



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**“FRECUENCIA DE EVENTOS TROMBOTICOS EN SINDROME DE ANTICUERPOS  
ANTIFOSFOLIPIDOS (SAAF) PRIMARIO Y SECUNDARIO CON DIFERENTES ESQUEMAS DE  
TRATAMIENTO”**

TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:  
JULIO ANDRES RAMIREZ MENDEZ

TUTOR DE TESIS  
DR. FAVIO EDMUNDO ENRIQUEZ SOSA  
DR. SERGIO GARCIA MENDEZ  
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MEXICO. OCTUBRE 2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

---

DR. FAVIO EDMUNDO ENRÍQUEZ SOSA  
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA Y REUMATOLOGÍA  
SERVICIO DE REUMATOLOGÍA  
HOSPITAL REGIONAL “GENERAL IGNACIO ZARAGOZA”, ISSSTE.

---

DR. SERGIO GARCÍA MÉNDEZ  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA Y REUMATOLOGÍA,  
INVESTIGADOR NACIONAL NIVEL 1, SISTEMA NACIONAL DE  
INVESTIGADORES  
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE OAXACA

---

DRA. NALLELY HAYDEE FLORES LEAL  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

---

DRA. HERNANDEZ PEREZ ANA LUISA  
COORDIACIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

---

DRA. RIVERA SANCHEZ JENIFER  
JEFA DE ENSEÑANZA

---

DR. MOISES C. CALDERON ABBO  
DIRECTOR DEL HOSPITAL REGIONAL “GRAL. IGNACIO ZARAGOZA”

## RESUMEN

**Objetivo:** Conocer la frecuencia de eventos trombóticos venosos o arteriales en pacientes con Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos primario y secundario con diferentes esquemas de tratamiento.

**Pacientes y métodos:** Se trata de un estudio observacional, transversal y retrospectivo, realizado en el Hospital Regional "Gral. Ignacio Zaragoza". Se midieron las variables: demográficas, trombosis arterial, trombosis venosa, dosis de anticoagulantes orales dosis de antagonistas de vitamina K, dosis de antiagregantes plaquetarios, Eventos adversos atribuidos al uso de Antagonistas de la Vitamina K y antiagregantes plaquetarios, tipo de evento adverso. Se empleó estadística descriptiva para caracterizar a la población, comparación de variables mediante prueba de Kruskal-Wallis y  $\chi^2$ .

**Resultados:** Se incluyeron 18 pacientes, 15 mujeres (83.33%) y 3 hombres (16.66%) con una media de edad al momento del diagnóstico de  $35.6 \pm 9.96$  años. 10 pacientes (55.5%) tenían diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico. El evento clínico definitorio de enfermedad más frecuentemente asociado al momento del diagnóstico de SAAF fue la trombosis venosa (55.55%), el marcador serológico más frecuente encontrado al momento del diagnóstico fue el anticoagulante lúpico (83.33%). Del total de pacientes, el porcentaje de usuarios de ácido acetil salicílico (50%), Clopidogrel (16.66%), Acenocumarina (11.11%), Rivaroxabán (16.66%), Acenocumarina / Ácido acetil salicílico (5.55%). Solo se registró un evento trombótico (5.55%) y un en evento de sangrado mayor.

**Conclusiones:** No existe diferencia significativa con el uso de diferentes esquemas de tratamiento en pacientes con SAAF.

## ÍNDICE

TEMA	PÁGINA
1. Antecedentes .....	6
2. Planteamiento del problema.....	8
3. Justificación.....	9
4. Pregunta de investigación .....	10
5. Objetivos .....	11
5.1. Objetivo general.....	11
5.2. Objetivos secundarios.....	11
6. Diseño de estudio .....	12
7. Metodología .....	12
7.1. Lugar y tiempo .....	12
7.2. Tamaño de la muestra .....	12
7.3. Criterios de inclusión.....	12
7.4. Criterios de exclusión .....	12
7.5. Criterios de eliminación.....	12
7.6. Recolección de datos .....	13
8. Plan de análisis .....	14
8.1. Variables.....	14
8.2. Análisis Estadístico.....	14
9. Conceptualización y operacionalización de variables .....	15
10. Consideraciones éticas .....	16
11. Resultados .....	17
11.1 Evento clínico de clasificación de la enfermedad.....	17
11.2 Marcadores serológicos .....	17
11.3. Tratamiento establecido.....	17
11.4. Eventos adversos registrados.....	18
12. Discusión.....	19
13. Conclusiones.....	21
14. Perspectivas.....	22

15. Cronograma de actividades .....23  
16. Referencias .....24  
17. Anexos .....27

## 1. ANTECEDENTES

El Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos (SAAF) es una enfermedad autoinmune caracterizada por trombosis arterial y venosa, abortos de repetición, con frecuencia, acompañada de una trombocitopenia moderada, y la presencia anticuerpos Antifosfolípidos circulantes. Los pacientes con SAAF “no” tienen el mismo riesgo de trombosis, los triple positivos, tienen un mayor riesgo de trombosis ya que se ha asociado con un riesgo cuatro veces mayor de trombosis recurrente (OR = 4.3 [95% CI; 2.3–7.7]).

El actual manejo de Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos primario y secundario es a base de anticoagulantes orales del tipo antagonistas de vitamina K por tiempo prolongado o indefinido. Sin embargo existen limitantes para su uso, como la dificultad para obtener y mantener niveles óptimos de anticoagulación, la recurrencia de eventos de trombosis y finalmente los eventos adversos asociados al tratamiento con estos fármacos como sobre-anticoagulación y sangrado.

Los anticoagulantes orales no inhibidores de vitamina K ha sido aprobados por FDA y EMA confirmando su seguridad y eficacia para el manejo de tromboembolismo venoso y tromboembolismo pulmonar así como manejo de fibrilación auricular. Los medicamentos como Rivaroxabán, Apixaban, Edoxaban y Dabigatran), están aprobados en la población general para trombopprofilaxis secundaria después de un episodio de tromboembolismo venoso.

Los inhibidores de factor Xa específicamente de Rivaroxabán han sido motivo de plantear la posibilidad de extender sus indicaciones al área de Reumatología, debido su perfil de seguridad y posología. Algunos datos por mencionar es la recurrencia de trombosis (hasta 30% a 5 años) mientras tomaban warfarina fueron más propensos a tener un mayor riesgo de trombosis

recurrente después de la Sustitución por anticoagulantes orales. En comparación, el riesgo trombótico anual en pacientes triple positivos sin antecedentes de trombosis y sin tratamiento anticoagulante es de aproximadamente el 5%.

El estudio TRAPS (No inferioridad de Rivaroxabán sobre warfarina en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y trombosis venosa previa utilizando como marcador de no inferioridad la reducción del Potencial Endógeno de Trombina, no alcanzó el umbral de no inferioridad, pero como no hubo aumento en riesgo trombótico en comparación con la warfarina, este medicamento podría ser una alternativa efectiva y segura en pacientes con SAAF primario y secundario con tromboembolismo venoso previo.

Estudios controlados en desarrollo están en proceso para determinar las posibles indicaciones reales en esta área y al momento solo contamos con algunos reportes de series de casos en pacientes con Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos primario y secundario.

Otro estudio de la vida real encuentran diferencias en los diferentes esquema de tratamiento (warfarina, antiagregantes plaquetarios, warfarina + antiagregantes plaquetarios, doble antiagregante plaquetario) con mejor desempeño en grupo de doble antiagregante plaquetario.



## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los anticoagulantes orales, incluyendo los antagonistas de la Vitamina K, los antiagregantes plaquetarios y heparina de bajo peso molecular son la base del tratamiento del Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos (SAAF) primario o secundario; sin embargo, existen algunas limitantes de uso, entre ellas, la vía de administración, dificultad para mantener niveles óptimos de anticoagulación (INR), la recurrencia de eventos de trombosis y finalmente, los eventos adversos asociados al tratamiento con estos fármacos.

El uso de nuevos anticoagulantes no inhibidores de la vitamina K, así como inhibidores directos del Factor Xa (ACO), han sido aprobados en otras áreas de la medicina; actualmente existen protocolos de estudio en desarrollo que exploran la posibilidad del uso de Rivaroxabán en el tratamiento del SAAF primario o secundario, sin embargo, en la práctica clínica ocasionalmente ha existido la necesidad de iniciar este tipo de medicamentos para el tratamiento de pacientes con SAAF primario y secundario, ocasionando que el paciente enfrente las dificultades expuestas anteriormente.

### **3. JUSTIFICACION**

En los estudios de cohorte realizados en pacientes con SAAF, se utilizan diversos esquemas de tratamiento, que van desde el uso de antiagregantes plaquetarios, antagonistas de la vitamina K, anticoagulantes orales y heparinas, y no hay reportes de cual genera mayores eventos trombóticos, y en la población mexicana no contamos con la frecuencia de trombosis en pacientes con SAAF bajo algún tratamiento específico, el estudio permitirá generar información sobre las características de los pacientes con Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos primario y secundario con diferentes esquemas de tratamiento.

#### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuál es la frecuencia de eventos trombóticos en Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos primario o secundario con diferentes terapias como anticoagulantes orales directos, antagonistas de la Vitamina K, antiagregantes plaquetarios o en combinación?

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 Objetivo general:**

Conocer la frecuencia de eventos trombóticos venosos o arteriales en pacientes con Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos primario y secundario con diferentes esquemas de tratamiento.

### **5.2 Objetivos secundarios:**

- a)** Conocer los aspectos serológicos presentados en nuestra población con SAAF primario y secundario.
- b)** Describir los sitios anatómicos de trombosis de los pacientes con SAAF primario y secundario con diferentes esquemas de tratamiento.

## **6. DISEÑO DE ESTUDIO**

Se realizó un estudio observacional, transversal y retrospectivo, en el que se obtuvo información de expedientes clínicos físicos de pacientes con diagnóstico de SAAF en seguimiento en la consulta externa de Reumatología del Hospital Regional “Gral. Ignacio Zaragoza” ISSSTE (Ciudad de México).

## **7. METODOLOGÍA**

### **7.1 Lugar y tiempo**

El centro de atención donde se recabo la información fue el Hospital Regional “General Ignacio Zaragoza” ISSSTE (Ciudad de México). Para mantener la homogeneidad en los datos, nos apegamos a los criterios de Sapporo definatorios de enfermedad.

La recolección de información se realizó durante 3 meses.

### **7.2 Tamaño de la muestra**

La muestra se obtuvo por conveniencia, esto por tratarse de pacientes registrados con diagnóstico de SAAF en la base de datos de consulta externa de la clínica participante.

### **7.3 Criterios de inclusión**

Expedientes de pacientes hombres y mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos primario y secundario que estén bajo algún régimen de tratamiento documentado.

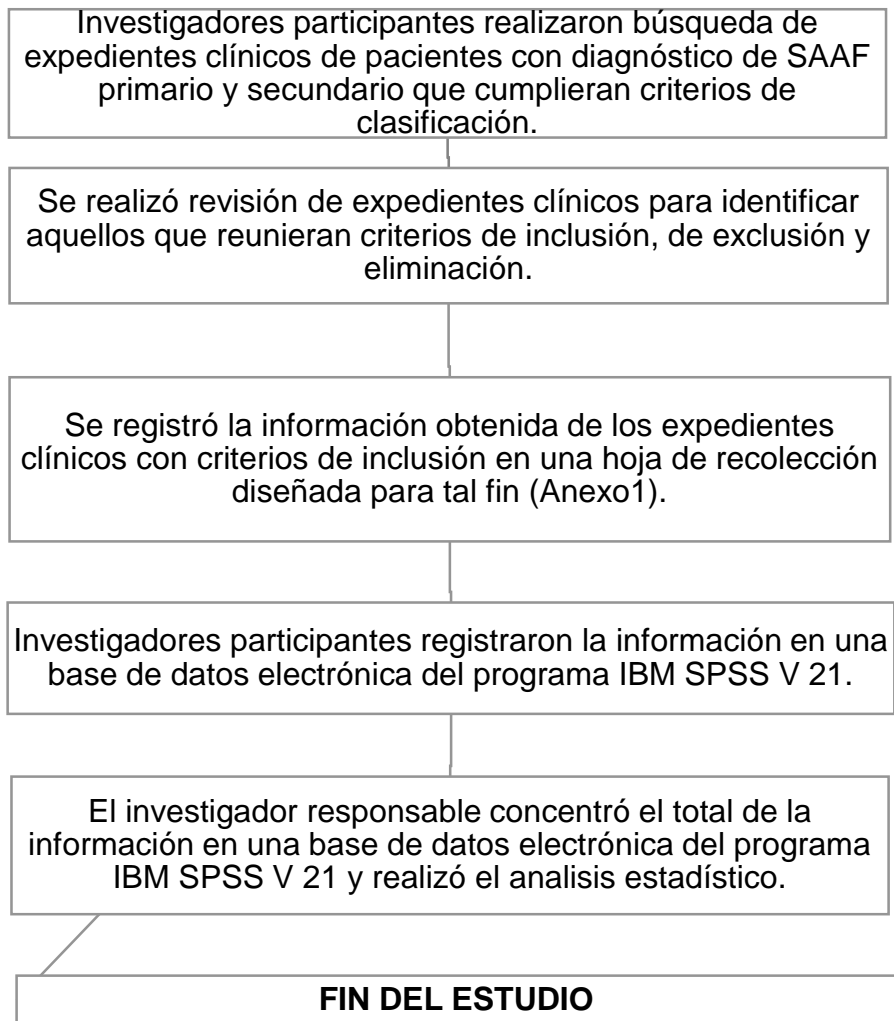
### **7.4 Criterios de exclusión**

Pacientes con diagnóstico establecido de SAAF sin algún régimen de tratamiento.

### **7.5 Criterios de eliminación**

Expedientes de pacientes que no contengan la información necesaria para la realización de este estudio.

## 7.6 Recolección de datos



## **8. PLAN DE ANÁLISIS**

### **8.1 Variables**

Incluimos variables demográficas (sexo, edad al momento de diagnóstico de la enfermedad); además de los criterios de clasificación de Sapporo para Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos.

### **8.2 Análisis Estadístico**

Las variables cuantitativas continuas se reportaron como medias con su respectiva desviación estándar ( $\bar{x} \pm SD$ ), y las dicotómicas como frecuencias con su respectivo porcentaje (n (%)). Para determinar si hubo diferencias entre grupos, se utilizó la prueba Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher para las variables dicotómicas y prueba de Kruskal-Wallis para las variables categóricas. Se consideró como diferencia estadísticamente significativa cuando se obtuvo una  $p \leq 0.05$ . Para el análisis estadístico se utilizó el programa IBM SPSS V. 21.

## 9. CONCEPTUALIZACION Y OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Variable	Definición	Tipo de variable y medición	Estadística
<b>Trombosis arterial</b>	Formación de un coagulo de sangre en el interior de una arteria	Variable dicotómica Si o no	Estadística descriptiva, pruebas paramétricas y no paramétricas.
<b>Trombosis venosa</b>	Formación de un coagulo de sangre en el interior de una vena	Variable dicotómica Si o no	Estadística descriptiva, pruebas paramétricas y no paramétricas.
<b>Dosis de Anticoagulantes orales, Antagonistas de la Vitamina K y Antiagregantes plaquetarios</b>	Cantidad de medicamento empleado en el tratamiento antitrombótico en pacientes con SAAF	Variable cuantitativa discontinua Miligramos por día	Estadística descriptiva, pruebas paramétricas y no paramétricas.
<b>Eventos adversos atribuidos al uso de Antagonistas de la Vitamina K y Antiagregantes plaquetarios</b>	Lesión causada por el tratamiento o por una complicación médica, no por la enfermedad de fondo, y que da lugar a una hospitalización prolongada, a una Discapacidad en el momento del alta médica, o a ambas cosas.	Variable dicotómica Si o no	Estadística descriptiva, pruebas paramétricas y no paramétricas.
<b>Tipo de evento adverso</b>		Variable dicotómica Serio No serio	Estadística descriptiva, pruebas paramétricas y no paramétricas.



## **10. CONSIDERACIONES ETICAS**

Este proyecto, el documento de información y consentimiento informado, fueron sometidos a los Comités de Ética e Investigación resultando aprobados (RPI 194.2019). Adicionalmente se firmó una carta para asegurar la confidencialidad de los datos. La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, es mantenida con estricta confidencialidad tanto como por el investigador principal como por los investigadores participantes.

Las maniobras que se realizarán se consideran sin riesgo evidente, por lo que no se vulneran las normas de la Conferencia de Helsinki de 1966 y sus sucesivas revisiones, la última en 2013. Los datos se manejarán con confidencialidad de acuerdo a la ley de protección de datos personales establecido por el IFAI, ley general de salud y se someterá a los comités de Ética, Bioética e investigación del Hospital Regional “Gral. Ignacio Zaragoza” ISSSTE.

No se declaran conflictos de intereses

## **11.RESULTADOS**

Incluimos 18 pacientes, 15 mujeres (83.33%) y 3 hombres (16.66%) con una media de edad al momento del diagnóstico de  $35.6 \pm 9.96$  años. 10 pacientes (55.5%) tenían diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico (ANEXO 3).

### **11.1 Evento clínico de clasificación de la enfermedad.**

El evento clínico definitorio de enfermedad más frecuentemente asociado al momento del diagnóstico de SAAF fue la trombosis venosa con 10 (55.55%) de los pacientes (ANEXO 4).

### **11.2 Marcadores serológicos**

El marcador serológico más frecuente encontrado al momento del diagnóstico fue el anticoagulante lúpico con 15 (83.33%) de los pacientes, seguido por anticuerpos anticardiolipinas 14 (77.77%). Solamente se detectaron 2 (11.11%) pacientes triples positivos, los cuales debutaron con trombosis arterial y trombosis venosa respectivamente. La mayoría de los pacientes son dobles positivos 9 (50%) siendo la asociación de Anticoagulante lúpico con anticuerpos Anticardiolipinas la más frecuente 11 (61.11%) (ANEXO 4).

### **11.3 Tratamiento establecido.**

Del total de pacientes, los usuarios de ácido acetil salicílico 9 (50%), Clopidogrel 3 (16.66%), Acenocumarina 2 (11.11%), Rivaroxabán 3 (16.66%), Acenocumarina / Ácido acetil salicílico 1 (5.55%). (ANEXO 1)

#### **11.4 Eventos adversos registrados**

El objetivo primario fue evaluar la frecuencia de eventos trombóticos; únicamente se registró 1 (5.55%), asociado al uso de clopidogrel, y el sitio de trombosis detectado fue la vena femoral. Se registró un evento de sangrado mayor (Sangrado de tubo digestivo alto) en un paciente con uso de Acenocumarina secundario a sobre anticoagulación (INR 12), por lo que, una vez remitido el sangrado, se decidió cambio de tratamiento a Rivaroxaban a dosis de 20 mg/día (ANEXO 3).

## 12. DISCUSIÓN

El principal grupo afectado son pacientes femeninos con más del 80% de los pacientes estudiados, con una media de edad al momento del diagnóstico de aproximadamente 36 años, con presencia de anticoagulante lúpico en la mayoría de los pacientes, en México, no hay reportes sobre las características demográficas de la población, sin embargo, comparado con cohortes realizadas en América latina, los resultados obtenidos en nuestro estudio, son similares tanto en características demográficas y características serológicas.

El principal fármaco utilizado fue ácido acetil salicílico, el cual es un fármaco muy versátil incluso a diferentes dosis, ya que hay cohortes en las cuales, se compara a dosis “bajas” vs dosis altas más anticoagulación con cumarínicos, sin lograr demostrar un mayor efecto protector cuando se asocia con anticoagulantes, sin embargo, sí se relaciona con una mayor tasa de efectos adversos. Así mismo, las comparaciones de ácido acetil salicílico vs antagonistas de vitamina K, arrojan que la antiagregación no es inferior a la anticoagulación para prevenir eventos trombóticos, sin embargo, si se ha documentado más eventos de sangrado en los pacientes con anticoagulación más estricta (INR 3-4). Este mismo comportamiento lo podemos observar en nuestro estudio.

En el estudio Elderly-Phospholipid un estudio multicéntrico, se evaluaron 44 pacientes, de los cuales 19 eran triple positivos, concluyendo que los pacientes con presencia de Anticoagulante lúpico positivo tienen mayor riesgo de desarrollar eventos trombóticos a largo plazo. En nuestra serie de casos, solo contamos con 2 pacientes triple positivo, los cuales están con antiagregantes plaquetarios y hasta la fecha no han tenido eventos trombóticos, sin embargo, al tener Anticoagulante lúpico positivo, habrá que darles seguimiento ya que es el principal factor serológico para desarrollar eventos trombóticos.

El marcador serológico más frecuentemente encontrado en nuestro grupo de población fue el anticoagulante lúpico con una frecuencia mayor al 80%.

El resto de la población analizada, no difiere de lo que se reporta en las series internacionales. En cuanto al uso de Rivaroxaban, en el estudio TRAPS (no inferioridad de Rivaroxaban vs Warfarina en pacientes con alto riesgo de trombosis en SAAF) se comparó el uso de Rivaroxaban a dosis de 20 mg (TFG < 30 ml/min = 15 mg) vs Warfarina con INR objetivo en 2.5, tuvo que ser suspendido ya que en el brazo de Rivaroxaban se documentaron mayor presencia de eventos trombóticos y eventos hemorrágicos. En nuestro estudio, solo contamos con 2 pacientes triples positivo como los evaluados en el estudio TRAPS, ambos están con tratamiento antiagregante, y hasta el momento no han presentado eventos adversos que justifiquen el cambio de tratamiento. En caso de presentar algún evento adverso, en base a los reportes, el uso de Rivaroxaban sería controversial.

### **13. CONCLUSIONES**

La manifestación clínica inicial más frecuente fueron los eventos trombóticos venosos, y el esquema de tratamiento más frecuente fue el uso de ácido acetil salicílico, solo se reportó un evento trombótico y un evento de sangrado en nuestro grupo de población analizada, el principal marcador serológico encontrado fue el anticoagulante lúpico, y la media de edad al diagnóstico es de 36. 2 años, por lo que concluimos que la presentación clínica, la serología más frecuentemente encontrada en nuestra población se relaciona con las frecuencias documentadas a nivel mundial, así mismo, el esquema de tratamiento predominante fue el uso de antiagregantes, lo que correlaciona con diversos estudios en los cuales no hay una diferencia significativa en la prevención de eventos trombóticos comparado con otros esquemas de tratamiento.

Habrá que realizar un seguimiento en el tiempo mucho más prolongado para terminar de evaluar los factores más frecuentemente asociados a trombosis recurrente en nuestro grupo poblacional. Se espera que nuestro estudio sirva como referente para futuras investigaciones.

## **14. PERSPECTIVAS**

El presente estudio no concluye con los resultados, obtenidos, puesto que hay que describir las características serológicas más frecuentes asociadas a SAAF, para que, de esta forma, podamos obtener el fenotipo y serotipo más frecuente en nuestra población y, podamos predecir el grupo de pacientes con mayor probabilidad de desarrollar eventos adversos. Por lo que habrá que ampliar el número de muestra o incluso, volver el estudio multicéntrico para generar una cohorte más amplia.

## 15. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	FECHA						
	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto
Revisión de la literatura							
Presentación a los comités de investigación							
Revisión de expedientes, recolección de datos							
Organizar y graficar datos							
Análisis de datos							
Escritura y evaluación de documento final							
Finalización de tesis							



## REFERENCIAS

- Rheumatology (Oxford) 2016 Feb 3 pii: kev 445. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and antiphospholipid syndrome. Sciascia S1, Lopez- Pedrera C2, Cecchi I3, Pecoraro C3, Roccatello D4, Cuadrado MJ5.
- Lupus. 2016 Jan 6. Pii: 0961203315624555. [Epub ahead of print]. Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome: a real life case series. Betancur JF1, Bonilla- Abadia F2, Hormaza AA2, Jaramillo FJ3, Cañas CA2, Tobón GJ2.
- Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2015 Dec. 5;2015(1):125-31. doi: 10.1182/asheducation-2015.1.125. Using direct oral anticoagulants (DOACs) in cancer and other high-risk populations. van Es N1, Bller HR1.
- Blood Coagul Fibrinolysis. 2015 Jun;26(4):476-7. doi: 10.1097/MBC.000000000000247. Rivaroxaban use in patients with antiphospholipid syndrome and previous venous thromboembolism. Sciascia S, Breen K, Hunt BJ.
- J Thromb Haemost. 2015 Jul;13(7): 1264-73. doi: 10.1111/jth. 12917. Epub 2015 May 9. Interactions between rivaroxaban and antiphospholipid antibodies in thrombotic antiphospholipid syndrome. Arachchillage DR1, Mackie IJ1, Efthymiou M1, Isenberg DA2, Machin SJ1, Cohen H1, 3.
- Thromb Res. 2015 May; 135(5):1035-6. doi: 10.1016/j.thromres.2015.01.028. 2015 Feb. The use of rivaroxaban in patients with antiphospholipid syndrome: A series of 12 cases. Son M1, Wypasek E2, Celinska-Lowenhoff M3, Undas A4.
- Thromb Haemost. 2014 Nov;112(5):947-50. doi: 10.1160/TH14-03-0272. Epub 2014 Aug 14. Failure of dabigatran and rivaroxaban to prevent thromboembolism in

antiphospholipid syndrome: a case series of three patients. Schaefer JK, McBane RD, Black DF, Williams LN, Moder KG, Wysokinski WE1.

- Lupus. 2015 Oct 13. Pii: 0961203315611495. [Epub ahead of print] 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. Pengo V1, Banzato A2, Bison E2, Zoppellaro G2, Padayattil Jose S2, Denas G2.
- Clin Rheumatol. 2015 Jul 30. [Epub ahead of print]. Thrombotic events in patients with antiphospholipid syndrome treated with rivaroxaban: a series of eight cases. Signorelli F1, Nogueira F, Domingues V, Mariz HA, Levy RA.
- Lancet Haematol 2016. Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. Hannah Cohen, Beverley J Hunt, Maria Efthymiou, Deepa R J Arachchillage, Ian J Mackie, Simon Clawson, Yvonne Sylvestre, Samuel J Machin, Maria L Bertolaccini, Maria Ruiz-Castellano, Nicola Muirhead, Caroline J Doré, Munther Khamashta, David A Isenberg.
- Lupus 2015. 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. V Pengo, A Banzato, E Bison, G Zoppellaro, S Padayattil Jose and G Denas.
- Autoimmunity Reviews 17 (2018) 1011–1021. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. Virginie Dufrosta, Jessie Rissea, Tatiana Reshetnyakb, Maria Satybaldyevab, Yao Duc, Xin-Xin Yanc, Stella Saltad,e,

Grigorios Gerotziafasd,e, Zhi-Cheng Jingc, Ismaël Elalamyd,e, Denis Wahla, Stéphane Zuilya.

- Rheumatology (Oxford). 2018 Nov 30. Efficacy of dual antiplatelet therapy for preventing recurrence of arterial thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. Naoki Ohnishi, Yuichiro Fujieda, Ryo Hisada, Hiroyuki Nakamura, Masaru Kato, Kenji Oku, Toshiyuki Bohgaki, Olga Amengual, Shinsuke Yasuda and Tatsuya Atsumi.
- Blood Journal 2018. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome (TRAPS). Vittorio Pengo, M.D. et al. DOI 10.1182/blood-2018-04-848333
- Arnaud L, et al, Primary thromboprophylaxis with low-dose aspirin and antiphospholipid antibodies: Pro's and Con's, Autoimmun Rev (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2017.09.003>.
- Rheumatology (Oxford). 2018 Nov. Clinical and immunological features of antiphospholipid syndrome in the elderly: a retrospective national multicentre study. Felix Grimaud, Cecile Yelnik, Marc Pineton de Chambrun<sup>3</sup>, Zahir Amoura, Laurent Arnaud, Nathalie Costedoat Chalumeau, Eric Hachulla, Marc Lambert, Melanie Roriz, Jean Sibilia, Thomas Papo and Karim Sacre.( Elderly-Phospholipid study).

## 16. ANEXOS

### ANEXO 1: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

<p>Número de Expediente: _____</p> <p>Número consecutivo: _____</p> <p>Fecha de nacimiento: ____/____/____</p> <p>Edad Actual: _____</p> <p>Hombre <input type="checkbox"/></p> <p>Mujer <input type="checkbox"/></p> <p>Escolaridad: _____</p> <p><b>Estado civil:</b></p> <p>Soltero/a <input type="checkbox"/></p> <p>Casado/a <input type="checkbox"/></p> <p>Divorciado-Separado/a <input type="checkbox"/></p> <p>Viudo/a <input type="checkbox"/></p> <p><b>Tabaquismo y alcoholismo</b></p> <p>Tabaquismo:</p> <p>Actual <input type="checkbox"/> Historia <input type="checkbox"/> Nunca <input type="checkbox"/></p> <p>Número Cigarros/día: ____ Años: ____</p> <p>Alcoholismo:</p> <p>Actual <input type="checkbox"/> Historia <input type="checkbox"/> Nunca <input type="checkbox"/></p> <p>Número copas/semana: ____ Años: ____</p> <p><b>Antecedentes gineco-obstétricos</b></p> <p>Menarca: ____/____/____</p> <p>G:____, P:____, A:____, C:____, O:_____.</p> <p>Edad gestacional de las perdidas embrionicas/fetales:</p> <p>1. _____</p> <p>2. _____</p> <p>3. _____</p> <p>4. _____</p> <p>5. _____</p> <p><b>Historia familiar de SAAF o enfermedades reumáticas:</b></p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Familiares afectados: _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Diagnóstico _____</p> <p>_____</p>	<p><b>Somatometría</b></p> <p>Peso: _____ Kg, talla: _____ cm, IMC: _____ kg/m<sup>2</sup>SC, cintura: _____ cm,</p> <p>TA: _____/_____ mmHg</p> <p><b>Diagnóstico</b></p> <p>Edad de inicio: _____ años</p> <p>Duración pre diagnóstico: _____ años</p> <p>Duración de la enfermedad: _____ años</p> <p>Criterios Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p><b>Criterios clínicos</b></p> <p>Trombosis vascular Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Uno o más eventos de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos en cualquier organo o tejido Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Trombosis vascular confirmada por USG doppler u otro estudio de imagen, o histopatología; excepto trombosis venosa superficial Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Una o más muertes inexplicadas de fetos morfológicamente normales <math>\geq 10</math> SDG, feto morfológicamente normal confirmado por USG o examinación directa del feto Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Uno o más partos prematuros morfológicamente normales a las 34 SDG o antes por:</p> <p>Preeclampsia grave o eclampsia definida de acuerdo a estandares actuales o insuficiencia placentaria evidente Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Tres o más abortos consecutivos espontneos sin explicación antes de las 10 SDG excluyendo a aquellos asociados con alteraciones anatomicas u hormonales de la madre o alteraciones cromosómicas heredades de cualquiera de los padres Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p><b>Criterios de laboratorio, presencia de por lo menos uno de los siguientes positivo:</b></p> <p>Anticoagulante lúpico en plasma en 2 o más determinación con un periodo de diferencia de 12 semanas (detectado de acuerdo a las lineamientos de la ISTH) Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>ACL IgG o IgM en plasma o suero a títulos medios/altos (&gt;40 unidades GPL o MPL, respectivamente) en 2 o más ocasiones separadas por un periodo de 12 semanas Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Anti-<math>\beta 2</math>-glicoproteína I en plasma o suero (Títulos superiores a la percentil 99) en 2 o más ocasiones separadas por un periodo de 12 semanas Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Sitio de la(s) trombosis: _____</p> <p>_____</p> <p>Otros autoanticuerpos positivos y títulos: _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p><b>Evaluación de dolor y de salud, actividad de la enfermedad</b></p> <p>Clase funcional (I-IV): _____</p> <p>EVA de dolor (0 es sin dolor y 10 es el peor dolor posible): _____</p> <p>Evaluación global de salud del paciente (0 es el peor estado de salud posible y 10 es el mejor): _____</p> <p>Evaluación global de salud por el médico (0 es el peor estado de salud posible y 10 es el mejor): _____</p> <p>Índice de actividad medido y resultado: _____</p> <p><b>Comorbilidades</b></p> <p>Hospitalización o cirugía asociada al SAAF: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Número: _____</p> <p>Causa de hospitalización: _____</p> <p>_____</p> <p>Tipo de cirugía: _____</p> <p>_____</p>
---	--

**Comorbilidad**

- Hipertensión  año de dx: \_\_\_\_\_
- Diabetes  año de dx: \_\_\_\_\_
- Hiperglucemia  año de dx: \_\_\_\_\_
- Hipertrigliceridemia  año de dx: \_\_\_\_\_
- Obesidad  año de dx: \_\_\_\_\_
- HDL baja  año de dx: \_\_\_\_\_
- Cardiopatía isquémica  año de dx: \_\_\_\_\_
- Hipercolesterolemia  año de dx: \_\_\_\_\_
- IRC  año de dx: \_\_\_\_\_
- Insuficiencia Cardíaca  año de dx: \_\_\_\_\_
- Otra enfermedad reumática: \_\_\_\_\_

Cual(es) \_\_\_\_\_

**Laboratorio:**

Hb	
VGM	
HbCM	
Leucocitos	
Linfocitos	
Plaquetas	
Glucosa	
Ácido úrico	
Creatinina	
Urea	
Colesterol	
Triglicéridos	
HDL-C	
VLDL	
LDL	
TGO	
TGP	
PCR	
VSG	
MDRD	
Cockcroft-Gault	
Factor reumatoide	
Anti-CCP	
ANA, título y patrón	
Anti DNA	
Anti Sm	
Anti Ro	
Anti La	
Anticoagulante lúpico	
ACL IgG	
ACL IgM	
AB2GPI IgG	
AB2GPI IgM	
Coombs	
C3	
C4	
Otros anutoanticuerpos	

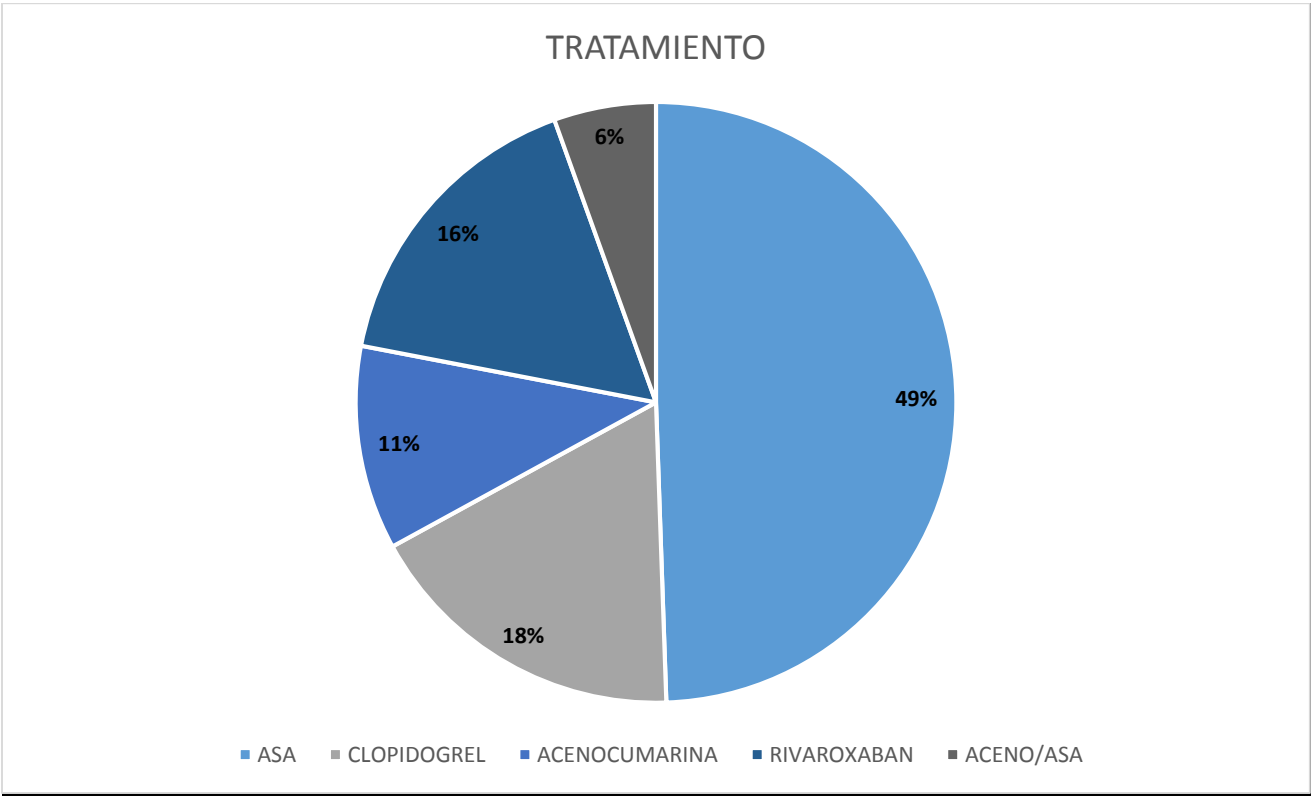
**Tratamiento:**

Medicamento	Si/No	Dosis
Metotrexate		
Sulfasalazina		
Leflunomida		
Mofetil micofenolato/Ácido micofenólico		
Azatioprina		
Ciclosporina A		
Tacrolimus		
Ciclofosfamida		
Terapia biológica		
Prednisona		
Deflazacort		
Ácido fólico		
AINE		
Otros medicamentos		

Tipo de Tratamiento:	Datos
Fecha de inicio del medicamento	____/____/____
Trombosis durante el tratamiento	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Tiempo transcurrido desde el inicio hasta la fecha de hoy	____/____/____
Fecha de diagnostico de recaída	____/____/____
Fecha de cambio de medicamento:	____/____/____
Causa por la que se decidió el cambio del tratamiento	Hemorragia <input type="checkbox"/> Alergia/intolerancia <input type="checkbox"/> Difícil control (INR) <input type="checkbox"/> Trombosis recurrente <input type="checkbox"/> Evento advers <input type="checkbox"/>
Eventos adversos	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Eventos adversos serio	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Hemorragia mayor	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Hemorragia menor	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

**ANEXO 2: GRAFICA DE FRECUENCIAS DE FARMACOS**



### ANEXO 3: TABLA DE FRECUENCIAS DE CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS

Variables	Resultados  n = 18
Variables demográficas  Edad al momento del diagnóstico, años  Género, n (%)  Mujer  Hombre	  36.2 ±9.96    15 (83.33)  3 (16.66)
Criterios serológicos  Anticoagulante lúpico  Anticuerpos Anticardiolipinas  Anti Beta2-glicoproteína	  15 (83.33)  14 (77.77)  2 (11.11)
Manifestación clínica inicial  Trombosis venosa  Trombosis arterial  Aborto de repetición  Aborto <10 SDG	  10 (55.5)  3 ( 16.66)  3 (16.66)  3 (16.66)

Tratamiento establecido	
Ácido acetil salicílico	9 (50)
Clopidogrel	3 ( 16.66)
Acenocumarina	2 (11.11)
Rivaroxaban	3 (16.66)
Acenocumarina/ Ácido acetil salicílico	1 (5.55)
Eventos adversos	
Trombosis	1 (5.55)
Sangrado mayor	1 (5.55)



**ANEXO 4: GRAFICA DE FRECUENCIA DE MANIFESTACIONES CLINICAS Y SEROLOGICAS DE PACIETNES CON SAAF**

