



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado

INCIDENCIA DE RETROMBOSIS EN PACIENTES CON SÍNDROME ANTI
FOSFOLÍPIDOS DE BAJO RIESGO TRATADOS CON RIVAROXABAN VERSUS
ACENOCUMARINA EN LOS SERVICIOS DE SALUD DE PETRÓLEOS
MEXICANOS EN EL PERÍODO DE ENERO 2010 - MARZO 2019

PRESENTACIÓN DE TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
ABISH ANGELES ACUÑA

TUTOR O TUTORES PRINCIPALES
DR. LUIS FERNANDO JACOBO PEREZ
HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PETROLEOS MEXICANOS

HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PETROLEOS MEXICANOS



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.

DR. LUIS FERNANDO JACOBO PEREZ
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA Y JEFE DE LABORATORIO DEL HOSPITAL
CENTRAL NORTE DE PETROLEOS MEXICANOS
ASESOR DE TESIS

DR JOSE OSCAR TERAN GONZALEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO EN MEDICINA INTERNA
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL CENTRAL
NORTE DE PETROLEOS MEXICANOS

DR. LEONARDO LIMÓN CAMACHO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PETROLEOS MEXICANOS

DR. ABRAHAM EMILIO REYES JIMENEZ
S.P.A. DIRECTOR
HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PETROLEOS MEXICANOS

DEDICATORIA

El presente trabajo est. dedicado a mi familia por ser mi apoyo a lo largo de toda mi carrera y de mi vida. A todas las personas especiales que me acompañaron en esta etapa y en cumplir mis metas.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi familia por ser el apoyo e impulsarme siempre a conseguir nuestros sueños, por confiar y creer en nuestras expectativas, por los consejos y valores.

Agradezco a los profesores, en especial a mi asesor el Dr. Luis Fernando Perez Jacobo quien siempre fue un apoyo durante la realización del trabajo, y a los profesores que han sido parte de preparación, que han compartido su conocimiento, tiempo para hacerme crecer tanto en lo profesional como ser humano.

INDICE

1. MARCO TEORICO	6
2. PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA	8
3. OBJETIVOS	9
4. HIPOTESIS	10
5. MATERIAL Y METODOS	10
5.1 TIPO DE ESTUDIO	
5.2 POBLACIÓN ESTUDIADA	
5.2.1 UNIVERSO	
5.2.2 MUESTRA	
5.2.2.1 TECNICAS DE MUESTREO	
5.2.2.2 TAMAÑO DE MUESTRA	
5.2.2.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN	11
5.3 DEFINICIÓN OPERACIÓN DE VARIABLES	12
5.4 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	13
5.5 PLAN DE MANEJO ESTADISTICO	14
6. RESULTADOS	15
7. DISCUSIÓN	18

INTRODUCCIÓN

El trabajo que se presenta se centra en reportar la incidencia de eventos tromboembólicos en pacientes con uso de anticoagulación ya sea por rivaroxabán que es un anticoagulante directo o por acenocumarina; que tengan diagnóstico de síndrome antifosfolípidos de bajo riesgo y tengan indicación del uso de estos, además reportar incidencia de eventos secundarios como el sangrado mayor en este tipo de pacientes para valorar si el uso del rivaroxabán se puede recomendar en este tipo de pacientes. Ya que en la literatura se encuentran reportados estudios donde no se recomienda el uso de anticoagulantes directos en pacientes de alto riesgo debido a la frecuencia de nuevos eventos tromboembólicos particularmente arteriales; sin embargo, en pacientes de bajo riesgo aún no se puede llegar a una recomendación con suficiente evidencia.

En el estudio que se realizó, se hizo una búsqueda de pacientes en los distintos centros de los hospitales de Petróleos Mexicanos, se tomaron en cuenta los valores y determinaciones de anticuerpos para verificar el diagnóstico de síndrome antifosfolípidos de bajo riesgo y se observó el seguimiento de estos pacientes para valorar el reporte de eventos durante el mismo y poder realizar una recomendación ante el uso de rivaroxabán.

1. MARCO TEORICO:

El síndrome antifosfolípido (APS) es una enfermedad poco frecuente ya que su prevalencia es del 1-5% de la población general, con una incidencia de alrededor de cinco casos nuevos por cada 100,000 personas al año y la prevalencia es de 40-50 casos por cada 100,000 habitantes, la cual presenta una relación directa de mayor morbi-mortalidad en la población joven en general. (1,10)

Para su diagnóstico es necesario cumplir los criterios para APS, los cuales comprenden la presencia de trombosis arterial, venosa o de pequeño vaso en cualquier tejido u órgano confirmada de manera objetiva (para la confirmación histopatológica la trombosis se debe presentar sin inflamación significativa de la pared del vaso); o morbilidad en el embarazo definida por la presencia de aborto de un feto sin alteraciones a partir de la semana 10 de gestación, 3 abortos espontáneos consecutivos antes de la semana 10 de gestación, o un nacimiento prematuro antes de la semana 34 de gestación por eclampsia o preeclampsia severa; aunado a la elevación de biomarcadores inmunológicos (anticuerpos antifosfolípidos: anticoagulante lúpico, anticuerpo anticardiolipina IgG/ IgM, anticuerpo antibeta2 glicoproteína IgG / IgM). (1,9,10)

Los criterios de clasificación Sapporo/Sydney requieren al menos un criterio de laboratorio y un criterio clínico para definir APS. Esto incluye, pero no se limita a presencia de embolia pulmonar o trombosis venosa profunda incluyendo sitios inusuales o tromboembolismo arterial como infarto al miocardio o evento vascular cerebral isquémico. (1,10,11)

Los anticuerpos antifosfolípidos son positivos en 9.5% de los pacientes con trombosis venosa profunda y cabe mencionar que 40-50% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) también tienen APS. El anticoagulante lúpico se ha asociado con un primer episodio de trombosis venosa profunda y tromboembolia

pulmonar, mientras que los estudios reportan un riesgo trombótico variable con los anticuerpos anticardiolipina y riesgo trombótico moderado para los anticuerpos beta 2 anti-glicoproteína, a excepción del isotipo IgG, específicos para el dominio 1 que se han relacionado con mayor riesgo de trombosis. (10,11,12)

Los estudios de trombosis han demostrado evidencia de más de un mecanismo relacionado a su presentación. Los anticuerpos antifosfolípidos pueden provocar trombosis por interferir con las células endoteliales, inhibiendo la producción de prostaciclina e induciendo la expresión de moléculas de adhesión, citoquinas inflamatorias, endotelina-1, factor tisular, sustancias procoagulantes y apoptosis celular; en las plaquetas, induciendo su activación y agregación; con inhibición de la fibrinólisis. Además, algunos pacientes pueden tener anticuerpos que reconocen la proteína C, proteína S y trombosmodulina, alterando los sistemas de coagulación/anticoagulación generando un estado protrombótico.

La actividad de la antitrombina III (inhibidor principal de factores IXa, Xa y trombina) puede estar alterada en estos pacientes; sobre la β 2GPI, cofactor que unido a la cardiolipina constituye el verdadero epítipo sobre el que actúan los anticuerpos; la anexina V tiene una alta afinidad por fosfolípidos de carga negativa, estos pacientes presentan estos anticuerpos en circulación dirigidos contra la anexina. (3,5,8,9)

En 2018, el tratamiento estándar de oro de un paciente con síndrome antifosfolípidos y trombosis venosa sigue siendo un antagonista de vitamina K con un índice normalizado internacional objetivo (INR) de 2 a 3 (11,12)

Los anticoagulantes directos pueden proporcionar una anticoagulación más estable en comparación con los antagonistas de la vitamina K cumarínicos, como la warfarina; pero hay posibles desventajas de su uso debido a su perfil de farmacocinética. A diferencia de los cumarínicos, los anticoagulantes directos tienen solo un objetivo molecular, por lo que podrían ser menos eficaces en estados trombofílicos potentes. Las dosis necesarias para prevenir la trombosis arterial son mayores. (2,3,5,7)

Se ha visto que la activación del complemento disminuye significativamente con la administración de rivaroxabán, un inhibidor de FXa. El efecto limitante del rivaroxabán sobre la activación del complemento es probable que se produzca a través de la vía clásica, ya que los pacientes tuvieron anafilatoxinas significativamente más bajas (C3a y C5a) y componente del complemento terminal (SC5b-9), con fragmento Bb (un marcador de la activación de la vía alternativa) sin cambios. (2,4,5,6,7)

El síndrome antifosfolípido de alto riesgo se clasifica como aquellos pacientes que presentan tres anticuerpos antifosfolípidos positivos (anticoagulante lúpico, anticardiolipina y anti beta 2 glicoproteína del mismo isotipo), que tienen evidencia de tromboembolismo arterial o aquellos que cumplan mayor número de criterios para la clasificación de APS, en estos pacientes se tiene evidencia de mayor riesgo de trombosis recurrente con el uso de anticoagulantes orales directos por lo que se recomienda evitar su uso, a menos que presenten contraindicación para el tratamiento con warfarina. Los pacientes con triple positividad han demostrado tener un riesgo de trombosis >5 eventos por 100 pacientes por año. (11,12,13)

Algunos de los datos en pacientes con APS de menor riesgo han sido favorables, sin embargo, se han reportado en otros un aumento de la tasa de trombosis en pacientes con síndrome antifosfolípido que reciben anticoagulantes directos, en particular aquellos con enfermedad arterial previa o triple positividad. (5,8,12)

2. PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

En la población del Hospital Central Norte de Pemex no se ha evaluado el tratamiento con rivaroxabán y acenocumarina en pacientes con diagnóstico de APS no de alto riesgo después de un primer evento de tromboembolismo venoso.

Por lo anterior proponemos estudiar la incidencia de trombosis recurrente con el uso de rivaroxabán y compararlo con la acenocumarina en pacientes con APS de bajo riesgo y evento tromboembólico venoso.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la incidencia de retrombosis en pacientes con uso de rivaroxabán versus acenocumarina en pacientes con síndrome antifosfolípidos de bajo riesgo en los Hospitales de Pemex en el período de enero 2010 – marzo 2019?

JUSTIFICACIÓN

La estimación epidemiológica del síndrome antifosfolípidos indica que la incidencia es de alrededor de cinco casos nuevos por cada 100,000 personas al año y la prevalencia es de 40-50 casos por cada 100,000 habitantes. Esta situación en combinación con el limitado conocimiento que se tiene de la enfermedad la coloca en un sitio de interés. Los anticuerpos antifosfolípidos son positivos en 9.5% de los pacientes con trombosis venosa profunda. En México no se tienen cifras precisas y no hay estudios que valoren la utilidad del uso de anticoagulantes directos en este tipo de pacientes.

Por lo que con este estudio se pretende contribuir a la literatura médica general y en particular a la mexicana, ya que existen pocos estudios sobre el uso de rivaroxabán en pacientes con APS, y no se ha estudiado su efecto específicamente en pacientes que se clasifican en bajo riesgo y su incidencia en la presencia de trombosis para poder hacer una recomendación en cuanto a su uso en este tipo de pacientes y ayudar a los médicos que se encuentran dando seguimiento a este tipo de pacientes para evitar mayor morbimortalidad.

3. OBJETIVOS

Primario

Determinar si existe diferencia en la incidencia de retrombosis con rivaroxabán versus acenocumarina.

Secundarios

Identificar incidencia de sangrado entre uso de rivaroxabán versus acenocumarina
Identificar si hay mayor incidencia eventos tromboembólicos en pacientes con anticuerpos doble positivos

4. HIPOTESIS

Hipótesis nula: “Existe una diferencia en la incidencia de retrombosis con el uso de rivaroxabán en comparación con el uso de acenocumarina en pacientes con APS de bajo riesgo posterior a evento de trombosis o tromboembolismo venoso en el período de enero 2010 – marzo 2019”

Hipótesis alterna: “No existe diferencia en la incidencia de retrombosis con el uso de rivaroxabán en comparación con el uso de acenocumarina en pacientes con APS de bajo riesgo en el período de enero 2010 – marzo 2019”

5. MATERIAL Y METODOS:

5.1 Tipo de estudio

Se diseña un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo y analítico.

5.2 Población estudiada

5.2.1 Universo

Se incluyeron en este estudio a 29 pacientes con el diagnóstico de APS de acuerdo con los criterios internacionales vigentes (Sapporo/Sydney) y que presentaron un evento tromboembólico venoso registrado por ultrasonido Doppler, tratados con rivaroxabán o acenocumarina en el periodo comprendido entre enero 2010 a marzo de 2019 en los servicios de los Hospitales de Petróleos Mexicanos.

5.2.2 Muestra

5.2.2.1 Técnica de muestreo

Se realiza la selección del universo de pacientes por conveniencia.

5.2.2.2 Tamaño de muestra

Se toman todos los pacientes que cumplieron con los criterios de selección para este estudio con una muestra de 29 pacientes.

5.2.2.3 Criterios de selección

Criterios De Inclusión

- Pacientes con diagnóstico de síndrome antifosfolípidos de bajo riesgo o no triple positivo por criterios de Sapporo/Sydney.
- Pacientes con eventos de tromboembolismo venoso.
- Pacientes en tratamiento anticoagulante con rivaroxabán o acenocumarina, posterior al evento de trombosis venosa.
- Pacientes con edad entre los 18 y 80 años.

Criterios De Exclusión.

- Pacientes con síndrome antifosfolípidos de alto riesgo (triple positivo – tres anticuerpos positivos).
- Pacientes tratados únicamente con antiagregantes, sin anticoagulación.
- Pacientes con eventos trombóticos o tromboembólicos arteriales que hayan sido la indicación inicial de anticoagulación.
- Pacientes con padecimientos oncológicos, u otras trombofilias documentadas durante su estudio.
- Pacientes menores de 18 años.

Criterios De Eliminación

- Pacientes con información incompleta referente al diagnóstico de APS de acuerdo con los criterios diagnósticos vigentes al momento de la realización del estudio.

- Pacientes sin trombosis venosa corroborable y documentada mediante estudios de imagen durante el análisis de la información de este estudio.

5.3 Definición Operacional de Variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN
Grupos de edad	Cuantitativo ordinal	Tiempo que ha vivido una persona. 18-30 años 31-45 años 46-60 años 61-80 años	Estratificación de los pacientes de acuerdo a los años de vida. De 18-80 años	ordinal
Género	Cualitativa dicotómica	Grupo al que pertenecen los humanos de cada sexo.	Sexo biológico del paciente. a) Masculino b) Femenino	Dicotómica
Anticoagulante lúpico	Cualitativa dicotómica	Inmunoglobulinas que inhiben las reacciones de la coagulación dependientes de fosfolípidos	Presente o no en la enfermedad a) Positivo b) Negativo	Dicotómica
Anticardiolipinas IGG	Cualitativa dicotómica	Anticuerpos reconocen de forma específica los fosfolípidos que forman las membranas celulares	Presente o no en la enfermedad a) Positivo b) Negativo	Dicotómica
Anticardiolipinas IGM	Cualitativa dicotómica	Anticuerpos reconocen de forma específica los fosfolípidos que forman las membranas celulares	Presente o no en la enfermedad a) Positivo b) Negativo	Dicotómica
Anticardiolipinas IGA	Cualitativa dicotómica	Anticuerpos reconocen de forma específica los fosfolípidos que forman las membranas celulares	Presente o no en la enfermedad a) Positivo b) Negativo	Dicotómica
AntiB2 IGG	Cualitativa dicotómica	Anticuerpos reconocen la β_2 GPI unida a los fosfolípidos	Presente o no en la enfermedad a) Positivo b) Negativo	Dicotómica

AntiB2 IGM	Cualitativa dicotómica	Anticuerpos reconocen la β_2 GPI unida a los fosfolípidos	Presente o no en la enfermedad a) Positivo b) Negativo	Dicotómica
AntiB2 IGA	Cualitativa dicotómica	Anticuerpos reconocen la β_2 GPI unida a los fosfolípidos	Presente o no en la enfermedad a) Positivo b) Negativo	Dicotómica
ANA	Cualitativa dicotómica	Inmunoglobulinas que reconocen componentes celulares autólogos (nucleares y citoplasmáticos)	Presente o no en la enfermedad a) Positivo b) Negativo	Dicotómica
Anticoagulante	Cualitativa dicotómica	Fármaco que interfiere o inhibe la coagulación, creando un estado antitrombótico o prohemorrágico	Uso del anticoagulante a) rivaroxabán b) acenocumarina	Dicotómica
Retrombosis	Cualitativa dicotómica	Formación de un coágulo en un vaso sanguíneo (arteria o vena) sin afección previa, que impide el flujo de la sangre hacia los tejidos con evidencia por USG.	Presente o no posterior a anticoagulación a) Positivo b) Negativo	Dicotómica
Sangrado Mayor	Cualitativa dicotómica	Hemorragia intracraneal, sangrado retroperitoneal, descenso del hematocrito mayor o igual al 12%	Presente o no en los pacientes debido a anticoagulación a) Positivo b) Negativo	Dicotómica
INR	Cualitativa ordinal	Método de estandarización de los cambios obtenidos a través del tiempo de protrombina a) Subóptimo <2 b) Óptimo 2-3 c) Sobre anticoagulado >3	Niveles óptimos para la anticoagulación a) Subóptimo b) Óptimo c) sobre anticoagulado	Ordinal

5.4 Procedimiento de recolección de información

La obtención de la información de la población fue mediante revisión del historial de cada paciente en el expediente electrónico del Sistema de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos para la caracterización de cada paciente desde enero 2010 a marzo 2019 y se realizó la recolección de variables a estudiar, verificando que los pacientes cumplieran los criterios diagnósticos Sapporo/Sydney para síndrome antifosfolípidos y tuvieran evidencia por ultrasonido Doppler de evento tromboembólico venoso.

5.5 Plan de Manejo Estadístico

El análisis estadístico se llevo a cabo con el software SPSS Statistics 25. Los desenlaces perseguidos eran incidencia de nuevos eventos de tromboembolismo arterial o venoso con uso de acenocumarina en comparación con el uso de rivaroxabán.

Para el análisis de los resultados se procedió a dividir la población en dos grupos. Un primer grupo con uso de acenocumarina como anticoagulante y el segundo grupo con uso de rivaroxabán. Se midió la incidencia que mostraba cada grupo en relación con nuevos eventos de tromboembolismo venoso o arterial y también en relación a las otras variables medidas de la población.

Los nuevos eventos de tromboembolismo se midieron posterior al inicio de la anticoagulación hasta el ultimo seguimiento del paciente o la no ocurrencia del mismo en el tiempo de seguimiento de los casos. Se estableció como nuevo evento de tromboembolismo aquella formación de un coágulo en un vaso sanguíneo sin afección previa que impide el flujo de la sangre hacia los tejidos con evidencia por ultrasonido.

Se procedió a analizar la estadística de la población mediante tablas de contingencia para evaluar y determinar la incidencia y prevalencia y las variables cualitativas mediante análisis de promedio para variables dicotómicas.

6. RESULTADOS:

La mediana de edad de los 29 pacientes en el estudio fue de 48 años (rango 18-88 años), de los cuales predominó el género femenino con 72.4% y masculino 27.6%. Se presento una incidencia de trombosis de 24.1% en la población. La mediana de tiempo libre de nuevo evento tromboembólico fue de 22 meses (rango 1 -106 meses). Las características clínicas y de laboratorios de los 29 pacientes analizados se detallan en la Tabla 1.

TABLA 1. Características generales y variables medidas en la población.

	Variable	Valor
GENERO, n (%)	Hombre	8 (27.6)
	Mujer	21 (72.4)
ANTICOAGULANTE LUPICO, n (%)	Positivo	18 (62.1)
	Negativo	7 (24.1)
ANTICARDIOLIPINA IGG, n (%)	Positivo	7 (24.1)
	Negativo	21 (72.4)
ANTICARDIOLIPINA IGM, n (%)	Positivo	4 (13.8)
	Negativo	24 (82.8)
ANTICARDIOLPINA IGA, n (%)	Positivo	0 (0)
	Negativo	15 (51.7)
ANTIB2 IGG, n (%)	Positivo	3 (10.3)
	Negativo	15 (51.7)
ANTIB2 IGM, n (%)	Positivo	2 (6.9)
	Negativo	16 (55.2)
ANTIB2 IGA, n (%)	Positivo	3 (10.3)
	Negativo	7 (24.1)
ANA, n (%)	Positivo	7 (24.1)
	Negativo	5 (17.2)
ANTICOAGULACIÓN, n (%)	Acenocumarina	15(51.7)
	Rivaroxaban	14 (48.3)
RETROMBOSIS, n (%)	Trombosis nueva	6 (20.6)
	Sin trombosis	22 (75.9)
SANGRADO MAYOR, n (%)	Presente	0 (0)
	Ausente	29 (100)
INR, n (%)	Subóptimo	5 (17.2)

	Optimo	10 (34.5)
DOBLE POSITIVIDAD, n (%)	Si	8 (27.6)
	No	21 (72.4)

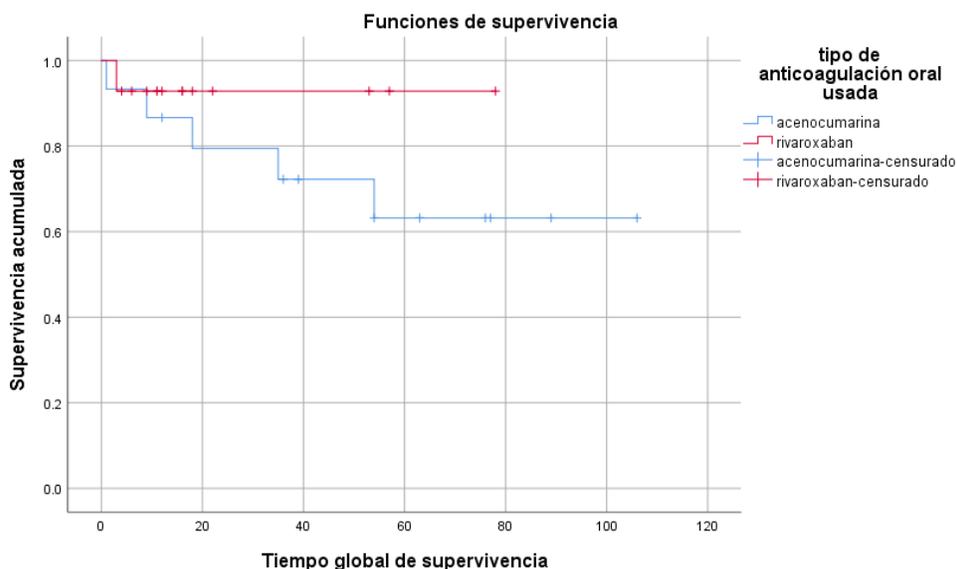
La población estudiada se dividió en dos grupos, de los cuales 15 pacientes se encontraban en el grupo de anticoagulación con acenocumarina, género masculino 13.8% y femenino 38% y 14 que recibieron tratamiento con rivaroxabán, género masculino 13.8% y femenino 34.5%. Se encontró una tendencia a mayor incidencia de retrombosis en el grupo tratado con acenocumarina, sin llegar a ser estadísticamente significativa (5 pacientes en el grupo de acenocumarina y un paciente del grupo de rivaroxabán, $p= 0.09$). Es importante mencionar que, en cuatro de los eventos de trombosis recurrente, el último INR documentado se encontraba en rango infra terapéutico.

Tampoco encontramos diferencia en presencia de sangrado mayor entre los grupos [Tabla 2]. Con respecto a los pacientes que presentaron un nuevo episodio de trombosis durante el seguimiento, la mediana de supervivencia libre de un nuevo evento tromboembólico fue de 23.4 meses para el grupo de acenocumarina y 3 meses para el grupo de rivaroxabán ($p .24$). La mediana de supervivencia global fue de 48.8 meses en el grupo de acenocumarina y 22.5 meses en el grupo de rivaroxabán ($p .31$) [Tabla 3].

TABLA 2. Diferencias entre rivaroxabán y acenocumarina

Variable	Acenocumarina	Rivaroxaban	p
Género, n (%)			
Masculino	4 (13.8)	4 (13.8)	
Femenino	11 (38)	10 (34.5)	
Retrombosis	5	1	.09
Sangrado	0	0	.00
Tiempo libre de enfermedad	23.4	3	.24
Tiempo global supervivencia	48.8	22.5	.31

Tabla 3.



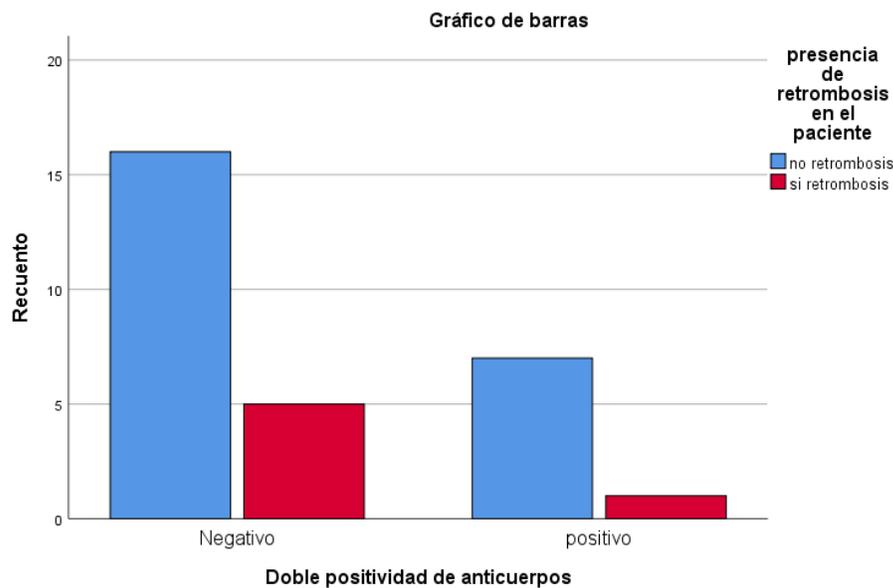
No se observó diferencia en la positividad del anticoagulante lúpico entre los grupos de estudio, con 9 pacientes positivos en el grupo de acenocumarina y 9 pacientes positivos en el grupo de rivaroxabán ($p = 0.57$), así como con respecto a la positividad de anticuerpos anticardiolipina IgG, IgM, IgA ($p = 0.56$; $p = 0.34$; $p = 0.42$), ni de anticuerpos anti beta 2 microglobulina Ig G, IgM, IgA ($p = 0.55$; $p = 0.59$; $p = 0.10$)

No se observó diferencia respecto a la positividad del anticoagulante lúpico en los pacientes que presentaron trombosis respecto a los que se mantuvieron libre de evento, presentando 3 pacientes con retrombosis anticoagulante lúpico positivo y 2 pacientes con retrombosis anticoagulante lúpico negativo ($p = 0.78$). Tampoco encontramos diferencias en la positividad de anticuerpos anticardiolipina IgG, IgM, IgA ($p = 0.09$, $p = 0.08$, $p = 0.63$) ni anti-beta 2 microglobulina IgG, IgM, IgA en los

pacientes con retrombosis respecto a los libres de evento tromboembólico ($p = 0.56$, $p = 0.68$; $p = 0.51$).

Finalmente, la presencia de doble positividad de cualquier tipo tampoco repercutió sobre la incidencia de trombosis recurrente ($p = 0.45$). [Tabla 4]

Tabla 4.



7. DISCUSIÓN:

En este estudio, la mediana de edad al diagnóstico de 48 años es similar a la reportada en la literatura a otras cohortes que incluyeron pacientes con APS, lo que muestra que este es un padecimiento que se presenta en edades jóvenes y con mayor prevalencia en el género femenino, en nuestro análisis el 72.4% de los pacientes fueron mujeres.

En el presente trabajo no se encontró evidencia de mayores eventos tromboembólicos en los pacientes con uso de anticoagulación por rivaroxabán en comparación con los pacientes anticoagulados con acenocumarina.

La evidencia sobre la incidencia de eventos tromboembólicos recurrentes no es consistente dentro de la literatura, ya que en algunas series no se reportan nuevos

eventos tromboembólicos en este grupo de pacientes; y en otros se ha reportado un riesgo de recurrencia de eventos tromboembólicos que alcanza hasta el 75%. Esta diferencia entre las series reportadas se debe a que la mayoría incluyeron un número limitado de pacientes, junto con eventos trombóticos o tromboembólicos venosos y arteriales, en algunos incluyendo eventos a nivel de sistema nervioso central, así como una población probablemente heterogénea con respecto al perfil de riesgo de acuerdo con la cantidad de criterios presentes al diagnóstico, así como perfil de positividad del panel de anticuerpos.

En nuestra serie, la cual incluye únicamente pacientes con diagnóstico de APS, no de alto riesgo en tratamiento anticoagulante posterior a un evento de tromboembolismo venoso; encontramos una incidencia de retrombosis de 17.6% en los pacientes con uso de acenocumarina y una retrombosis de 3.4% en los pacientes anticoagulados con rivaroxabán, sin presencia de mayores eventos adversos como sangrado mayor. Sin embargo, la mayor incidencia de retrombosis en el grupo de acenocumarina se debió a un rango infra terapéutico en el esquema anticoagulante en 3 pacientes, como se comentó anteriormente. A pesar de esto, los resultados sugieren que un grupo específico de pacientes con APS de riesgo bajo podrían beneficiarse del uso de anticoagulantes directos, debido a un mejor perfil farmacodinámico y farmacocinético de los mismos, lo cual repercute en la incidencia de eventos de repetición en comparación con anticoagulantes cumarínicos.

El tiempo libre de nuevo evento tromboembólico fue de 23.4 meses para los pacientes con acenocumarina y de 3 meses para los pacientes con rivaroxabán ($p = .24$), sin embargo, este tiempo libre de evento puede estar modificado por la cantidad de pacientes que presentaron tromboembolismo en este grupo. El tiempo global de supervivencia fue de 48.8 meses para acenocumarina y 22.5 meses para rivaroxabán, lo cual confiere mayor seguimiento que varias series reportadas donde se reportan seguimientos de 210 días hasta 6 meses.

A diferencia de otras series reportadas, donde se reporta un riesgo de recurrencia de 1.4% en los pacientes con anticoagulante lúpico positivo, en este estudio no se

observo mayor recurrencia de evento tromboembólico en los pacientes con anticoagulante lúpico positivo ni tampoco con respecto a la positividad de los otros anticuerpos antifosfolípidos. De igual manera, no se reportó mayor recurrencia de retrombosis en los pacientes que presentaron doble positividad de anticuerpos antifosfolípidos ni hubo relación de la retrombosis con el género u otras características demográficas presentes al diagnóstico. Sin embargo, se requieren mayores mediciones de los anticuerpos antifosfolípidos durante el seguimiento de la enfermedad para valorar la relación de estos con el riesgo de retrombosis.

CONCLUSIONES:

El uso de rivaroxabán continúa requiriendo la valoración integral por parte de los especialistas previo a su uso en los pacientes con APS, para evitar usarlo en los pacientes de alto riesgo trombótico. Sin embargo, los hallazgos en este estudio de nuestra población sugieren que en pacientes de riesgo bajo en tratamiento anticoagulante posterior a un evento de trombosis venosa profunda no se presenta mayor riesgo de eventos recurrentes tromboembólicos.

Dentro de las limitaciones del presente trabajo, se encuentran el número pequeño de pacientes incluidos, lo cual no permite establecer recomendaciones sólidas sobre el tratamiento, así como que no se contó con mayores mediciones de los títulos de los anticuerpos antifosfolípidos durante el seguimiento de pacientes con tromboembolismo venoso y sospecha de la enfermedad; esto con el fin de establecer el diagnóstico de APS de acuerdo con los criterios vigentes, incrementando el número de individuos de la cohorte.

Sin embargo, nuestros hallazgos apoyan a lo encontrado otros estudios donde no se encontró mayor recurrencia de eventos tromboembólicos recurrentes en este grupo de pacientes.

Es importante el realizar diagnóstico oportuno e iniciar tratamiento anticoagulante cuando este indicado, pues esto disminuye la morbi-mortalidad, junto con una

elección adecuada del tratamiento con base en comorbilidades y riesgo tromboembólico.

BIBLIOGRAFIA:

1. Gomez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* 2014; 48-49: 20-25
2. Noel N, et al, Safety and efficacy of oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa in antiphospholipid syndrome, *Autoimmun Rev* (2015)
3. V Pengo et al. Efficacy and safety of rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome: Rationale and design of the Trial on Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome (TRAPS) trial. *Lupus* (2015) 0, 1–6
4. Artim-Esen B, Pericleous C, Mackie I et al. Anti-factor Xa antibodies in patients with antiphospholipid syndrome and their effects upon coagulation assays. *Arthritis Research & Therapy* (2015) 17:47
5. K.Malec, et al., The use of direct oral anticoagulants in 56 patients with antiphospholipid syndrome, *Thromb Res* (2016)
6. Arachchilage DRJ, Mackie IJ, Efthymiou M, et al. Rivaroxaban limits complement activation compared with warfarin in antiphospholipid syndrome patients with venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 2177–86.
7. AS Resseguier et al. Direct oral anticoagulants: an alternative treatment for thrombotic antiphospholipid syndrome? *Lupus* (2017) 0, 1–7
8. Schofield JR, Hassell K. Dosing considerations in the use of the direct oral anticoagulants in the antiphospholipid syndrome. *J Clin Pharm Ther.* 2017;1–3.
9. Sciascia S, Amigo MC, Roccatello D, Khamashta M. Diagnosing antiphospholipid syndrome: 'extra-criteria' manifestations and technical advances. *Nat Rev Rheumatol.* 2017 Sep;13(9):548-560
10. 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.
11. Amengual O, Atsumi T. Antiphospholipid syndrome, "the best prophet of the future". *Mod Rheumatol.* 2018; 28 (3): 409-416.
12. Leslie Skeith. Anticoagulating patients with high-risk acquired thrombophilias. *Blood.* 2018;132 (21): 2219-2229
13. Dufros V, Risse J, Reshetnyak T, Satybaldyeva M, Du Y et al. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmunity Reviews* 17 (2018) 1011–1021

ANEXO

PACIENTE	SEXO	EDAD	DETERMINACIONES	AL	ACL_IGG	ACL_IGM	ACL_IGA
	0 hombre			0 no	0 no	0 no	0 no
	1 mujer			1 si	1 si	1 si	1 si

ANTIBETA-2 IGG	ANTIBETA-2 IGM	ANTIBETA-2 IGA	ANAS	ANTICOAGULANTE
0 no	0 no	0 no	0 no	0 Acenocumarina
1 si	1 si	1 si	1 si	1 Rivaroxaban

RETROMBOSIS	SANGRADO	MUERTE	INR	Tiempo libre de evento	Tiempo de seguimiento global
0 no	0 no	0 no	0 No aplica	0 no	0 no
1 si	1 si	1 si	1 Subóptimo	1 si	1 si
			2 Optimo		
			3 Sobreanticoagulado		