SF-36 se encuentren deterioradas a medida que se incrementa el daño orgánico. Por otro lado, las secuelas originadas por el SAF no impactaron significativamente en la funcionalidad mental, puesto que ningún puntaje del DIAPS, se correlacionó con la sumatoria del componente mental. En este contexto, Sadetski y cols. en Brasil (33) identificaron que los pacientes con SAF primario suelen cursar hasta en un 97.1% con alteraciones psicológicas (dependencia familiar, pérdida social, limitación sexual), por lo que tomando en cuenta lo antes comentado, los pacientes con SAF podrían contar con alteraciones psicológicas que no suelen repercutir sobre la CVRS, por lo que aunque supera los objetivos del presente estudio, sería recomendable realizar posteriormente un estudio que evalúe las alteraciones psicológicas en nuestra población con SAF. De nuestro conocimiento, únicamente tres estudios han cuantificado el daño orgánico en pacientes con SAF primario y secundario a través de la herramienta DIAPS, el primero, llevado a cabo por Bermúdez y cols. (34) en 29 pacientes con media de seguimiento de 3.5 años encontró una mediana de 2, en tanto que el

segundo realizado transversalmente por Castillo-Martínez y cols. (35) en 23 pacientes premenopaúsicas reportó una mediana de 1 y el tercero realizado por Moreno-Ramírez y cols. (36) en 77 pacientes identificaron una mediana de 2; por otro lado, cuantificando el daño orgánico con la herramienta SLICC/SDI, Hernández-Molina y cols. (20) cuantificaron un valor de 1. Los estudios previamente comentados, reportaron un puntaje DIAPS inferior al nuestro, en los primeros tres, esta diferencia con nuestros datos es resultado de un menor rango de edad, menor tiempo de seguimiento y por la medición indistinta de pacientes con SAF primario y secundario; por otro lado, el principal motivo por el cual la cuantificación del daño fue menor en el cuarto estudio comentado, puede ser explicado por la utilización de una herramienta creada originalmente para pacientes con LES (SLICC/SDI), lo que nos indica que ésta última infraestima el daño crónico en SAF, por lo que evaluaciones más precisas pueden ser realizadas con el DIAPS (37), siendo ampliamente recomendable su medición durante la evolución de los pacientes, con la finalidad de encontrar, tratar y limitar aquellas secuelas que predominan sobre éstos pacientes. Por otro lado, el estado protrombótico e inflamatorio crónico propios de ésta enfermedad autoinmune originan que el puntaje del DIAPS se incremente durante la evolución de la enfermedad, evidenciado durante el análisis de evolución de nuestros pacientes, cuya importancia radica en que podría existir una prevención secundaria del acúmulo de daño orgánico al optimizar la prevención trombótica secundaria así como el control de factores de riesgo cardiovasculares.

Similar a lo reportado por Dall'Ara y cols. (21) en Italia y por Hernández-Molina y cols. (20) en México, en la evaluación del daño crónico, nuestros pacientes contaron con mayor afección en el componente neuropsiquiátrico, ocupando el segundo y tercer lugar, el daño vascular periférico y pulmonar respectivamente, siendo éstos últimos dos, similar a lo cuantificado por los autores mexicanos referidos. Lo anterior nos indica que las secuelas crónicas suelen ser similares en cualquier muestra de pacientes con SAF, ya que es esperado que las tres principales manifestaciones trombóticas clínicas (TVP, EP y EVC) originen daño permanente irreversible en el seguimiento de los pacientes.

Escasos reportes previos en pacientes con SAF han analizado la CVRS con la herramienta SF-36, encontrando por parte de Hernández-Molina y cols. (20) y por Georgopoulou y cols. (27) que los dominios salud general y vitalidad son los mayormente deteriorados, lo cual coincide con lo documentado en nuestros pacientes y se podría derivar del conocimiento por parte de los mismos de que la patología cursa con eventos trombóticos de repetición, ensombreciendo las perspectivas de salud actual y futuras; mientras que por otro lado, la TVP y el síndrome posflebítico secundario contribuyen al deterioro en la vitalidad. Por otro lado, diferente a nuestros resultados, Costa y cols. (38) identificaron que los dominios del SF-36 con menor puntaje fueron el rol físico y rol emocional, sin embargo, en dicho estudio, se incluyó a pacientes con SAF primario y fibromialgia, lo que repercutió en mayor medida en el deterioro físico y emocional así como los roles desempeñados en el trabajo y actividades de la vida diaria.

Es esperado que, al ser una patología con cuadros repetitivos de manifestaciones moderadas a graves, el elemento sumatorio físico y mental de nuestros pacientes sea inferior a lo encontrado en una muestra de personas sanas mexicanas (32), sin embargo, existe incongruencia en comparación con otros estudios que analizaron pacientes con SAF primario, ya que nuestros valores fueron inferiores a lo reportado por Hernández-Molina y cols. (20) pero similares a lo informado por Balitsky y cols. (39). El algoritmo para la correcta puntuación de los elementos sumatorios del SF-36 amerita que ésta sea construida a partir de una población sana del mismo país en la cual se lleve a cabo (31), por lo que los autores mexicanos antes mencionados, al igual que nuestro estudio, partieron del análisis llevado a cabo por Duran-Arenas y cols. (32), con la principal diferencia de que ellos únicamente utilizaron como punto de comparación al grupo etario de 45-50 años, en tanto que nosotros, por el rango de edad encontrado, nos basamos en los datos correspondientes al rango 25 a >75 años (que contaron con puntaje inferior al grupo etario antes referido); por lo anterior, es esperado que nuestros pacientes cuenten con valores aún más bajos, pero similares a aquellos estudios que se basan en datos de pacientes adultos de todo los rangos de edad.

En nuestro reporte se documentó una correlación inversa significativa entre el DIAPS acumulado con cada dominio del SF-36, en éste contexto, aunque no se cuenta con estudios previos que analicen la correlación entre éstas variables en SAF, Hernández-Molina y cols. (20) no encontraron diferencia alguna entre cada dominio del SF-36 con datos clínicos trombóticos. Por otro lado, siguiendo éste mismo tipo de análisis pero en pacientes con LES, Elera-Fitzcarrald y cols. (40) encontraron una asociación significativa únicamente entre el incremento del puntaje SLICC/SDI y el decremento del dominio salud física en la herramienta Lupus Quality of Life. Como se puede observar en nuestros resultados, al utilizar una herramienta más precisa como el DIAPS para evaluar el daño orgánico acumulado en pacientes con SAF, se obtuvieron correlaciones inversas significativas de éste puntaje con cada dominio del cuestionario SF-36, a diferencia de lo observado al utilizar una herramienta inadecuada para éstos pacientes como lo es el SLICC/SDI. En otro análisis, similar a lo encontrado en LES (40), la afección autoinmune crónica orgánica en SAF (derivada a partir de TVP, claudicación intermitente, síndrome posflebítico, secuelas de paresia y úlceras cutáneas con pérdida de tejido) suele repercutir en mayor medida en componentes físicos de la calidad de vida, siendo en el caso de nuestros pacientes, los componentes dolor corporal y el rol físico los que cursaron con mayor correlación inversa. En éste mismo contexto y de acuerdo a las secuelas crónicas principalmente presentadas por éstos pacientes, éstos dos dominios antes comentados, presentaron una correlación inversa significativa con el DIAPS durante el seguimiento en los años 1, 5, 10 y 15; además, el puntaje DIAPS a los 15 años, se correlacionó de igual forma con la función física y salud general, los cuales, de nueva cuenta son elementos con mayor ponderación en la sumatoria física. El DIAPS al año 20, no se correlacionó con ningún elemento del SF-36, probablemente porque la cantidad de pacientes que alcanzaron tal rango de seguimiento es menor a los otros rangos.

No contamos con estudios previos que evalúen los dominios de la herramienta SF-36 con los del DIAPS, sin embargo, en un análisis similar realizado en pacientes con LES y utilizando la herramienta SLICC/SDI, Baba y cols. (41), identificaron

que un incremento en el daño orgánico cursó con un mayor deterioro en el dominio dolor corporal y vitalidad, mientras que Kim y cols. (42) observaron cambios similares en la sumatoria del componente físico y mental. Nuestros datos, a diferencia de los reportes previos, indicaron que un incremento del daño orgánico desde el diagnóstico hasta la actualidad, originó un menor puntaje en el dominio salud general, mientras que un daño orgánico severo deterioró este mismo dominio así como la función física, rol físico, dolor corporal, salud general, rol emocional, vitalidad, sumatoria del componente físico y el puntaje total. Esta diferencia en los puntajes, puede ser secundario a que en nuestro estudio se contó con un mayor tiempo de seguimiento, así como un análisis que incluyó la distinción del daño orgánico severo, siendo esperado que éste origine un deterioro en la mayoría de los dominios del SF-36, en especial los que proporcionan una ponderación más elevada para la sumatoria del componente físico. Aunque no se cuenta con un estudio similar para comparar, es importante comentar que el daño pulmonar deterioró en mayor medida el dolor corporal, mientras que el cutáneo lo hizo en el rol físico y la sumatoria del componente físico; lo primero se explica por el hecho de que un 76.5% de los pacientes con daño pulmonar cursaron ya con TVP y con el correspondiente síndrome posflebítico, manifestaciones que son esperadas encontrar en un paciente que cursó con muchos años de evolución y con cuadros repetitivos de trombosis periférica que han originado ya secuelas periféricas y pulmonares, las primeras causantes de dolor corporal y las segundas causantes de secuelas pulmonares, mientras que otra probable explicación, en este mismo contexto, se origina del hecho de que el dominio dolor corporal operacionalmente no distingue el sitio ni origen del dolor y al no llevarse a cabo un análisis de variables independientes para el dolor corporal (al no ser objetivo del estudio) (31), es esperado que los pacientes con suficientes años de evolución que cursen ya con daño pulmonar cursen de igual forma con secuelas posflebíticas, claudicación intermitente y otras secuelas locales en miembros pélvicos que originen dolor corporal. En cuanto al daño cutáneo secundario a secuelas de úlceras cutáneas crónicas, es esperado que deteriore el dominio rol físico y la sumatoria del componente físico, puesto que éstas lesiones

incapacitantes interfieren y limitan las actividades del trabajo y la casa (31), lo que nos indica la importantísima relevancia de identificar tempranamente y tratar oportunamente éstas lesiones con la finalidad de evitar su evolución crónica y secuelas tan limitantes para la salud física de los pacientes.

En cuanto a las variables demográficas, nuestro reporte encontró que la edad así como la mayor frecuencia del género femenino y del sobrepeso fueron características similares a lo reportado en otras cohortes internacionales (4) y nacionales (20), sin embargo, en cuanto al tiempo de seguimiento, el nuestro sobresale por ser una muestra de pacientes cuya media de seguimiento fue de casi 15 años. Para el cuadro clínico trombótico presentado, sobresale que en nuestros pacientes, la manifestación más frecuente fue la TVP, seguido de EP y EVC, lo cual difiere a lo reportado por Cervera y cols. (4) en una cohorte Europea y por Jatuorapruk y cols. (43) en una cohorte de Tailandia, quienes documentaron que el EVC fue la manifestación más frecuente, seguida de TVP y en tercer lugar el EP; sin embargo, la distribución de eventos trombóticos, es similar a lo identificado en las cohortes mexicanas de Hernández-Molina y cols. (20) y de Medina y cols. (44). En nuestra población existió mayor frecuencia de TVP en comparación con el EVC, lo cual es atribuible a una mayor presencia de factores de riesgo para la primera: TVP previas, insuficiencia venosa crónica, dislipidemia, sobrepeso y obesidad, los cuales en conjunto contribuirían a una mayor frecuencia de eventos trombóticos periféricos. Esto es relevante por el hecho de que, como se comentó previamente, las secuelas secundarias a TVP repercutirían en elementos físicos de la calidad de vida. En cuanto a las manifestaciones obstétricas, identificamos en nuestros datos que el aborto y la preeclampsia fueron las que predominaron en nuestras pacientes, similar a lo reportado por Alijotas-Reig y cols. (45) en una cohorte Europea, lo cual nos indica sobre la importante vigilancia que ameritan las pacientes que presentan abortos de repetición no explicados y la necesidad de realizar estudios de pesquisa para el diagnóstico oportuno de SAF. Al igual a lo reportado en la literatura nacional (20,44), predominó la positividad del LA sobre el aCL, diferente a lo identificado en un



meta-análisis reciente realizado por Dufrost y cols. (46) en Francia; sobre este aspecto, la probable explicación puede ser el resultado a la mayor facilidad en México de realizar la determinación de LA y no de aCL y mucho menos de aβ2GP1, estudios que ameritan la realización de ELISA, la cual puede no encontrarse disponible en pacientes que son abordados inicialmente en hospitales de segundo nivel de atención.

Por último, en cuanto a las limitaciones del presente estudio, sobresalió el hecho de que no todos los pacientes contaban con determinación de aβ2GP1 al momento de su diagnóstico o durante su seguimiento, debido a falta de recursos en nuestro hospital para la realización del mismo. Por otro lado, entre las fortalezas del estudio, sobresale al ser el primer reporte realizado con una muestra considerable y homogénea de pacientes con SAF primario que cuantificó el daño orgánico a través de una herramienta más precisa para la patología y que correlacionó dicho puntaje con la herramienta SF-36; de igual forma, es importante referir que al tratarse de un estudio que incluyó solamente a pacientes con SAF primario, se evitaron sesgos de medición, con lo cual se obtuvo una cuantificación más precisa de secuelas originadas por mecanismos patogénicos propios del SAF. Por último, entre las perspectivas de los datos obtenidos de nuestro estudio, se evidenció la importante afección sobre la calidad de vida de los pacientes resultado de las secuelas trombóticas originadas por la enfermedad, por lo que esto nos indica que será necesario mejorar la atención sobre la prevención secundaria de nuevos eventos trombóticos en pacientes con SAF, para evitar el deterioro progresivo de la salud física de la calidad de vida.

## **CONCLUSIONES.**

El daño orgánico acumulado actual en pacientes con SAF primario deterioró el componente físico de la CVRS. Se encontró mayor daño neuropsiquiátrico y vascular periférico así como deterioro más marcado en la sumatoria del componente físico, mental y salud general. El daño cutáneo influyó negativamente sobre el rol físico y la sumatoria del componente físico. Se requiere, por lo tanto, optimizar la prevención secundaria trombótica a través de un adecuado control sistémico y el control de factores de riesgo cardiovasculares para evitar el deterioro progresivo del componente físico de la CVRS.

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Bertolaccini ML, Sanna G. Recent advances in understanding antiphospholipid syndrome. *F1000Res*. 2016;22:2908-17.
2. de Groot PG, de Laat B. Mechanisms of thrombosis in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31:334-41.
3. Guía de Práctica Clínica, Tratamiento de Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido Primario en el Adulto, México: Secretaria de Salud; 2010.
4. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Cervera R, Pietrangeli P, Pietrangeli P, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1011-8.
5. Dhir V, Pinto B. Antiphospholipid syndrome: A review. *J Mahatma Gandhi Inst Med Sci*. 2014;19:19-27.
6. Tebo AE. Antiphospholipid syndrome and the relevance of antibodies to negatively charged phospholipids in diagnostic evaluation. *Lupus*. 2014;23:1313-6.
7. Pengo V, Bison E, Denas G, Jose SP, Zoppellaro G, Banzato A. Laboratory Diagnostics of Antiphospholipid Syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44:439-44.
8. Koike T. Antiphospholipid syndrome: 30 years and our contribution. *Int J Rheum Dis*. 2015;18:233-41.
9. Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz-Irastorza G, et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:17103.
10. 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.
11. Meroni PL, Chighizola CB, Rovelli F, Gerosa M. Antiphospholipid syndrome in 2014: more clinical manifestations, novel pathogenic players and emerging biomarkers. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:209-23.

12. Merashli M, Noureldine MH, Uthman I, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome: an update. *Eur J Clin Invest.* 2015;45:653-62.
13. Amigo MC, Goycochea-Robles MV, Espinosa-Cuervo G, Medina G, Barragán-Garfias JA, Vargas A. Development and initial validation of a damage index (DIAPS) in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome (APS). *Lupus.* 2015;24:927-34.
14. Chaturvedi S, McCrae KR. Clinical Risk Assessment in the Antiphospholipid Syndrome: Current Landscape and Emerging Biomarkers. *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19:43-57.
15. Sciascia S, Amigo MC, Roccatello D, Khamashta M. Diagnosing antiphospholipid syndrome: 'extra-criteria' manifestations and technical advances. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13:548-60.
16. Khamashta M, Taraborelli M, Sciascia S, Tincani A. Antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016;30:133-48.
17. Hernández-Molina G, Espericueta-Arriola G, Cabral AR. The role of lupus anticoagulant and triple marker positivity as risk factors for rethrombosis in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31:382-8.
18. Oku K, Amengual O, Yasuda S, Atsumi T. How to Identify High-Risk APS Patients: Clinical Utility and Predictive Values of Validated Scores. *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19:51-7.
19. Alba P, Gómez-Puerta JA, Goycochea-Robles MV, Amigo MC. Organ Damage and Quality of Life in Antiphospholipid Syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2016;18:7-14.
20. Hernández-Molina G, González-Pérez I, Pacheco-Molina C, Cabral AR. Quality of life in patients with antiphospholipid syndrome is related to disease burden and anticoagulant therapy. *Int J Rheum Dis.* 2017;20:755-9.
21. Dall'Ara F, Reggia R, Taraborelli M, Andreoli L, Taglietti M, Frassi M, et al. Patients with longstanding primary antiphospholipid syndrome: retrospective analysis of organ damage and mortality. *Lupus.* 2014;23:1255-8.

22. Taraborelli M, Reggia R, Dall'Ara F, Fredi M, Andreoli L, Gerosa M, et al. Longterm Outcome of Patients with Primary Antiphospholipid Syndrome: A Retrospective Multicenter Study. *J Rheumatol*. 2017;44:1165-72.
23. Kahn SR, Shbaklo H, Lamping DL, Holcroft CA, Shrier I, Miron MJ, et al. Determinants of health-related quality of life during the 2 years following deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2008;6(7):1105-12.
24. Zuily S, Rat AC, Regnault V, Kaminsky P, Mismetti P, Ninet J, et al. Impairment of quality of life in patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2015;24(11):1161-8.
25. Georgopoulou S, Efraimidou S, MacLennan SJ, Ibrahim F, Cox T. The relationship between social support and health-related quality of life in patients with antiphospholipid (hughes) syndrome. *Mod Rheumatol*. 2018;28(1):147-55.
26. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintara JM, et al. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit*. 2005;19(2):135-50.
27. Georgopoulou S, Efraimidou S, MacLennan SJ, Ibrahim F, Cox T. Antiphospholipid (Hughes) syndrome: description of population and health-related quality of life (HRQoL) using the SF-36. *Lupus*. 2015;24(2):174-9.
28. Conti F, Ceccarelli F, Perricone C, Leccese I, Massaro L, Pacucci VA, et al. The chronic damage in systemic lupus erythematosus is driven by flares, glucocorticoids and antiphospholipid antibodies: results from a monocentric cohort. *Lupus*. 2016;25:719-26.
29. Taraborelli M, Leuenberger L, Lazzaroni MG, Martinazzi N, Zhang W, Franceschini F, et al. The contribution of antiphospholipid antibodies to organ damage in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016;25:1365-8.
30. American College of Obstetricians and Gynecologists. Task Force on Hypertension in Prenancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122:1122-31.
31. Ware J, Kosinski M, Keller SD. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: a User's Manual. Health Assessment Lab, Boston, 1994:23-8.

32. Durán-Arenas L, Gallegos-Carrillo K, Salinas-Escudero G, Martínez-Salgado H. Hacia una base normativa mexicana en la medición de calidad de vida relacionada con la salud, mediante el Formato Corto 36. *Sal Pub Mex.* 2004;46(4):306-15.
33. Sadetski M, Tourinho Moretto ML, Correia de Araujo RP, de Carvalho JF. Frequency of psychological alterations in primary antiphospholipid syndrome: preliminary study. *Lupus.* 2018;27(5):837-40.
34. Bermúdez Bermejo PE, Sánchez Rodríguez A, Turrent Carriles A, Amigo Castañeda MC. Evaluación del daño crónico en pacientes con síndrome antifosfolípidos con el instrumento Damage Index in Antiphospholipid Syndrome (DIAPS). *An Med (Mex).* 2016;61(3):177-81.
35. Castillo-Martínez D, Rivera V, Mouneu-Ornelas N, Martínez-Martínez LA, Jiménez-Rojas V, Márquez-Velasco R, et al. Levels of anti-Müllerian hormone in premenopausal women with the antiphospholipid syndrome and its association with the risk of clinical complications. *Lupus.* 2019;28(3):427-31.
36. Ramirez MM, Amezcua-Guerra LM, Gomez VAE, Hernandez D, Perez LF, Felix JL, et al. Performance and external validation of the damage index in antiphospholipid syndrome in primary and secondary APS patients. *Arthritis Rheum.* 2016;68:1400-1.
37. Ferdowsi N, Stevens W, Baron M, Nikpour M. Damage indices in rheumatic diseases: A systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;28(2):1-34.
38. Costa SP, Lage LV, da Mota LM, de Carvalho JF. Fibromyalgia in primary antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Lupus.* 2011;20(11):1182-6.
39. Balitsky AK, Peeva V, Su J, Aghdassi E, Yeo E, Gladman DD, et al. Thrombovascular events affect quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2011;38(6):1017-9.
40. Elera-Fitzcarrald C, Alva M, Gamboa-Cardenas R, Mora-Trujillo CS, Zevallos F, García-Poma A, et al. Factors associated with health-related quality of life in Peruvian patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2018;27(6):913-9.

41. Baba S, Katsumata Y, Okamoto Y, Kawaguchi Y, Hanaoka M, Kawasumi H, et al. Reliability of the SF-36 in Japanese patients with systemic lupus erythematosus and its associations with disease activity and damage: a two-consecutive year prospective study. *Lupus*. 2018;27(3):407-16.
42. Kim SK, Choe JY, Lee SS. Charlson Comorbidity Index Is Related to Organ Damage in Systemic Lupus Erythematosus: Data from KORean lupus Network (KORNET) Registry. *J Rheumatol*. 2017;44(4):452-8.
43. Jatuworapruk K, Bhoopat L, Hanvivadhanakul P. Clinical and immunological characteristics of antiphospholipid syndrome in an Asian population: a retrospective study. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2018;26(8):13-20.
44. Medina G, Briones-García E, Cruz-Domínguez MP, Flórez-Durante OI, Jara LJ. Antiphospholipid antibodies disappearance in primary antiphospholipid syndrome: Thrombosis recurrence. *Autoimmun Rev*. 2017;16(4):352-4.
45. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Sáez-Comet L, Lefkou E, Mekinian A, et al. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 1000 consecutive cases. *Autoimmun Rev*. 2019;18(4):406-14.
46. Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T, Satybaldyeva M, Du Y, Yan XX, et al. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2018;17(10):1011-21.

## ANEXO 1. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE SIDNEY PARA SAF (2006) (10).

CRITERIOS CLÍNICOS	
<b>Trombosis vascular</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 1</math> episodio clínico de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos. La trombosis debe ser objetivamente confirmada. Si se utiliza confirmación histopatológica, la trombosis debe estar presente sin inflamación de la pared del vaso</li> </ul>
<b>Morbilidad del embarazo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 1</math> muerte inexplicada de un feto morfológicamente normal de <math>\geq 10</math> semanas de gestación (SDG).</li> <li>• <math>\geq 1</math> parto prematuro de un feto morfológicamente normal <math>&lt; 34</math> SDG por preeclampsia grave o eclampsia (definidos por la ACOG) o características reconocidas de insuficiencia placentaria (pruebas de vigilancia fetal anormales o no tranquilizadoras, análisis de forma de onda de velocimetría de flujo Doppler anormal que sugiere hipoxemia fetal, oligohidramnios o un peso de nacimiento postnatal menor que el percentil 10 para la edad gestacional).</li> <li>• <math>\geq 3</math> abortos involuntarios consecutivos inexplicables de <math>&lt; 10</math> SDG, con exclusión de factores maternos y paternos.</li> </ul>
<b>CRITERIOS DE LABORATORIO:</b> Los criterios de laboratorio son la presencia de aPL en $\geq 2$ ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia y $< 5$ años antes de las manifestaciones clínicas, según lo demostrado por $\geq 1$ de los siguientes.	
	Presencia de LA en plasma (detectado según los lineamientos de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia)
	Títulos medio-alto de aCL ( $> 40$ GPL o MPL o $\geq 99$ percentil) de inmunoglobulina G (IgG) o inmunoglobulina M (IgM) en plasma
	Títulos $\geq 99$ percentil de $\alpha\beta 2$ GPI isotipos IgG o IgM presentes en plasma.

**Para llevar a cabo la clasificación de SAF, debe estar presente  $\geq 1$  criterio clínico y  $\geq 1$  criterio de laboratorio.**



## ANEXO 2. DAMAGE INDEX FOR THROMBOTIC ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME (DIAPS) (13).

Índice de daño en pacientes con síndrome antifosfolípido.	
<b>1. Vascular periférico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombosis venosa profunda</li> <li>• Claudicación intermitente</li> <li>• Pérdida de tejido: menor</li> <li>• Pérdida de tejido: mayor</li> <li>• Insuficiencia venosa vascular</li> </ul>	<b>6. Renal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Falla renal crónica</li> <li>• Proteinuria <math>\geq</math> 3.5 g/ 24 h</li> <li>• Microangiopatía renal trombótica</li> </ul>
<b>2. Pulmonar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infarto pulmonar</li> <li>• Hipertensión arterial pulmonar</li> <li>• Hipertensión pulmonar crónica tromboembólica</li> <li>• Insuficiencia respiratoria</li> </ul>	<b>7. Musculoesquelético</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Necrosis avascular</li> </ul>
<b>3. Cardiovascular</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Derivación arterial coronaria</li> <li>• Infarto de miocardio</li> <li>• Miocardiopatía</li> <li>• Enfermedad valvular cardíaca asociada a aPL: (asintomático, sintomático)</li> <li>• Enfermedad valvular cardíaca asociada a aPL que requirió reemplazo valvular</li> </ul>	<b>8. Cutáneo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Úlceras cutáneas crónicas</li> </ul>
<b>4. Neuropsiquiátrico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deterioro cognitivo</li> <li>• Convulsiones</li> <li>• ACV isquémico con hemiparesia</li> <li>• ACV isquémico con hemiplejía</li> <li>• Demencia multiinfarto</li> <li>• Neuropatía craneal</li> <li>• Pérdida auditiva neurosensorial repentina</li> <li>• Mielitis transversa</li> <li>• Neuropatía óptica</li> <li>• Neuropatía periférica</li> <li>• Movimientos anormales: - Disonía // - Corea // - Parkinsonismo</li> </ul>	<b>9. Gastrointestinal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombosis mesentérica</li> <li>• Síndrome de Budd-Chiari</li> <li>• Cirrosis hepática</li> </ul>
<b>5. Oftalmológico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad retiniana vasooclusiva</li> <li>• Ceguera</li> </ul>	<b>10. Endócrino</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiencia suprarrenal</li> <li>• Hipopituitarismo</li> <li>• Infertilidad</li> </ul>
<b>Interpretación:</b> se documenta cada manifestación clínica de APS de la siguiente manera: (0) ausente, (1) presente sin secuelas y (2) presente con secuelas. Toda manifestación para ser considerada como significativa, deberá estar presente por un mínimo de 6 meses. El puntaje final se obtiene sumando la puntuación para cada dominio, el cual va de 0 a 74 puntos.	

### ANEXO 3. CUESTIONARIO DE SALUD DE 36 ÍTEMS (SF-36) (31).

Por favor conteste las siguientes preguntas. Algunas preguntas pueden parecerse a otras pero cada una es diferente.

Tómese el tiempo necesario para leer cada pregunta, y marque con una  la casilla que mejor describa su respuesta.

*¡Gracias por contestar a estas preguntas!*

1. En general, usted diría que su salud es:

<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> Excelente	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> Muy buena	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup> Buena	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup> Regular	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup> Mala
--	--	--	--	---

2. ¿Cómo diría usted que es su salud actual, comparada con la de hace un año?:

Mucho mejor ahora que hace un año <input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	Algo mejor ahora que hace un año <input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	Más o menos igual que hace un año <input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	Algo peor ahora que hace un año <input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	Mucho peor ahora que hace un año <input type="checkbox"/> <sup>5</sup>
--	---	--	--	---

**3. Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?**

	Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
a <u>Esfuerzos intensos</u> , tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores. -----	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
b <u>Esfuerzos moderados</u> , como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora. -----	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
c Coger o llevar la bolsa de la compra. -----	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
d Subir <u>varios</u> pisos por la escalera. -----	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
e Subir <u>un sólo</u> piso por la escalera. -----	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
f Agacharse o arrodillarse. -----	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
g Caminar <u>un kilómetro o más</u> -----	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
h Caminar varios centenares de metros. -----	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
i Caminar unos 100 metros. -----	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
j Bañarse o vestirse por sí mismo. -----	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>

**4. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?**

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a ¿Tuvo que <u>reducir el tiempo</u> dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas? -----	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>
b ¿ <u>Hizo menos</u> de lo que hubiera querido hacer? -----	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>
c ¿Tuvo que <u>dejar de hacer algunas tareas</u> en su trabajo o en sus actividades cotidianas? -----	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>
d ¿Tuvo <u>dificultad</u> para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal)? -----	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>

5. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a. ¿Tuvo que <u>reducir el tiempo</u> dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas <u>por algún problema emocional</u> ? .....	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>
b. ¿Hizo <u>menos</u> de lo que hubiera querido hacer <u>por algún problema emocional</u> ? .....	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>
c. ¿Hizo su trabajo o sus actividades cotidianas <u>menos cuidadosamente</u> que de costumbre, <u>por algún problema emocional</u> ? .....	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>

6. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>

7. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

No, ninguno	Sí, muy poco	Sí, un poco	Sí, moderado	Sí, mucho	Sí, muchísimo
<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>6</sup>

8. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>

**9. Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las últimas 4 semanas ¿con qué frecuencia...**

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a se sintió lleno de vitalidad? .....	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>
b estuvo muy nervioso? .....	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>
c se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle? .....	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>
d se sintió calmado y tranquilo? .....	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>
e tuvo mucha energía? .....	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>
f se sintió desanimado y deprimido? .....	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>
g se sintió agotado? .....	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>
h se sintió feliz? .....	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>
i se sintió cansado? .....	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>

**10. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?**

Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>

**11. Por favor diga si le parece CIERTA o FALSA cada una de las siguientes frases:**

	Totalmente cierta	Bastante cierta	No lo sé	Bastante falsa	Totalmente falsa
a Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas .....	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>
b Estoy tan sano como cualquiera .....	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>
c Creo que mi salud va a empeorar .....	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>
d Mi salud es excelente .....	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>

*Gracias por contestar a estas preguntas*

## ANEXO 4. CRITERIOS DE DIAGNÓSTICOS PARA PREECLAMPSIA DE LA ACOG (30).

<b>Presión arterial.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor o igual a 140 mmHg sistólica o mayor o igual a 90 mmHg diastólica en dos ocasiones con al menos 4 horas de diferencia después de las 20 semanas de gestación en una mujer con una presión arterial previamente normal.</li> <li>• Mayor o igual a 160 mm Hg sistólica o mayor o igual a 110 mm Hg diastólica, la hipertensión se puede confirmar dentro de un intervalo corto (minutos) para facilitar la terapia antihipertensiva oportuna.</li> </ul>
Y	
<b>Proteinuria.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor o igual a 300 mg por recolección de orina durante 24 horas (o esta cantidad extrapolado de una colección cronometrada)</li> <li>o</li> <li>• Relación proteína (mg/dL) / creatinina (mg/dL) mayor o igual a 0.3.</li> <li>• Lectura de la varilla medidora de 1+ (se usa solo si otros métodos cuantitativos no están disponibles).</li> </ul>
O en la ausencia de proteinuria, hipertensión recién instaurado con la aparición nueva de cualquiera de los siguientes:	
<b>Trombocitopenia.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conteo de plaquetas menos de 100,000 / microlitro</li> </ul>
<b>Insuficiencia renal.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Concentraciones séricas de creatinina superiores a 1,1 mg / dL o una duplicación de la concentración sérica de creatinina en ausencia de otra enfermedad renal.</li> </ul>
<b>Función hepática alterada.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Concentraciones sanguíneas elevadas de transaminasas hepáticas a una concentración dos veces de lo normal.</li> </ul>
<b>Edema pulmonar.</b>	
<b>Síntomas cerebrales o visuales.</b>	

## ANEXO 5. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
 COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS  
 DE ALTA ESPECIALIDAD  
 UMAE "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"  
 CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"  
 DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA



"DAÑO ORGÁNICO ACUMULADO EN SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO  
 Y SU CORRELACIÓN CON LA CALIDAD DE VIDA."

FOLIO: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### DATOS DE IDENTIFICACIÓN

NOMBRE: \_\_\_\_\_ NSS: \_\_\_\_\_  
Apellido Paterno                      Apellido Materno                      Nombre(s)

### CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

EDAD:   Años    GÉNERO:  H  M    PESO:   Kg    TALLA:   .m    IMC:   Kg/m<sup>2</sup>

FECHA DE NACIMIENTO: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_    EDAD AL DIAGNÓSTICO: \_\_\_\_    TIEMPO DE SEGUIMIENTO: \_\_\_\_

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

TROMBOEMBOLISMO VENOSO:	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N	ABORTO :	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N
EVC ISQUÉMICO O AIT:	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N	PREECLAMPSIA/ECLAMPSIA:	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N
TROMBOCITOPENIA:	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N	TABAQUISMO :	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N
MIGRAÑA:	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N	COMORBILIDADES:	_____
LIVEDO RETICULARIS:	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N		

### PERFIL DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

LA: \_\_\_\_\_    aCL IgG: \_\_\_\_\_    aCL IgM: \_\_\_\_\_  
 aβ2GP1 IgG: \_\_\_\_\_    aβ2GP1 IgM: \_\_\_\_\_

### DAÑO ORGÁNICO

DAÑO ORGÁNICO ACUMULADO (DIAPS): \_\_\_\_\_  
 DAÑO ORGÁNICO SEVERO:  S  N  
 DAÑO ORGÁNICO INDIVIDUAL: \_\_\_\_\_

### CALIDAD DE VIDA RELACIONADA A LA SALUD

PUNTAJE TOTAL SF-36: \_\_\_\_\_  
 DOMINIO DE SF-36: \_\_\_\_\_

## ANEXO 6. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLITICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD  
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

(ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio: **DAÑO ORGÁNICO ACUMULADO EN SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO Y SU CORRELACIÓN CON LA CALIDAD DE VIDA.**

Patrocinador externo (si aplica): **No aplica.**

Lugar y fecha: **Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional “La Raza”.**

Número de registro: **R-2019-3501-047**

Justificación y objetivo del estudio: **El síndrome antifosfolípido primario es una enfermedad crónica que se presenta en los años de mayor productividad para los pacientes, con secuelas que llevan a pérdida de trabajo, limitaciones para las actividades diarias y disminución de la calidad de vida relacionada a la salud, sobre todo en la vitalidad, salud general y salud mental. El daño orgánico acumulado puede medirse a través del índice de daño por síndrome antifosfolípido (cuestionario que mide el daño orgánico acumulado) y la calidad de vida relacionada a la salud se puede determinar con el cuestionario SF-36. Resulta pertinente estudiar el papel del daño orgánico acumulado ocasionado por su enfermedad sobre la calidad de vida relacionada a su salud. El objetivo es analizar la relación del daño orgánico acumulado con la calidad de vida en pacientes con síndrome antifosfolípido primario. Usted es un paciente con síndrome antifosfolípido, por lo que se le invita a participar en esta investigación.**



<p>Procedimientos:</p>	<p>Si usted acepta participar en esta investigación, se le realizará una entrevista para recolectar datos generales y llevar a cabo la determinación del índice de daño por síndrome antifosfolípido y el cuestionario SF-36 para cuantificar la calidad de vida relacionada a la salud, todo lo cual tomará aproximadamente 8 minutos para su correcto llenado. En su próxima cita con su médico tratante se le informarán los resultados obtenidos.</p>
<p>Posibles riesgos y molestias:</p>	<p>El estudio es clasificado como un estudio sin riesgo para los participantes.</p>
<p>Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:</p>	<p>Si hay algún hallazgo respecto a su estado de salud, se lo informaremos de inmediato. Conocer el índice de daño por síndrome antifosfolípido permitirá identificar secuelas, dirigir el tratamiento y realizar acciones de prevención. Por otro lado, conocer la calidad de vida relacionada a la salud ayudará a identificar aquellos aspectos de su salud física y mental que se podrían mejorar con el apoyo y consejería emocional adecuada y en caso necesario canalizar a especialista en dicha área.</p>
<p>Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:</p>	<p>Haremos de su conocimiento los resultados del índice de daño por síndrome antifosfolípido y el cuestionario SF-36, le informaremos acerca de los resultados obtenidos una vez finalizado el presente estudio.</p>
<p>Participación o retiro:</p>	<p>Usted es libre de negarse a participar en este estudio. En caso de que acepte participar, es libre de retirarse del mismo en cualquier momento, sin que esto signifique una sanción o llegue a afectar la atención que el IMSS le proporciona.</p>
<p>Privacidad y confidencialidad:</p>	<p>Los datos que usted nos proporcione, así como los que recabemos serán manejados con total confidencialidad y permanecerán en un lugar cerrado al que sólo tendrán acceso los investigadores. Sus datos personales no serán publicados ni presentados en algún sitio. Usted no</p>

será identificado en las presentaciones o publicaciones que deriven de esta investigación.

En caso de colección de material biológico (si aplica):

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):

Si en algún momento del estudio se detecta condición alguna que amerite tratamiento, este se le proporcionará acorde al esquema manejado por el Instituto Mexicano del Seguro Social.

Beneficios al término del estudio:

Usted conocerá el índice de daño por síndrome antifosfolípido identificando sus secuelas así como la calidad de vida relacionada a la salud, esto ayudará a identificar aspectos de su salud física y mental que se podrían mejorar con el apoyo y consejería emocional adecuada y en caso necesario canalizar a especialista en dicha área.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

**Dra. Gabriela Medina García. Unidad de Investigación Traslacional en Enfermedades Oncohematológicas. UMAE HE CMN La Raza "Dr. Antonio Fraga Mouret". Matrícula: 10797386. Correo: dragabymedina@yahoo.com.mx, teléfono 55 1152 8670.**

Colaboradores:

**Dr. Erik Antonio Cimé Aké. Residente de cuarto año de Medicina Interna. Departamento de Medicina Interna. UMAE HE CMN La Raza "Dr. Antonio Fraga Mouret". Matrícula: 98369942. Correo: cime.erik@gmail.com. Celular: 9999 0073 65**

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

---

Nombre y firma del sujeto

---

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

---

Nombre, dirección, relación y firma

---

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

**Clave: 2810-009-013**