



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina
Unidad de Posgrado
Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana

**Características clínicas de pacientes con síndrome
antifosfolípido del Hospital Nacional Dos de Mayo
2004-2006**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Hematología

AUTOR

Oscar Alfredo CASTILLO TRUJILLO

ASESOR

David Alberto DIAZ ROBLES

Lima, Perú

2007



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Castillo, O. Características clínicas de pacientes con síndrome antifosfolípido del Hospital Nacional Dos de Mayo 2004-2006 [Trabajo de investigación]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2007.

**A MI FAMILIA Y MAESTROS
A MI ESPOSA
A LA VIDA**

Título:

***“CARACTERISTICAS CLINICAS DE PACIENTES CON SINDROME
ANTIFOSFOLÍPIDO DEL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO 2004-2006”***

Área de Investigación:

HEMATOLOGIA, ESTUDIO DE LA HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

Autor:

DR. CASTILLO TRUJILLO, OSCAR ALFREDO

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

(Universidad del Perú, Decana de América)

Facultad de Medicina

Asesor:

DR. DIAZ ROBLES, DAVID ALBERTO

Institución donde se Realizó el Proyecto:

HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO – MINSA

LIMA - PERU

INDICE

I. DEDICATORIA	3
II. PORTADA	4
III. RESUMEN	5
IV. INTRODUCCION	6
V. MATERIALES Y METODOS	9
VI. RESULTADOS	11
VII. DISCUSION	16
VIII. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	22
IX. TABLAS Y GRAFICOS	24
X. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	58
XI. ANEXOS	63

RESUMEN

Objetivo: Identificar y describir las características clínicas y laboratoriales del síndrome antifosfolípido (SAF) en pacientes atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo, y analizar asociaciones entre el perfil de autoanticuerpos y el desarrollo de complicaciones del SAF.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo transversal en pacientes atendidos en el periodo 2004-2006 con criterios de Sapporo para el diagnóstico de síndrome antifosfolípido (SAF) en el Hospital Nacional Dos de Mayo.

Resultados: Se incluyeron un total de 90 pacientes, con una distribución por sexo del 55,6% mujeres y 44,4% hombres con un promedio de edad al diagnóstico de la enfermedad de 39,9 años. En cuanto a los criterios de Sapporo para el diagnóstico de SAF, la trombosis venosa fue el criterio clínico más frecuente y la detección de anticoagulante lúpico fue la manifestación inmunológica más común. El SAF primario (SAFP) se presentó en 63,3% de los pacientes y el SAF secundario (SAFS) se presentó en el 36,7% de ellos. Los pacientes con SAFP tuvieron una mayor incidencia de eventos tromboticos venosos, mientras que los pacientes con SAFS presentaron una mayor frecuencia relativa de eventos tromboticos arteriales. La recurrencia de los eventos tromboticos fue mayor para los venosos que para los arteriales. La evolución fue buena en la mayoría de pacientes (70%) sin encontrarse diferencias significativas entre los grupos de SAFP y SAFS.

Conclusiones: El SAF puede presentarse con un amplio espectro de manifestaciones clínicas y comprometer cualquier órgano del cuerpo humano. La asociación con otras enfermedades autoinmunes puede crear subgrupos de la enfermedad. Se encontraron algunas diferencias clínicas, pero no pronósticas entre SAFS y SAFP.

Palabras clave: síndrome antifosfolípido primario, síndrome antifosfolípido secundario, anticoagulante lúpico, trombosis

INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una condición autoinmune sistémica adquirida caracterizada por la combinación de trombosis arterial o venosa, pérdidas fetales recurrentes (abortos), y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos como el anticoagulante lúpico (AL), los anticuerpos anticardiolipina (ACL) y anti beta 2 glicoproteína 1 (anti β 2GP1), que son autoanticuerpos circulantes frente a complejos aniónicos fosfolípido-proteína. Estos anticuerpos fueron primero detectados como inhibidores del tiempo de tromboplastina parcial activado en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), y por esta razón el primer autoanticuerpo fue llamado anticoagulante lúpico (AL), aunque este hallazgo no se limita a pacientes con LES. La investigación sobre estos autoanticuerpos y de nuevos autoanticuerpos contra fosfolípidos, su relación con la etiopatogenia del SAF, pasando por la postulación de un posible origen infeccioso en algunos casos de SAF ha venido siendo revisada en los últimos años. ⁽¹⁻²⁷⁾

El SAF esta considerado como una enfermedad de naturaleza autoinmune, aunque una relación causal directa entre los autoanticuerpos antifosfolípidos y los eventos trombóticos y/o obstétricos no ha sido demostrada. Sin embargo, estos son considerados los mejores criterios diagnósticos para la enfermedad, establecidos en el último consenso de los criterios modificados de Sapporo (*Ver ANEXOS*) ⁽²⁸⁾

El SAF puede presentarse como una enfermedad primaria en pacientes sin enfermedad de base (síndrome antifosfolípido primario – SAFP) o como un desorden secundario (síndrome antifosfolípido secundario – SAFS) asociado principalmente a otros desórdenes autoinmunes, más frecuentemente lupus eritematoso sistémico (LES). ^(29,30)

La acción múltiple de los anticuerpos antifosfolípidos en las diferentes vías de la coagulación y en las membranas celulares explica la amplia variedad de presentaciones de este síndrome que incluyen trombosis venosa superficial y profunda, trombosis arteriales en múltiples localizaciones, lesiones valvulares cardíacas, trombocitopenia y hemólisis autoinmune entre otros. Es así, que el SAF debería considerarse siempre como una posibilidad diagnóstica en pacientes con trombosis recurrentes en localizaciones inusuales. ⁽³¹⁾

Existe un subgrupo de este síndrome caracterizado por múltiples oclusiones microvasculares, con isquemia extensa, necrosis distal y posteriormente falla multiorgánica secundaria a trombosis multisistémica, que frecuentemente lleva a la muerte. Se ha propuesto el nombre de “Síndrome Antifosfolípido Catastrófico” ó “Síndrome de Asherson” para definir a este subgrupo de pacientes. ⁽³²⁻³⁴⁾

Aunque una gran variedad de presentaciones clínicas han sido descritas en pacientes con síndrome antifosfolípido, la prevalencia de muchas de estas manifestaciones continúa siendo desconocida. Se han hecho numerosos reportes y completas descripciones en la literatura mundial acerca de estas manifestaciones, tanto clínicas como laboratoriales. ⁽³⁵⁻⁴⁰⁾ Sin embargo en nuestro medio es muy reducida la información al respecto. En dichos reportes, los investigadores han publicado resultados distintos, probablemente por diferencias en el número de pacientes, en los criterios de selección, o en la definición de variables entre los mismos. ⁽⁴¹⁻⁴³⁾

El Hospital Nacional Dos de Mayo en su calidad de Hospital Nivel IV de atención por el MINSA acoge una gran cantidad de población de la capital del país (Lima); así como es reconocido como un centro de detección de hemopatías. No existen estudios similares previos en este hospital acerca de la morbimortalidad en pacientes con SAF. En nuestro medio no hay estudios que evalúen el comportamiento clínico del SAF y el pronóstico de los pacientes o que exploren la asociación entre los diferentes autoanticuerpos y las manifestaciones clínicas del SAF.

El objetivo del presente trabajo fue el de determinar la frecuencia y principales manifestaciones clínicas e inmunológicas del SAF al comienzo de la enfermedad y durante su evolución en pacientes que acudieron al Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo comprendido entre los años 2004-2007. También se pretende evaluar el pronóstico estos pacientes así como detectar posibles asociaciones entre anticuerpos antifosfolípidos (APL) y subgrupos clínicos de pacientes con SAF.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico de corte transversal con pacientes atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo entre los meses de enero del 2004 a diciembre del 2006.

La muestra del presente estudio estuvo constituida por pacientes diagnosticados de SAF primario o secundario (de acuerdo a los criterios de Sapporo) (*ver ANEXOS*) en el servicio de Hematología y aquellos que fueron referidos con dicha posibilidad diagnóstica de otros servicios del hospital. Se revisaron los archivos del servicio de Hematología, cruzándose información con datos obtenidos de los servicios de Reumatología y de Ginecoobstetricia así como de los archivos del área de Inmunología del laboratorio central del hospital. Posteriormente se consolidaron los datos con la revisión de historias clínicas de los pacientes identificados, completándose así cada ficha de recolección de datos. (*Ver ANEXOS*)

Los pacientes fueron definidos como síndrome antifosfolípido secundario (SAFS) si cumplían los criterios del American College of Rheumatology (ACR) para lupus eritematoso sistémico o para otras enfermedades del tejido conectivo (Artritis Reumatoide, Polimiositis, Dermatomiositis y Esclerosis Sistémica). Además, se incluyeron en el grupo de SAFS, los pacientes clasificados como “Lupus-Like” (pacientes que cumplían con dos o tres criterios de la ACR para Lupus).

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad fueron confirmadas por laboratorio, imagenología, ecografía Doppler, y estudios anatomopatológicos cuando se contó con las biopsias. Todos los datos fueron revisados y registrados por el autor.

Entre los criterios de inclusión se consideró a todos los pacientes con diagnóstico de SAF que cumplieron con los criterios de Sapporo modificados; y en

cuanto a los criterios de exclusión se descartaron las historias clínicas de pacientes con datos incompletos para evaluación de dichos criterios, o aquellas con datos no fidedignos. Los datos obtenidos se procesaron con el programa informático SSPS ver10.0.

RESULTADOS

La población (n=90) incluye a 50 mujeres (55,6%) y a 40 hombres (44,4%). El promedio de edad al diagnóstico de la enfermedad fue de 39,9 años. La manifestación clínica inicial más importante fue la trombosis que se presentó en 64 pacientes (71,1%).

Tabla 1. Grafico 1, 2, 3.

Dentro de los criterios de Sapporo para el diagnóstico, la manifestación clínica más frecuente fue la trombosis venosa que se presentó en 58 pacientes (64,4%) y la manifestación inmunológica más frecuente fue la presencia de anticoagulante lúpico (AL), medido con la técnica del TTPa diluido prolongado, en 86 pacientes (95,6%). La morbilidad gestacional fue detectada en 32 pacientes (35,6% del total y 64% del número de pacientes mujeres) **Tabla 2. Gráfico 4.**

También se identificaron las manifestaciones clínicas observadas durante la evolución posterior al diagnóstico de SAF. El análisis respectivo se abordará en la discusión. **Tabla 3.**

La manifestación clínica no obstétrica más frecuente durante la evolución de la enfermedad fue la nuevamente la trombosis venosa que se encontró en 61 pacientes (67,8%) siendo la región más comprometida la de los miembros inferiores con 52 pacientes (57,8%). En estos pacientes, la complicación de mayor importancia fue el tromboembolismo pulmonar (TEP) con 5 pacientes (5,6%). **Gráfico 5.**

Los eventos tromboticos arteriales se evidenciaron en 10 pacientes; de los cuales 4 pacientes (4,4%) presentaron un evento cerebro vascular isquémico y 4 pacientes (4,4%) presentaron cardiopatía isquémica (2 pacientes sufrieron infarto agudo de miocardio). Cabe mencionar la presencia de 1 paciente (1,1%) que cursó con priapismo, rara manifestación atribuible también al SAF. Además se evidenció que 8 pacientes

(8,9%) cursaron con livedo reticularis (decoloración vascular, violácea y oscura, de patrón reticular dérmica), principalmente en miembros inferiores, durante la evolución de la enfermedad. **Gráfico 5.**

En cuanto a la recurrencia, 32 pacientes (35,6%) presentaron recurrencia de trombosis en lecho venoso y sólo 4 pacientes (4,4%) presentaron recurrencia de trombosis a nivel arterial. **Gráfico 5.**

La manifestación obstétrica de mayor frecuencia, tanto al diagnóstico como durante la evolución de la enfermedad, fueron las pérdidas fetales y/o abortos que se encontraron en 22 pacientes (24,4% del total y 44% de pacientes mujeres). Otra manifestación de importancia fue la preeclampsia que se detectó en 13 pacientes (14,4% del total y 26% de pacientes mujeres). Otras manifestaciones obstétricas detectadas fueron el antecedente de cesárea y el nacimiento de hijos prematuros o con bajo peso. 3 pacientes (3,3% del total y 6% de pacientes mujeres) con diagnóstico de SAF presentaron el síndrome HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia asociadas a la gestación) ya sea antes del diagnóstico o durante su evolución. **Gráfico 6.**

La manifestación hematológica de mayor frecuencia fue la trombocitopenia que se presentó en 27 pacientes (30,0%), En 12 de ellos (13,3%) el recuento fue mayor de $100000/\text{mm}^3$, mientras que 10 pacientes de este grupo (11,1%) presentaron plaquetas menores de $50000/\text{mm}^3$ en algún momento de su evolución. También se destaca que 6 pacientes (6,7%) presentaron episodios de hemólisis autoinmune. 3 pacientes (3,3%) cursaron con síndrome de Evans (anemia y trombocitopenia, ambos de naturaleza autoinmune). **Gráfico 7.**

Entre otras manifestaciones, también se encontraron valvulopatías en 11 pacientes (12,2%), nefropatías en 13 pacientes (14,4%) de los cuales 8 (8,4%) fueron

pacientes con LES que cursaron con nefropatía lúpica detectable. Sólo 1 paciente (1,1%) desarrolló SAF catastrófico y falleció con dicho diagnóstico. **Gráfico 8.**

Entre las manifestaciones neurológicas que se encontraron en estos pacientes, la demencia fue la más frecuente con 5 pacientes (5,6%), seguido por la hemiplejía, neuritis óptica, corea, mioclonias y convulsiones. **Gráfico 9.**

En cuanto a los hallazgos inmunológicos, la presencia de anticoagulante lúpico (AL) fue detectada en 86 pacientes (95,5%), anticardiolipina (aCL) en 28 pacientes (31,1%) y anti beta 2 glicoproteína 1 (antiβ2GP1) sólo en 3 pacientes (3,3%). Otras pruebas inmunológicas positivas resultaron los anticuerpos antinucleares (ANA) en 21 pacientes (23,3%), anti DNA en 8 pacientes (8,9%), y antiSmith en 3 pacientes (3,3%), todos con enfermedades autoinmunes como patologías de fondo en pacientes con diagnóstico de SAFS. **Tabla 4. Gráfico 10,11.**

Es así, que se encontraron 33 pacientes (36,7%) en los cuales se pudo identificar alguna entidad relacionada al SAF a quienes catalogamos como SAF secundario (SAFS). En 57 pacientes (63,3%) no se pudo identificar una etiología, por lo que quedaron como SAF primario (SAFP). De los 33 pacientes con SAFS, el 75,8% de ellos tuvieron el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES), que fue la principal colagenopatía relacionada al SAF en estos pacientes. **Tabla 5. Gráfico 12, 13.**

Las manifestaciones clínicas durante la evolución fueron similares en ambos grupos. Las diferencias se analizarán posteriormente en la discusión. **Tabla 6.**

La edad promedio al inicio de la enfermedad en pacientes con SAFP fue de 42,3 años; mientras que en los pacientes con SAFS fue de 34,7 años. La edad promedio al diagnóstico de la enfermedad en pacientes con SAFP fue de 45,1 años; mientras que en los pacientes con SAFS fue de 35,2 años. En el grupo de pacientes con SAFP hubo un

predominio de pacientes de sexo masculino (1,19 a 1) mientras que en el grupo de pacientes con SAFS hubo un predominio mayor del sexo femenino en una relación de 2,66 a 1). **Gráfico 14, 15.**

No obstante encontrarse casi las mismas manifestaciones en ambos grupos de pacientes SAFP y SAFS, a manera de hallazgo se encontró una predominancia de eventos tromboticos venosos en pacientes con SAFP mientras que eventos tromboticos arteriales predominaban en pacientes con SAFS. Sin embargo, se aprecia una mayor tasa de recurrencia de eventos tromboticos venosos en estos pacientes con SAFS. Estas diferencias se analizaran en la discusión. **Gráficos 16, 17, 18, 19, 20.**

De los factores de riesgo conocidos para la presentación de trombosis, se encontró que estos se encontraban mas relacionados con la aparición de trombosis arteriales, a excepción del uso de anticonceptivos orales los cuales resultaron mas relacionados a la aparición de trombosis venosas. **Tabla 7. Gráficos 21, 22.**

En cuanto al tratamiento del SAF, este se centró principalmente en la prevención y tratamiento de los eventos tromboticos, haciendo uso de medicación antiagregante plaquetaria (Acido Acetilsalicílico 100 mg/d) y anticoagulante tanto oral (Warfarina) como parenteral (Heparina no fraccionada y/o Heparina de bajo peso molecular). Asi, el mayor grupo de pacientes recibió durante su evolución warfarina y heparina (42 pacientes, 46,7%), seguido de pacientes que recibieron en algún momento también antiagregantes (20 pacientes, 22,2%). La corticoterapia fue usada en 14 pacientes (15,6%) en su mayoría pacientes con SAFS. No se usaron procedimientos de aféresis ni esplenectomia en estos pacientes. Tampoco ningún paciente fue tributario de soporte transfusional. **Tabla 8. Gráfico 23.**

En cuanto al pronóstico, este fue favorable en la mayoría de pacientes (63 pacientes, 70% del total), en similares porcentajes tanto en pacientes con SAFP como SAFS. La evolución fue estacionaria (situación referida a la recurrencia de eventos

trombóticos y/u otras morbilidades asociadas al SAF) en 21 pacientes (23,3%) y fue desfavorable o mala (muerte del paciente) en 6 pacientes (6,7%). En estos grupos tampoco hubieron diferencias entre los grupos de SAFP y SAFS. **Tabla 9. Gráfico 24.**

DISCUSION

En este estudio se analizaron la prevalencia y características mas importantes de la presentación clínica e inmunológica de un grupo de pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF). Como se mencionó, se hizo un estudio retrospectivo de corte transversal en un grupo de 90 pacientes con diagnóstico de SAF atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo de la ciudad de Lima.

La edad promedio de nuestro grupo de pacientes diagnosticados con SAF no difiere a la de otros grupos reportados (39,9 años).^(37,38) En nuestro estudio se involucraron pacientes de todas las edades, inclusive pediátricos.

El promedio de edad para los pacientes con SAFS fue menor al de los pacientes con SAFP, probablemente debido a que en algunos casos el diagnóstico de SAF se considera una vez establecido el diagnóstico de la enfermedad de fondo, la mayoría colagenopatias, particularmente LES, que se puede manifestar al inicio de la adultez.

La enfermedad fue mas frecuente en mujeres que en hombres, sólo por un leve margen, lo cual esta de acuerdo con otros informes. (37-39)

La manifestación inicial más frecuente fue la representada por los eventos trombóticos. Sin embargo, tambien se evidenció una alta incidencia de morbilidad obstétrica, explicable porque en nuestro hospital contamos con un completo servicio de Ginecologia y Obstetricia, de referencia a nivel del MINSA, ademas de que algunas pacientes fueron referidas del Instituto Materno Perinatal (ex-Maternidad de Lima, mayor centro de atención materno-infantil del país) para su correspondiente estudio hematológico.

Dentro de los criterios de Sapporo, la manifestación clínica más frecuente fue la trombosis venosa y el criterio inmunológico más común fue la detección de anticoagulante lúpico mediante la técnica del TTPa diluido prolongado, lo cual difiere con algunos estudios. Esto puede ser debido a la mayor experiencia que existe en nuestro laboratorio con esta técnica para detección de autoanticuerpos antifosfolípidos. (43)

Este estudio permite también estimar la prevalencia de la gran variedad de manifestaciones clínicas de los pacientes con SAF, lo cuales ya ha sido revisados en diversos estudios; y también confirmados con nuestros resultados. (37-39)

Dentro de las manifestaciones trombóticas, la trombosis venosa profunda de miembros inferiores resultó la manifestación clínica más frecuente, lo cual concuerda con otros reportes. (12)

Otros eventos oclusivos vasculares fueron detectados en diferentes territorios, como pulmones, cerebro, piel, miembros superiores, en orden de frecuencia e importancia. No se pudo documentar ningún paciente con síndrome de Budd Chiari como manifestación trombótica venosa, ya que es conocido que el SAF es una causa de relativa importancia para este síndrome. (37-39) Una manifestación curiosa y muy poco reportada fue la detección de un caso de priapismo secundario a SAF que se encontró en un paciente, quien tuvo muy buena evolución con el tratamiento anticoagulante instalado.

En cuanto a las manifestaciones obstétricas, la pérdida fetal fue la manifestación encontrada más frecuentemente. Cabe destacar también al alta prevalencia de preeclampsia, antecedente de cesárea de urgencia y prematuridad de los hijos de estas pacientes. Las manifestaciones obstétricas tuvieron alta prevalencia obviamente entre la población femenina con SAF, lo cual concuerda con reportes previos. (44-49)

La manifestación hematológica más frecuente fue la trombocitopenia, que en su mayoría fue leve. Estos resultados son similares a los ya publicados. Sin embargo otro grupo importante cursó con trombocitopenia severa, la mayoría de ellos fueron pacientes con SAFS asociado a LES; sin embargo ningún paciente fue tributario de transfusiones de plaquetas. Se identificó el síndrome de Evans en 3 pacientes, todos ellos con SAFS. Esta alta prevalencia de trombocitopenia autoinmune también concuerda con anteriores reportes. ^(50,51)

Las manifestaciones neurológicas del SAF se debieron principalmente a eventos oclusivos trombóticos, tanto venosos como arteriales. La manifestación clínica más frecuentemente encontrada fue la demencia, debida en teoría a sucesivos pequeños infartos corticales. Otra manifestación importante fue la hemiplejia, que se dio en tres pacientes que presentaron accidentes cerebro vasculares (ictus) isquémico. No se encontró alta frecuencia de manifestaciones como neuritis óptica, corea, mioclonias o convulsiones, como están reportados en otros estudios. ⁽⁵²⁾

La manifestación inmunológica más importante fue la presencia de anticoagulante lúpico, seguido por la detección de anticuerpos anticardiolipina tipo IgG en un título entre 40 y 80 GPL (positivo moderado). Sólo en tres pacientes se detectó la presencia de anticuerpos anti β_2 glicoproteína 1, sin embargo, este marcador es uno de los más estudiados actualmente. ⁽⁵⁴⁻⁴⁷⁾ Estos resultados difieren con otros reportes donde se evidencia una mayor frecuencia de anticuerpos anticardiolipina. Esto se debería a la mayor experiencia en nuestro laboratorio para la detección de anticoagulante lúpico por la técnica del TTPa diluido prolongado, que se repitió en todos los pacientes al menos dos veces para confirmar su positividad. Esta prueba es considerada más sensible pero menos específica que el tiempo del veneno de la víbora de Russell diluido (dRVVVT) que es la otra prueba estándar para la detección de anticoagulante lúpico (AL). Vale la pena destacar también que es posible encontrar cualquiera de estos autoanticuerpos en población sana (1 a 5%), que no requiere tratamiento alguno más si seguimiento. ⁽⁶⁷⁾

Se encontró un grupo importante de pacientes con otros test inmunológicos positivos, donde destacan los anticuerpos antinucleares, todos en pacientes con SAFS asociado a LES. ⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾

La mayoría de los pacientes se incluyó en el grupo de pacientes con SAFP, donde no se pudo identificar una etiología subyacente, mientras que otro grupo menor fue catalogado como SAFS, relacionado con colagenopatías, principalmente LES, cuadros similares al LES y otras enfermedades como Artritis Reumatoide y Esclerosis Sistémica. Estos resultados están de acuerdo a los encontrados en el “Euro-Phospholipid Project”, pero difieren de otros resultados reportados donde se halló mayor prevalencia de SAFS. ^(39,61) Esta diferencia puede deberse a diferentes naturalezas de poblaciones estudiadas, ya que otros estudios se realizaron en pacientes con referencia para servicios especializados en Reumatología.

En diversos estudios se han demostrado diferencias entre los pacientes con SAFP al compararlos con pacientes con SAFS. Es así, que la presencia de alguna enfermedad autoinmune asociada en el SAFS ha sido considerada importante no solo para el diagnóstico sino también en el pronóstico de estos pacientes. ⁽⁶⁰⁾

En este estudio se encontró un incremento en la frecuencia relativa de trombosis venosa, particularmente en miembros inferiores, en pacientes con SAFP respecto a los pacientes con SAFS en quienes se aprecia una mayor frecuencia relativa de eventos tromboticos arteriales y de la microvasculatura, como el livedo reticularis. Sin embargo, se evidenció una mayor recurrencia de eventos tromboticos venosos en estos pacientes con SAFS. No se han encontrado reportes que precisen este tipo de relaciones.

En cuanto a las manifestaciones obstétricas, se encontraron una mayor frecuencia de pérdidas fetales e hijos prematuros en pacientes con SAFS, mientras que fue más frecuente la preeclampsia y el antecedente de cesáreas en pacientes con SAFP. Respecto al síndrome HELLP, este se encontró en 2 pacientes con SAFS y en 1 paciente con

SAFP. lo cual no demuestra un predominio evidente en ningún grupo. Resultados similares han sido reportados. ⁽⁴⁴⁻⁴⁹⁾

En cuanto a las manifestaciones hematológicas, las citopenias autoinmunes fueron mas frecuentes en el grupo con SAFS, tal como se ha demostrado en otros reportes. ^(50,51)

En cuanto a las manifestaciones cardiacas, estas fueron mas frecuentes en el grupo de SAFP, mientras que las nefropatias predominaron en el grupo con SAFS, particularmente la nefropatía lúpica. El único paciente que presentó SAF catastrófico y que falleció con dicho diagnóstico, perteneció al grupo de SAFP. El SAF catastrófico permanece como una entidad afortunadamente de baja prevalencia pero de alta mortalidad. ⁽³²⁻³⁴⁾

En cuanto a las manifestaciones neurológicas, que fueron poco prevalentes, no se evidenciaron diferencias de importancia entre los grupos con SAFP y SAFS. Resultados disímiles se reportan en la bibliografía. ^(29,30,40,52)

Respecto a la asociación del SAF con otros factores de riesgo conocidos para ocurrencia de trombosis, se encontró una mayor asociación de estos (tabaquismo, hipertensión arterial, dislipidemias, diabetes mellitus, uso de anticonceptivos orales) con el desarrollo de trombosis arteriales y venosas. El uso de anticonceptivos orales no resultó tan influyente para el desarrollo de trombosis arteriales pero si lo fue para el desarrollo de trombosis venosas, como se ha reportado. La hipertensión arterial fue el factor de riesgo más importante para el desarrollo de trombosis tanto arteriales como venosas. Esto concuerda con otros reportes. ⁽³¹⁾

No se pudieron establecer relaciones entre los autoanticuerpos encontrados y las manifestaciones clínicas encontradas en nuestros pacientes, lo cual concuerda con la gran disparidad de resultados encontrados al respecto en la literatura. ⁽³⁶⁻⁴¹⁾

En cuanto al tratamiento del SAF, este se centró tanto en el manejo de los fenómenos trombóticos como en la prevención para su ocurrencia. Es así que la principal alternativa terapéutica fue la anticoagulación y antiagregación plaquetaria. Una alternativa terapéutica muy frecuente fue el inicio de anticoagulación con heparina (tanto heparina no fraccionada como heparina de bajo peso molecular) y posteriormente la instauración del tratamiento con warfarina hasta llegar a adecuados rangos de anticoagulación. No hubieron diferencias en el manejo respecto a los grupos de SAFP y SAFS. La corticoterapia como se mencionó anteriormente, se usó principalmente en los pacientes que cursaron con citopenias de origen autoinmune relacionadas a alguna colagenopatía, particularmente el LES. Reportes sobre tratamiento del SAF concuerdan con la anticoagulación como tratamiento base de estos problemas ⁽⁶¹⁻⁶⁶⁾

En cuanto a la evolución de este grupo de pacientes, esta fue en su mayoría favorable, un porcentaje menor de 25% cursó con evolución estacionaria y finalmente 6 pacientes (6,7%) fallecieron, 4 de ellos pertenecían al grupo de SAFP. No se apreciaron diferencias entre los grupos de SAFP y SAFS. Al respecto los estudios previos resultan no concluyentes. ⁽³⁰⁻³³⁾

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El Síndrome Antifosfolípido (SAF) es una enfermedad de alta prevalencia en la población estudiada, que se manifiesta principalmente en pacientes adultos de mediana edad, con un ligero predominio en el sexo femenino.

El Síndrome Antifosfolípido (SAF) se diagnostica con la ayuda de los criterios modificados de Sapporo, y la manifestación de mayor importancia es el desarrollo de episodios trombóticos, mayormente trombosis venosa profunda de miembros inferiores.

En nuestro hospital, el criterio inmunológico de mayor importancia para el diagnóstico de Síndrome Antifosfolípido (SAF) fue la detección de anticoagulante lúpico por el método de TTPa diluido prolongado.

El Síndrome Antifosfolípido (SAF) puede presentarse con un amplio espectro de manifestaciones clínicas y comprometer cualquier órgano del cuerpo humano.

El Síndrome Antifosfolípido Secundario (SAFS) o asociado con otras enfermedades autoinmunes puede crear subgrupos de la enfermedad. Se encontraron algunas diferencias clínicas pero no pronósticas entre SAFS y Síndrome Antifosfolípido Primario (SAFP). Se requieren estudios con mayores poblaciones para confirmar y/o determinar la significancia de estas diferencias.

El tratamiento del Síndrome Antifosfolípido (SAF) se centró principalmente en el uso de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios. En la mayoría de pacientes la evolución fue favorable.

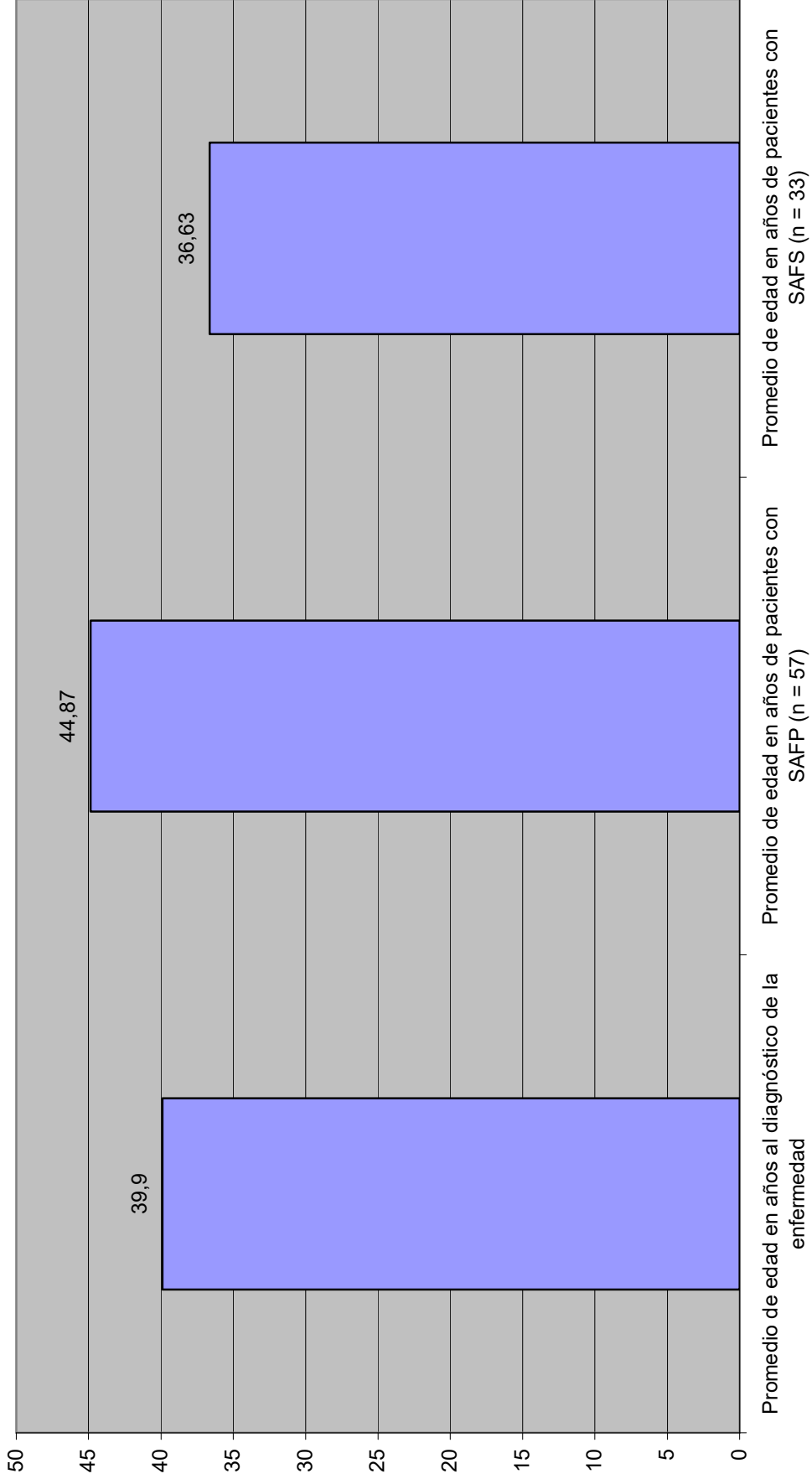
Se recomienda la investigación de autoanticuerpos antifosfolípidos en pacientes con trombosis recurrente sin etiología conocida, mujeres con antecedentes de abortos y/o pérdidas fetales a repetición, y en pacientes con enfermedades autoinmunes, particularmente lupus eritematoso sistémico (LES).

Se requieren mayores estudios para precisar el perfil clínico y epidemiológico de esta entidad en la población peruana.

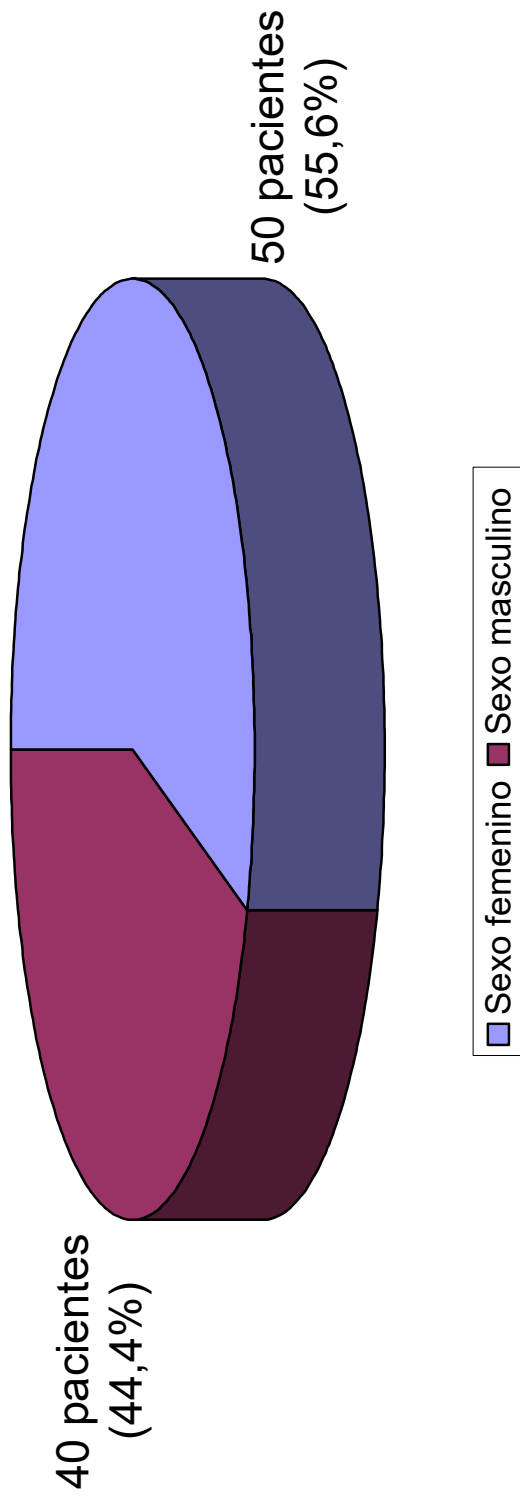
TABLAS Y GRAFICOS

Tabla 1. Características clínicas al inicio de la enfermedad en 90 pacientes con síndrome antifosfolípido.		
Promedio de edad en años al diagnóstico de la enfermedad	39,9	
Promedio de edad en años de pacientes con SAFP (n = 57)	44,87	
Promedio de edad en años de pacientes con SAFS (n = 33)	36,63	
	N	%
Sexo femenino	50	55,6
Sexo masculino	40	44,4
Manifestación inicial evento trombótico	64	71,1
Manifestación inicial evento obstétrico	22	24,4
Manifestación inicial no vascular no obstétrico	4	4,4

GRAFICO NRO 1. PROMEDIO DE EDAD EN 90 PACIENTES CON SAF



**GRAFICO NRO 2. DISTRIBUCION DEL SEXO EN 90 PACIENTES
CON SAF**



**GRAFICO NRO 3. TIPO DE MANIFESTACION INICIAL EN 90
PACIENTES CON SAF**

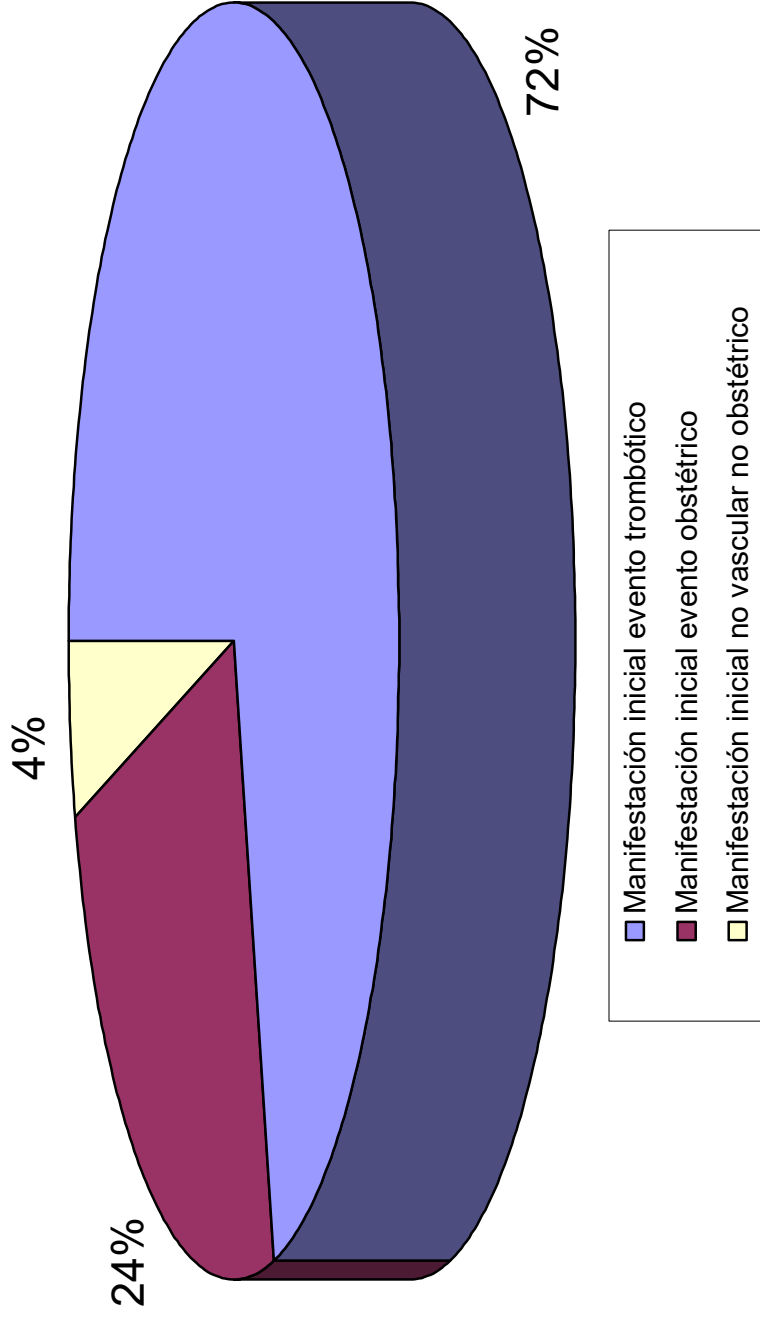


Tabla 2. Criterios de Sapporo en 90 pacientes con Síndrome Antifosfolípido		
Criterio	N	%
Evento trombótico venoso	58	64,4
Evento trombótico arterial	20	22,2
Evento arterial y venoso	14	15,6
Morbilidad gestacional	32	35,6
Anticoagulante lúpico	86	95,6
Anticuerpos anticardiolipina	28	31,1
Anti beta 2 glicoproteina 1	3	3,3

GRAFICO NRO 4. FRECUENCIA DE CRITERIOS DE SAPPORO AL DIAGNOSTICO EN 90 PACIENTES CON SAF

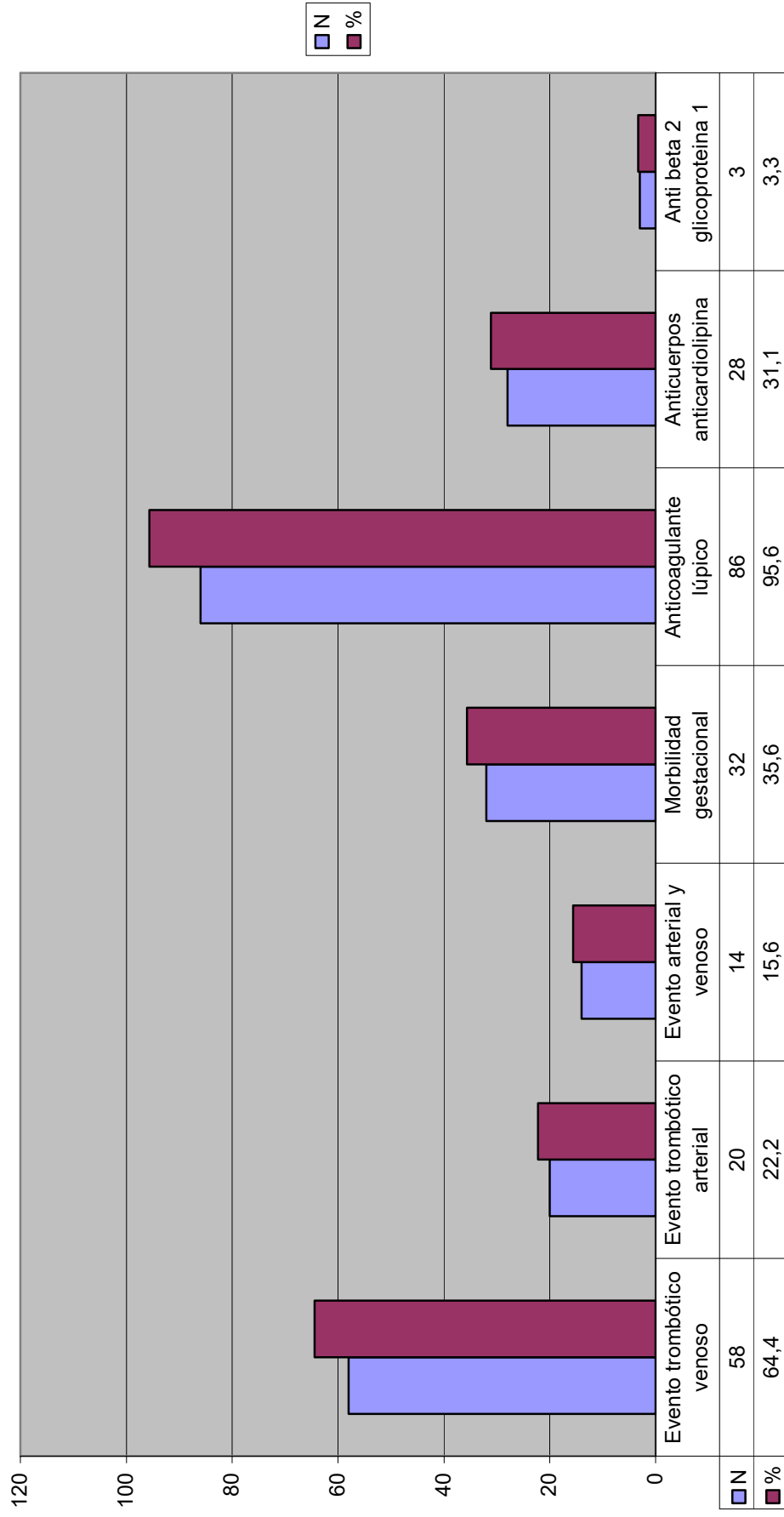


Tabla 3. Características clínicas durante la evolución de la enfermedad en 90 pacientes con síndrome antifosfolípido.

Características	N	%
Trombosis y morbilidad no obstétrica		
Trombosis venosa	61	67,8
Trombosis venosa miembros inferiores	52	57,8
Tromboembolismo pulmonar *	5	5,6
Trombosis venosa en otro sitio	3	3,3
Priapismo	1	1,1
Trombosis arterial	10	11,1
Trombosis arterial miembros inferiores	4	4,4
Evento cerebro vascular isquémico	4	4,4
Cardiomiopatía isquémica	2	2,2
Livedo reticularis	8	8,9
Evento microvascular	2	2,2
Recurrencia de trombosis en lecho arterial	4	4,4
Recurrencia de trombosis en lecho venoso	32	35,6
Morbilidad gestacional y obstétrica		
Pérdida fetal	22	24,4
Preeclampsia	13	14,4
Cesárea	10	11,1
Prematurez	9	10
Bajo peso al nacer	4	4,4
Síndrome Hellp	3	3,3
Manifestaciones hematológicas		
Trombocitopenia	27	30
Trombocitopenia leve (100000-150000)	12	13,3
Trombocitopenia moderada (50000-100000)	5	5,6
Trombocitopenia severa (<50000)	10	11,1
Anemia hemolítica autoinmune	6	6,7
Síndrome de Evans	3	3,3
Manifestaciones cardíacas, renales o SAF catastrófico		
Valvulopatía	11	12,2
Nefropatía	13	14,4
Nefropatía lúpica	8	8,4
Síndrome antifosfolípido catastrófico	1	1,1
Manifestaciones neurológicas		
Demencia	5	5,6
Hemiplejía	3	3,3
Neuritis óptica	2	2,2
Corea	1	1,1
Mioclonias	1	1,1
Convulsiones	1	1,1

* Se considera al tromboembolismo pulmonar (TEP) como consecuencia directa de una trombosis venosa previa

GRAFICO NRO 5. TROMBOSIS Y MORBILIDAD NO OBSTETRICA DURANTE LA EVOLUCION EN 90 PACIENTES CON SAF

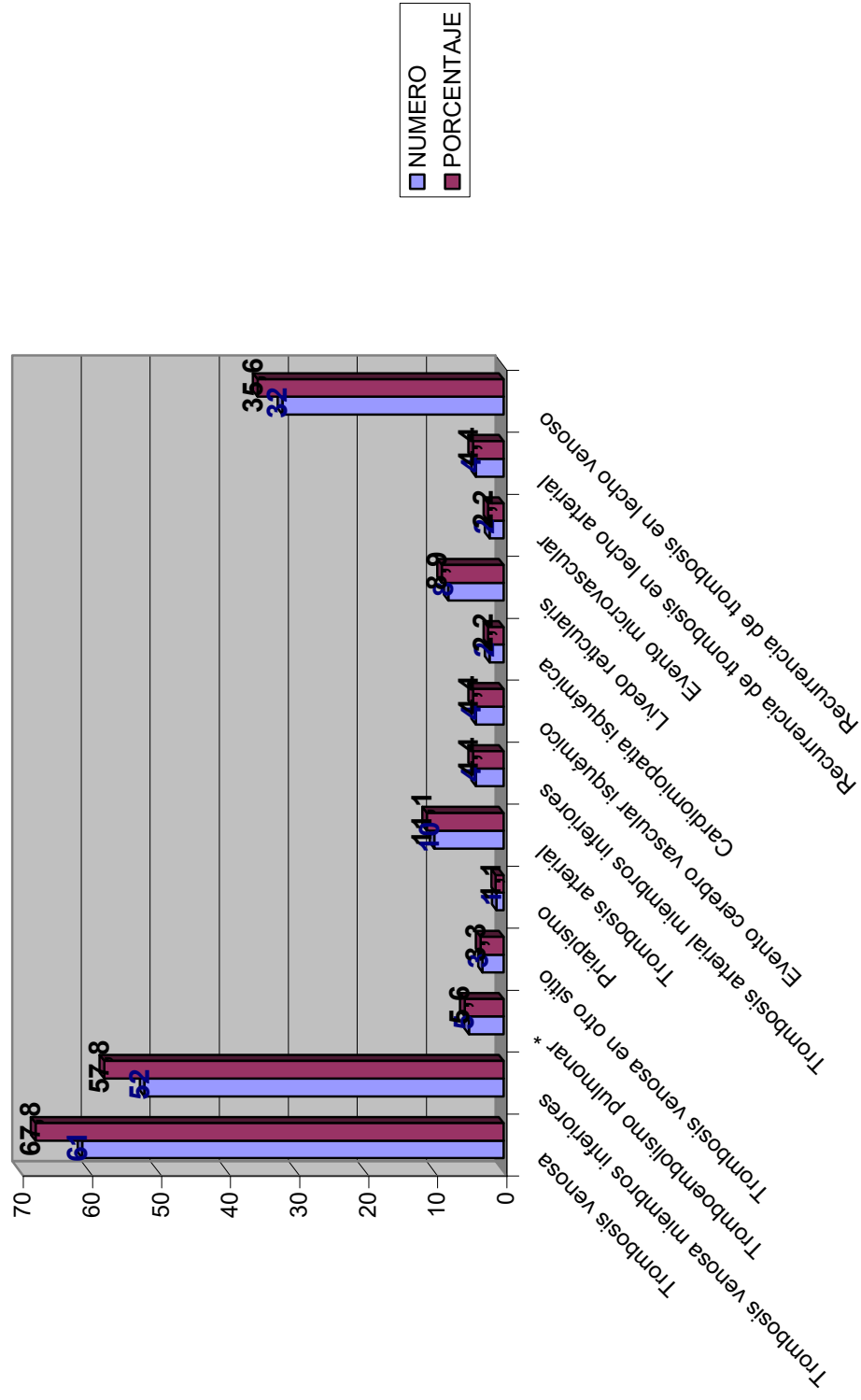


GRAFICO NRO 6. MORBILIDAD GESTACIONAL Y OBSTETRICA DURANTE LA EVOLUCION EN 90 PACIENTES CON SAF

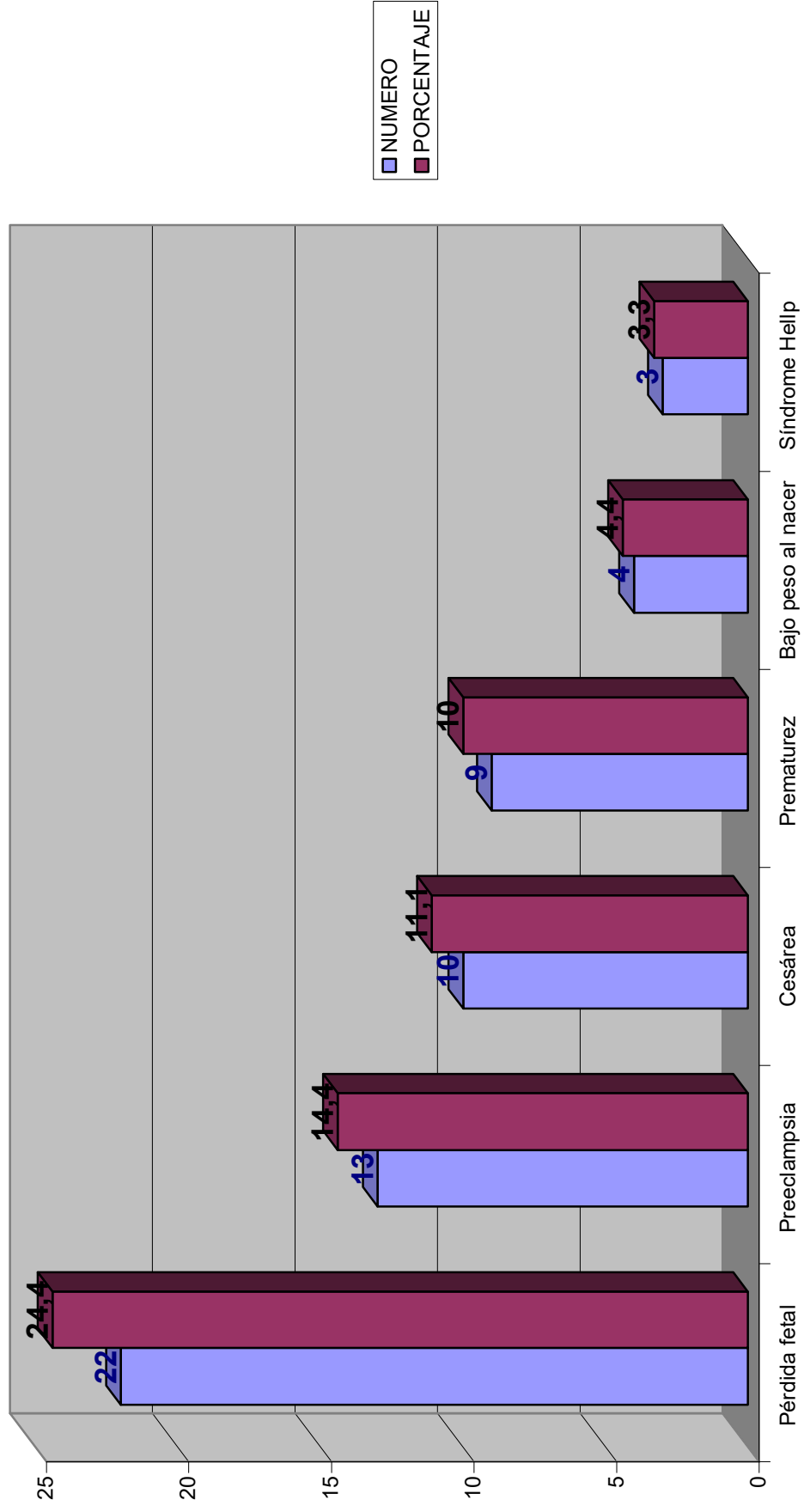


GRAFICO NRO 7. MANIFESTACIONES HEMATOLOGICAS DURANTE LA EVOLUCION EN 90 PACIENTES CON SAF

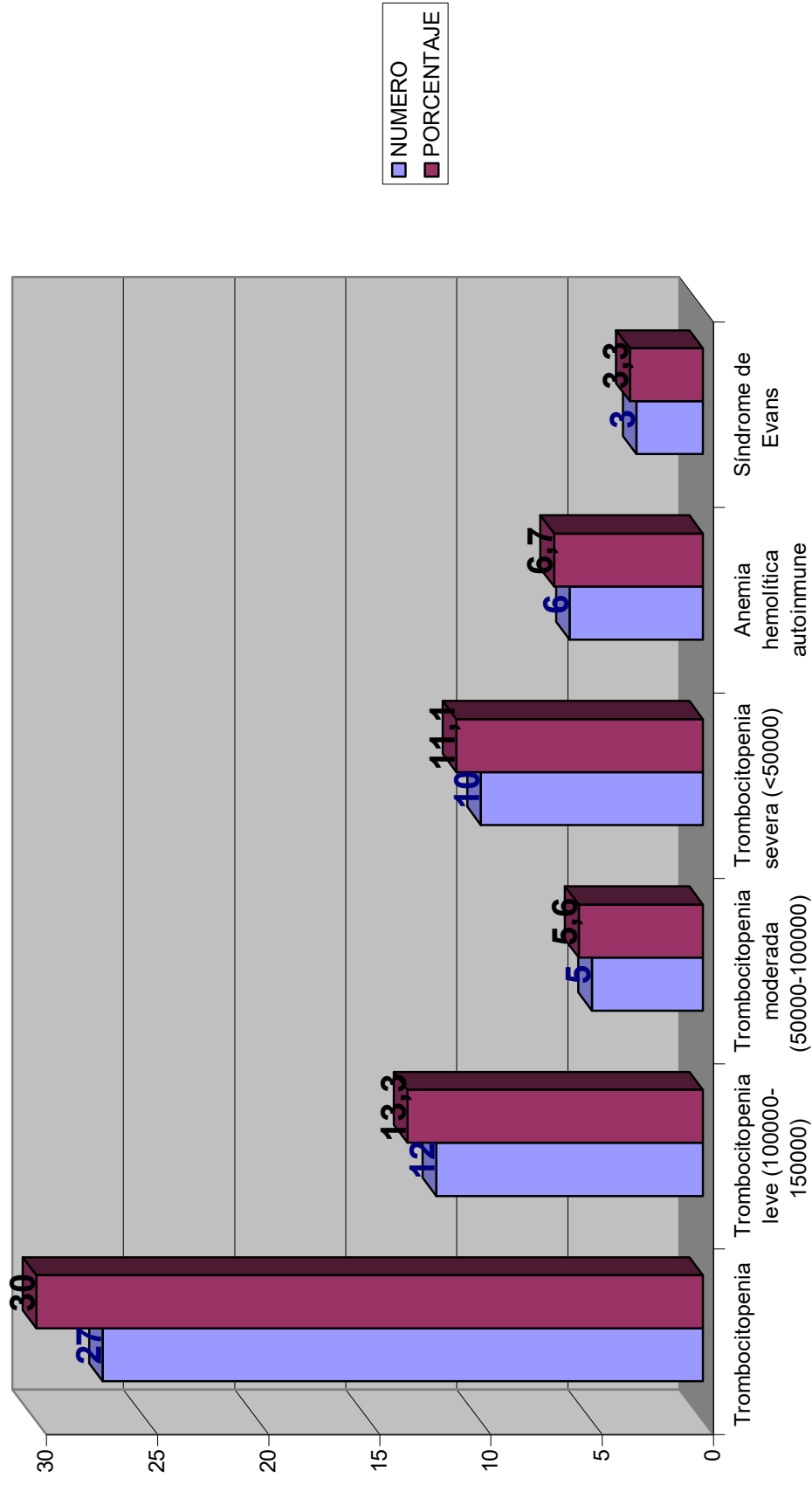


GRAFICO NRO 8. MANIFESTACIONES CARDIACAS, RENALES O SAF CATASTROFICO DURANTE LA EVOLUCION EN 90 PACIENTES CON SAF

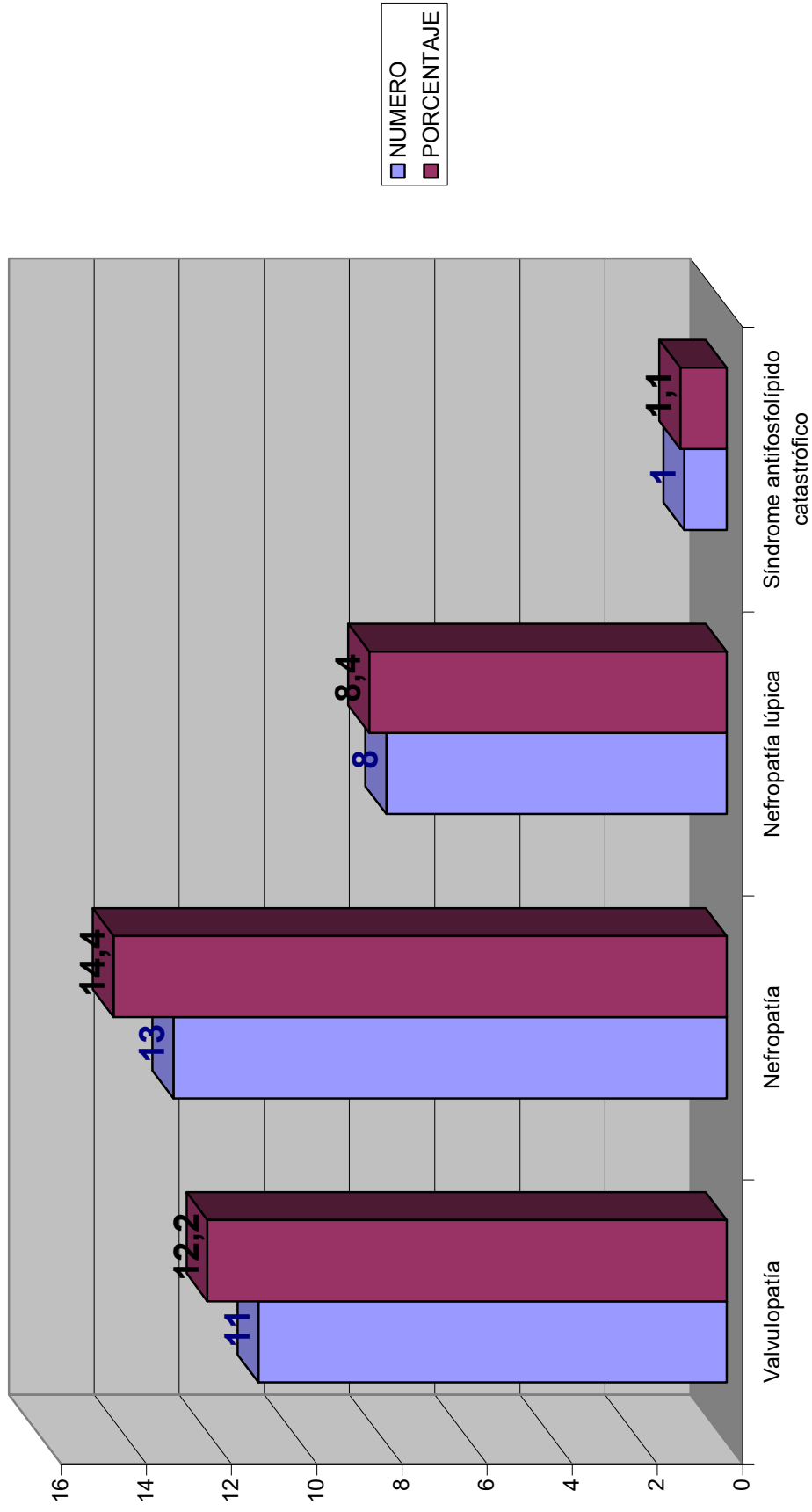


GRAFICO NRO 9. MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS DURANTE LA EVOLUCION EN 90 PACIENTES CON SAF

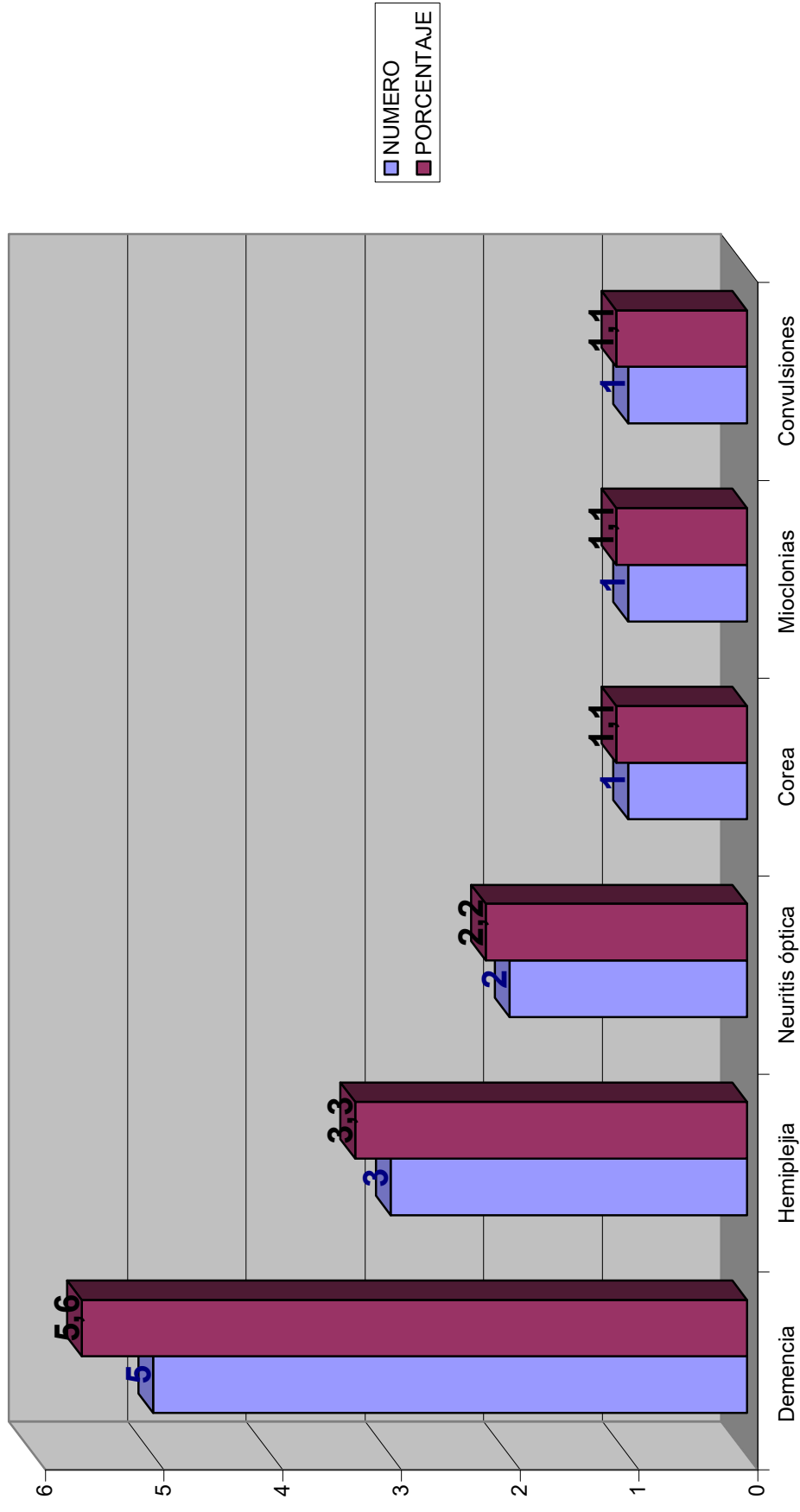


Tabla 4. Hallazgos inmunológicos en pacientes con síndrome antifosfolípido.		
Parámetro	N	%
Anticardiolipina Ig G	28	31,1
Anticardiolipina Ig G (40-80 GPL)	20	22,2
Anticardiolipina Ig G (> 80 GPL)	8	8,9
Anticoagulante lúpico (TPT alargado)	86	95,5
Anti B2GP1 IgG	3	3,3
Otros test inmunológicos		
ANA	21	23,3
Anti DNA	8	8,9
Anti Smith	3	3,33

GRAFICO NRO 10. ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS EN 90 PACIENTES CON SAF

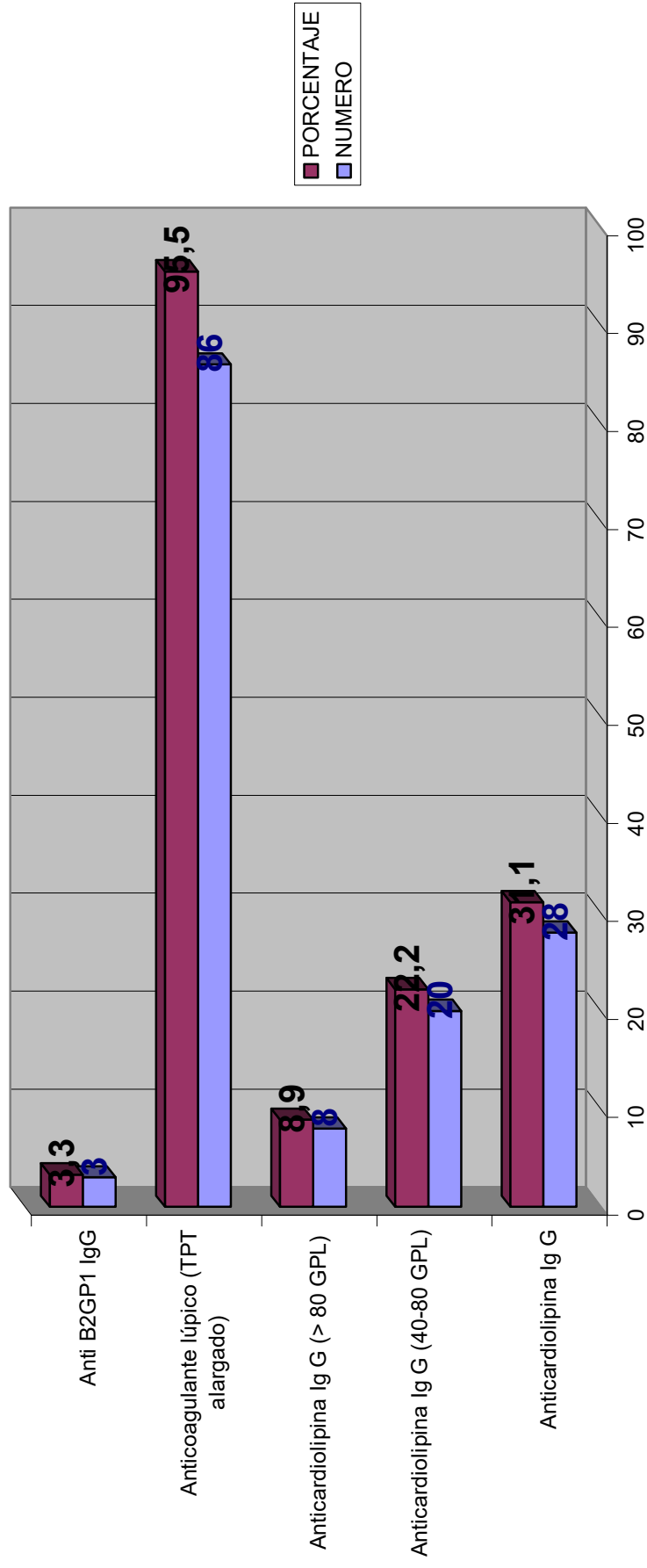


GRAFICO NRO 11. OTROS TEST INMUNOLOGICOS EN 90 PACIENTES CON SAF

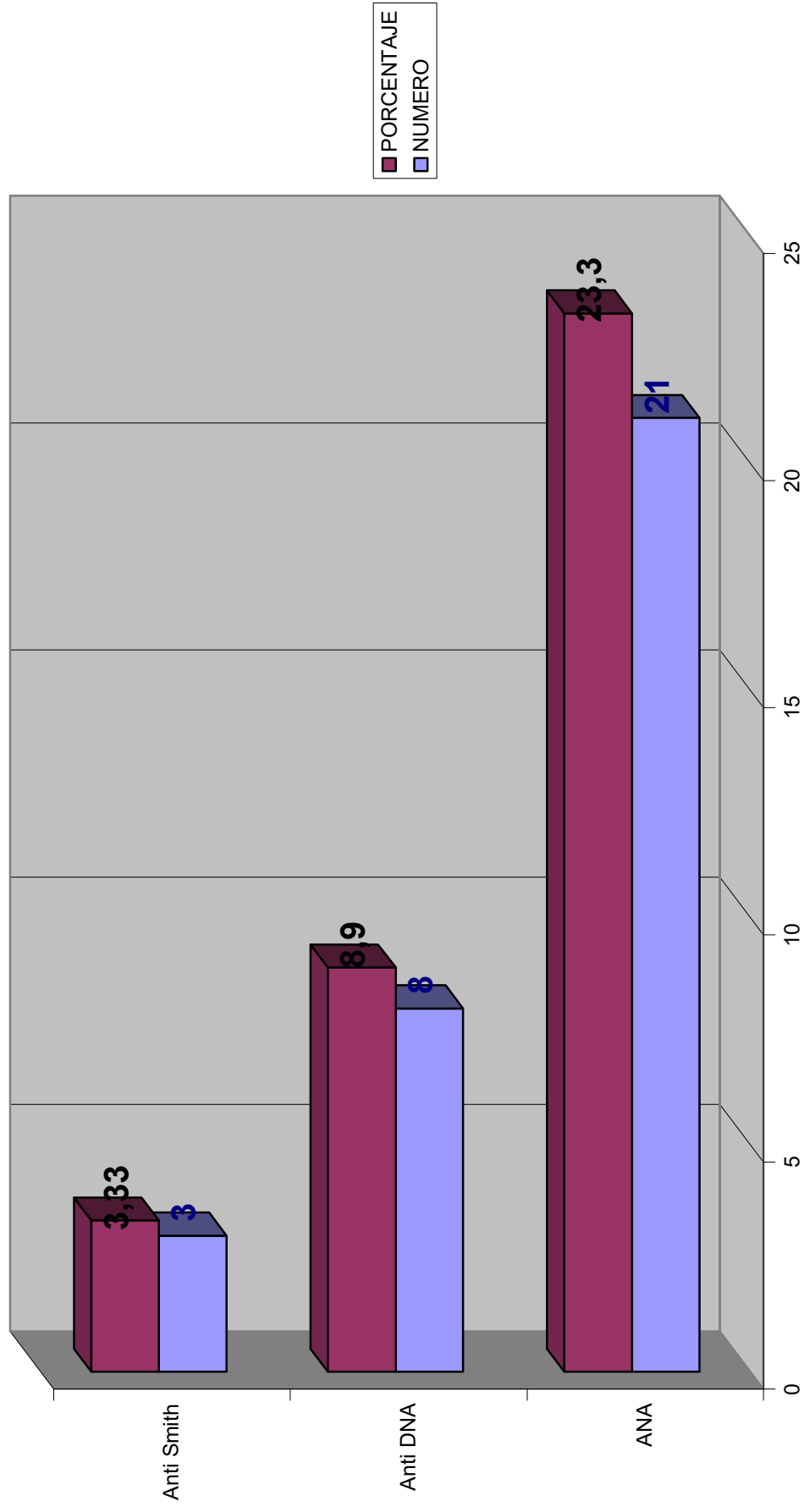


Tabla 5. Clasificación de pacientes con síndrome antifosfolípido de acuerdo a la enfermedad subyacente.		
Características	N	%
Síndrome antifosfolípido secundario	33	36,7
Síndrome antifosfolípido primario	57	63,3
Distribución de los pacientes con síndrome antifosfolípido secundario (n = 33)		
LES	25	75,8
LES Like	4	12,1
Otras enfermedades tejido conectivo	4	12,1

**GRAFICO NRO 12. CLASIFICACION DEL SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO EN
90 PACIENTES CON SAF**

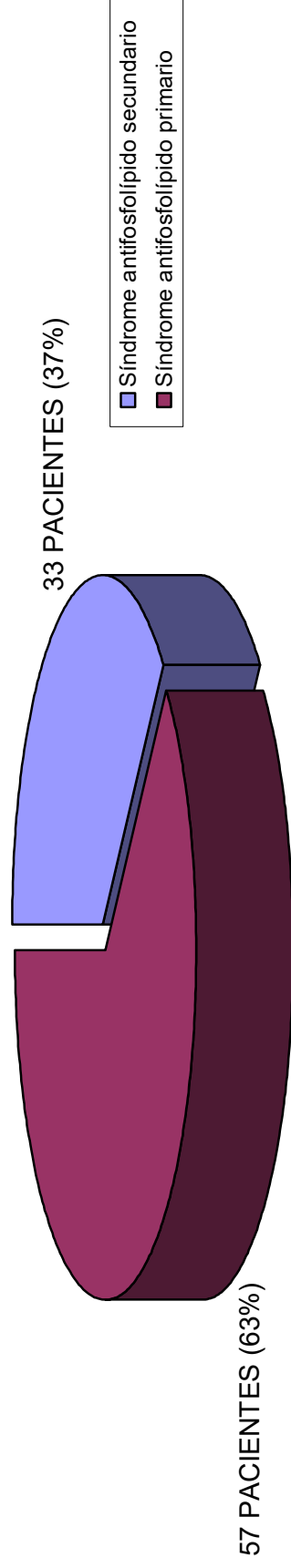


GRAFICO NRO 13. ENFERMEDADES SUBYACENTES EN 33 PACIENTES CON SAF SECUNDARIO

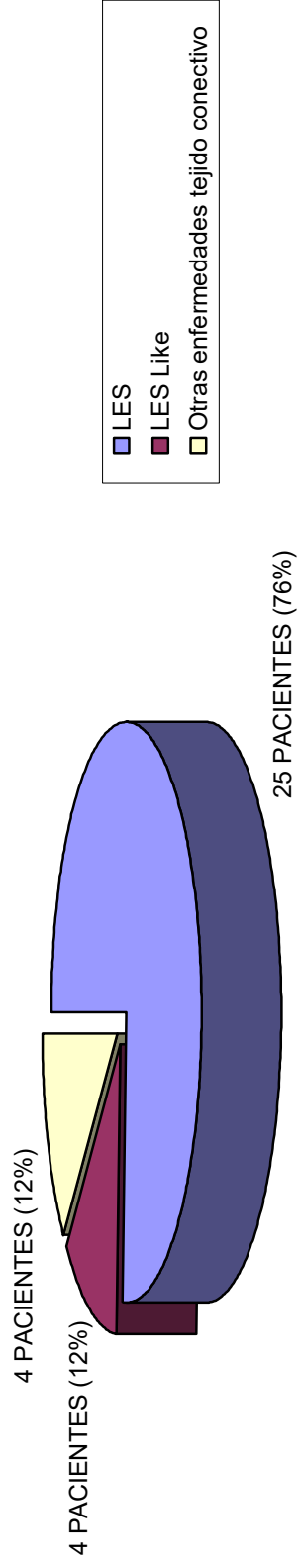


Tabla 6. Comparación de características clínicas en pacientes con síndrome antifosfolípido primario (SAFP) y secundario (SAFS).			
Características		SAFP (n=57)	SAFS (n=33)
Edad de pacientes al inicio de enfermedad (promedio)		42,3	34,7
Edad al diagnóstico de la enfermedad (promedio)		45,1	35,2
Sexo femenino		26	24
Sexo masculino		31	9
	N (%)	N (%)	N (%)
Trombosis y morbilidad no obstétrica			
Trombosis venosa		45 (80)	16 (48,5)
Trombosis venosa miembros inferiores		39 (68,4)	13 (39,4)
Tromboembolismo pulmonar *		4 (7)	1 (3)
Trombosis venosa en otro sitio		2 (3,5)	1 (3)
Priapismo		1 (1,8)	0
Trombosis arterial		4 (7)	6 (18,2)
Trombosis arterial miembros inferiores		2 (3,5)	2 (6,1)
Evento cerebro vascular isquémico		4 (7)	0
Cardiomiopatía isquémica		2 (3,5)	0
Livedo reticularis		2 (3,5)	6 (18,2)
Evento microvascular		2 (3,5)	0
Recurrencia de trombosis en lecho arterial		3 (5,3)	1 (3)
Recurrencia de trombosis en lecho venoso		8 (14)	24 (72,7)
Morbilidad gestacional y obstétrica			
Pérdida fetal		7 (12,3)	15 (45,5)
Preeclampsia		10 (17,5)	3 (9,1)
Cesárea		8 (14)	2 (6,1)
Prematurez		4 (7)	5 (15,2)
Bajo peso al nacer		3 (5,3)	1 (3)
Síndrome Hellp		1 (1,8)	2 (6,1)
Manifestaciones hematológicas			
Trombocitopenia		6 (10,5)	21 (63,6)
Anemia hemolítica autoinmune		1 (1,8)	5 (15,1)
Síndrome de Evans		0	3 (9,1)
Manifestaciones cardíacas, renales o SAF catastrófico			
Valvulopatía		10 (17,5)	1 (3)
Nefropatía		5 (8,8)	8 (24,2)
Síndrome antifosfolípido catastrófico		1 (1,8)	0
Manifestaciones neurológicas			
Demencia		4 (7)	1 (3)
Hemiplejía		2 (3,5)	1 (3)
Neuritis óptica		1 (1,8)	1 (3)
Corea		1 (1,8)	0
Mioclonias		1 (1,8)	0
Convulsiones		1 (1,8)	0

* Se considera al tromboembolismo pulmonar (TEP) como consecuencia directa de una trombosis venosa previa

GRAFICO NRO 14. EDADES DE PACIENTES Y CLASIFICACION DE SAF EN 90 PACIENTES CON SAF EN

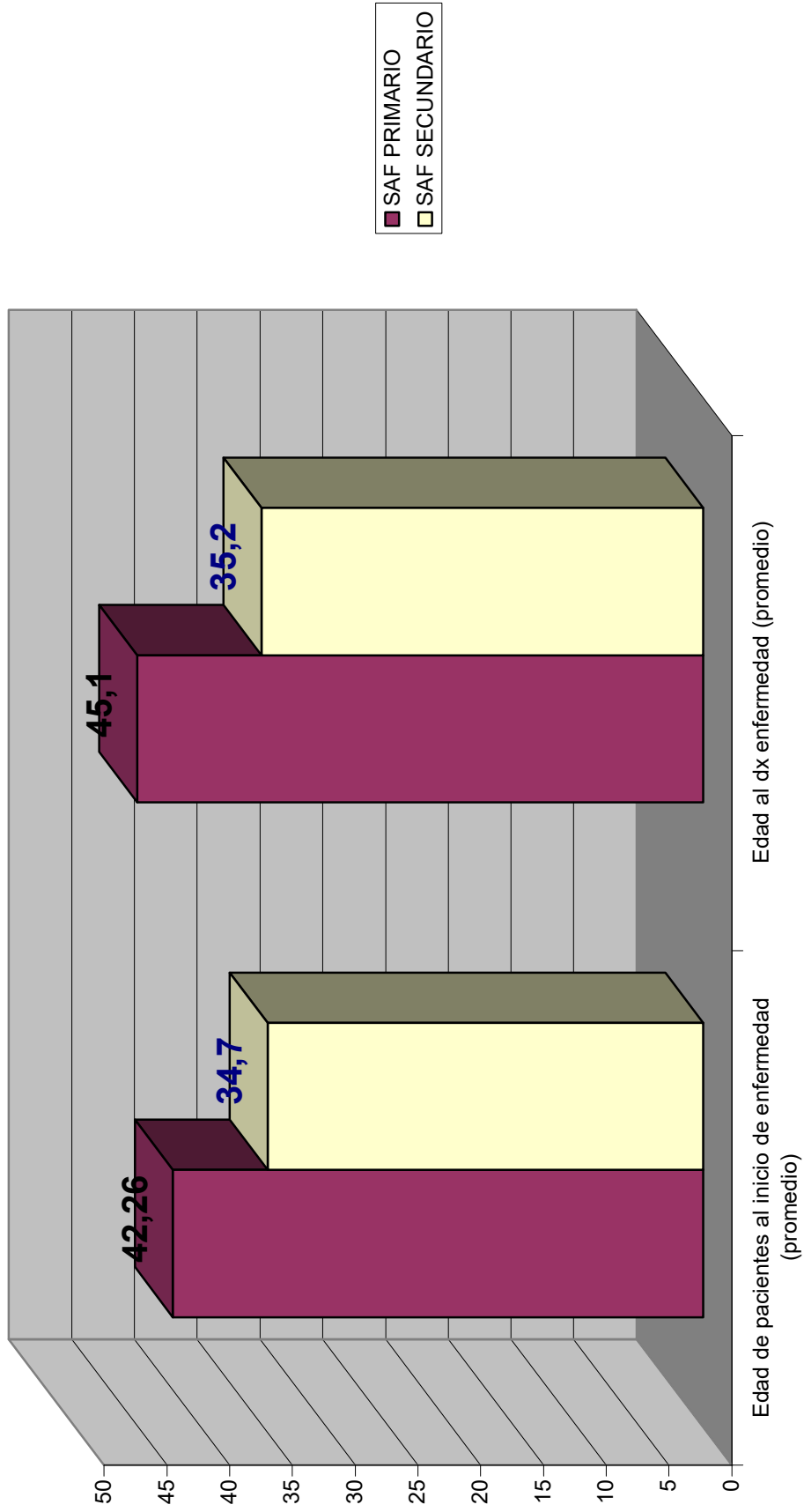


GRAFICO 15. SEXO DE PACIENTES Y CLASIFICACION DE SAF EN 90 PACIENTES CON SAF

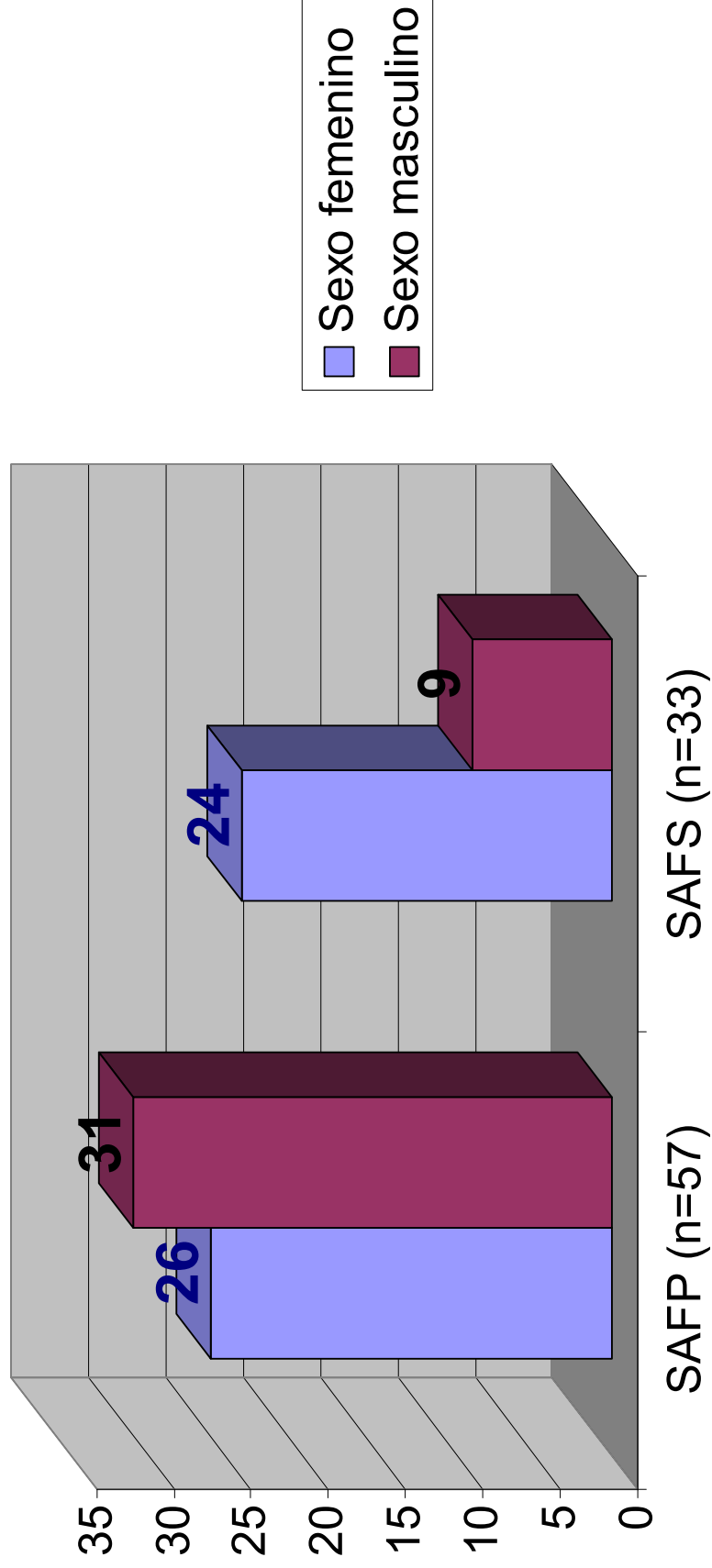


GRAFICO NRO 16. PACIENTES CON TROMBOSIS Y MORBILIDAD NO OBSTETRICA RESPECTO A CLASIFICACION DE SAF EN 90 PACIENTES CON SAF

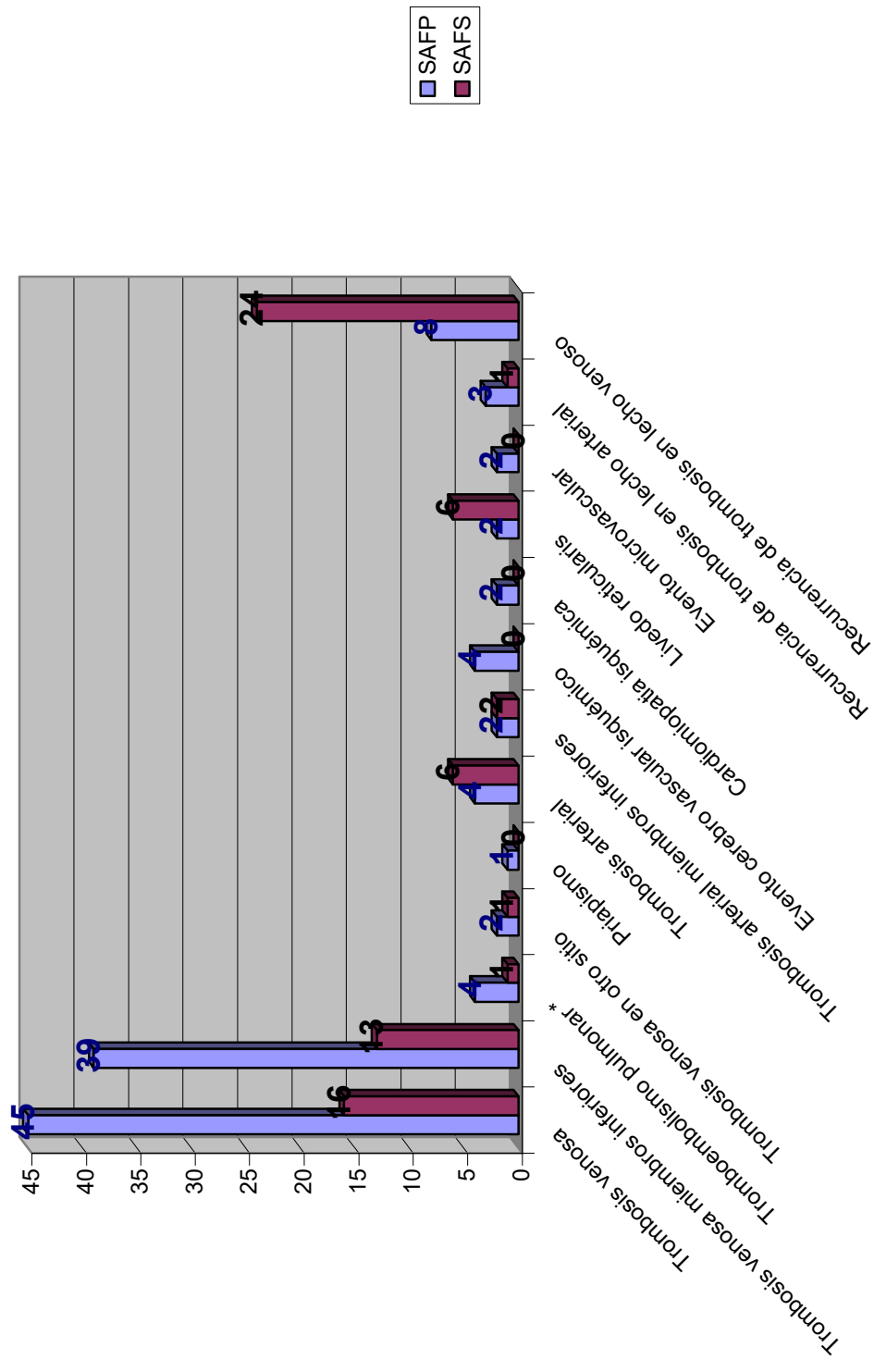


GRAFICO NRO 17. PACIENTES CON MORBILIDAD GESTACIONAL Y OBSTETRICA RESPECTO A CLASIFICACION DE SAF EN 90 PACIENTES CON SAF

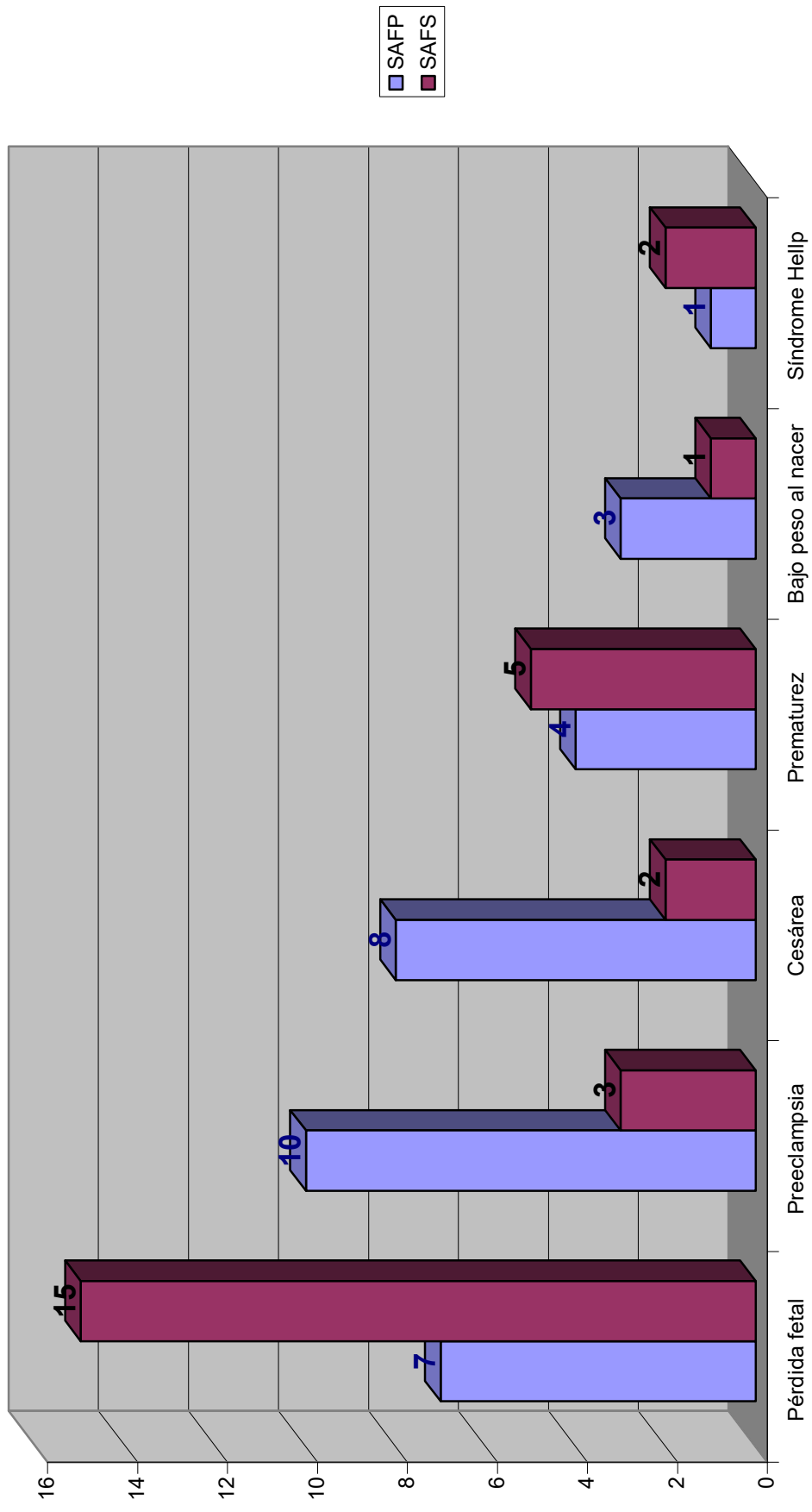


GRAFICO NRO 18. PACIENTES CON MANIFESTACIONES HEMATOLOGICAS RESPECTO A CLASIFICACION DE SAF EN 90 PACIENTES CON SAF

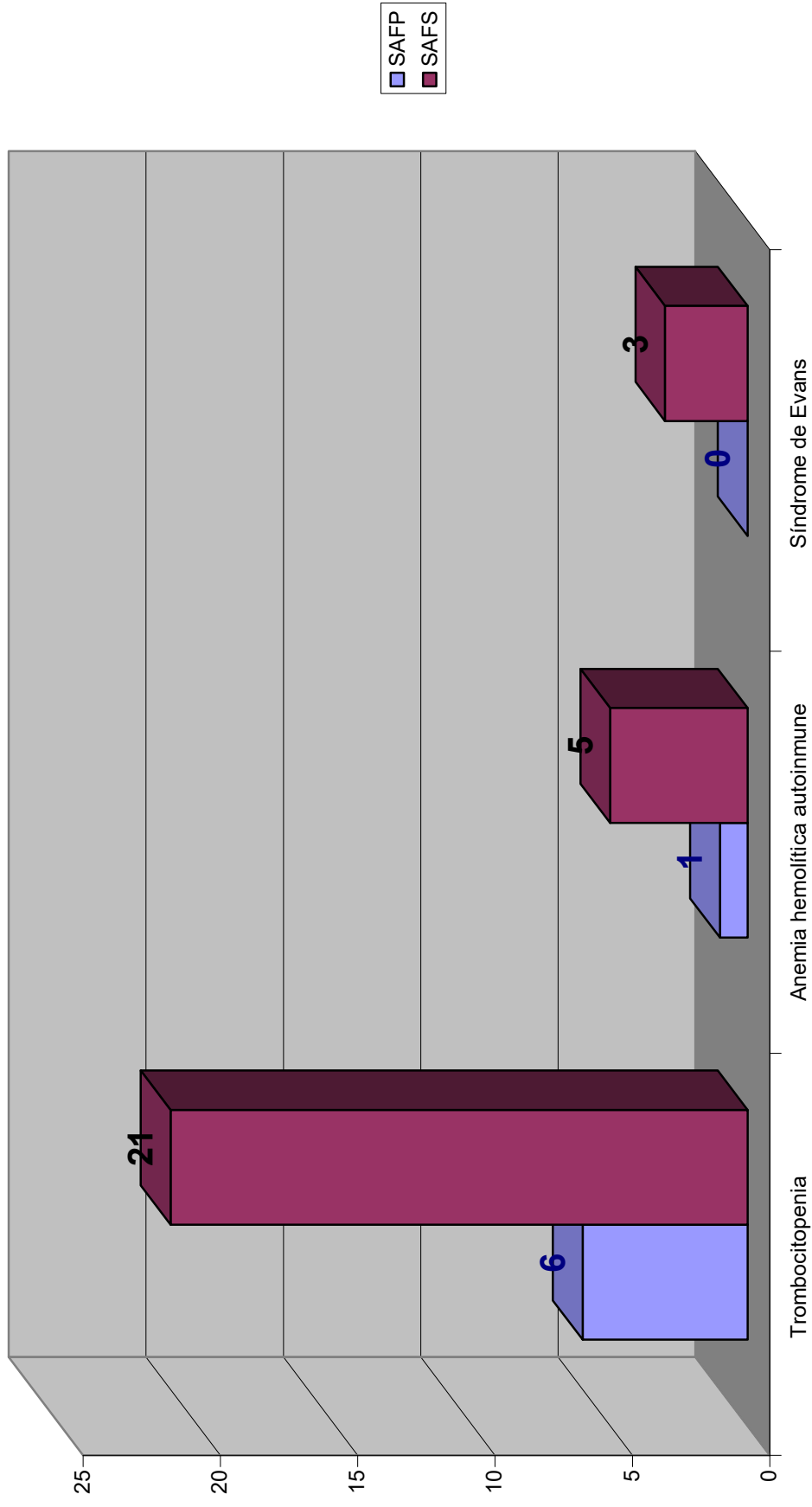


GRAFICO NRO 19. PACIENTES CON MANIFESTACIONES CARDIACAS, RENALES O SAF CATASTROFICO RESPECTO A CLASIFICACION DE SAF EN 90 PACIENTES CON SAF

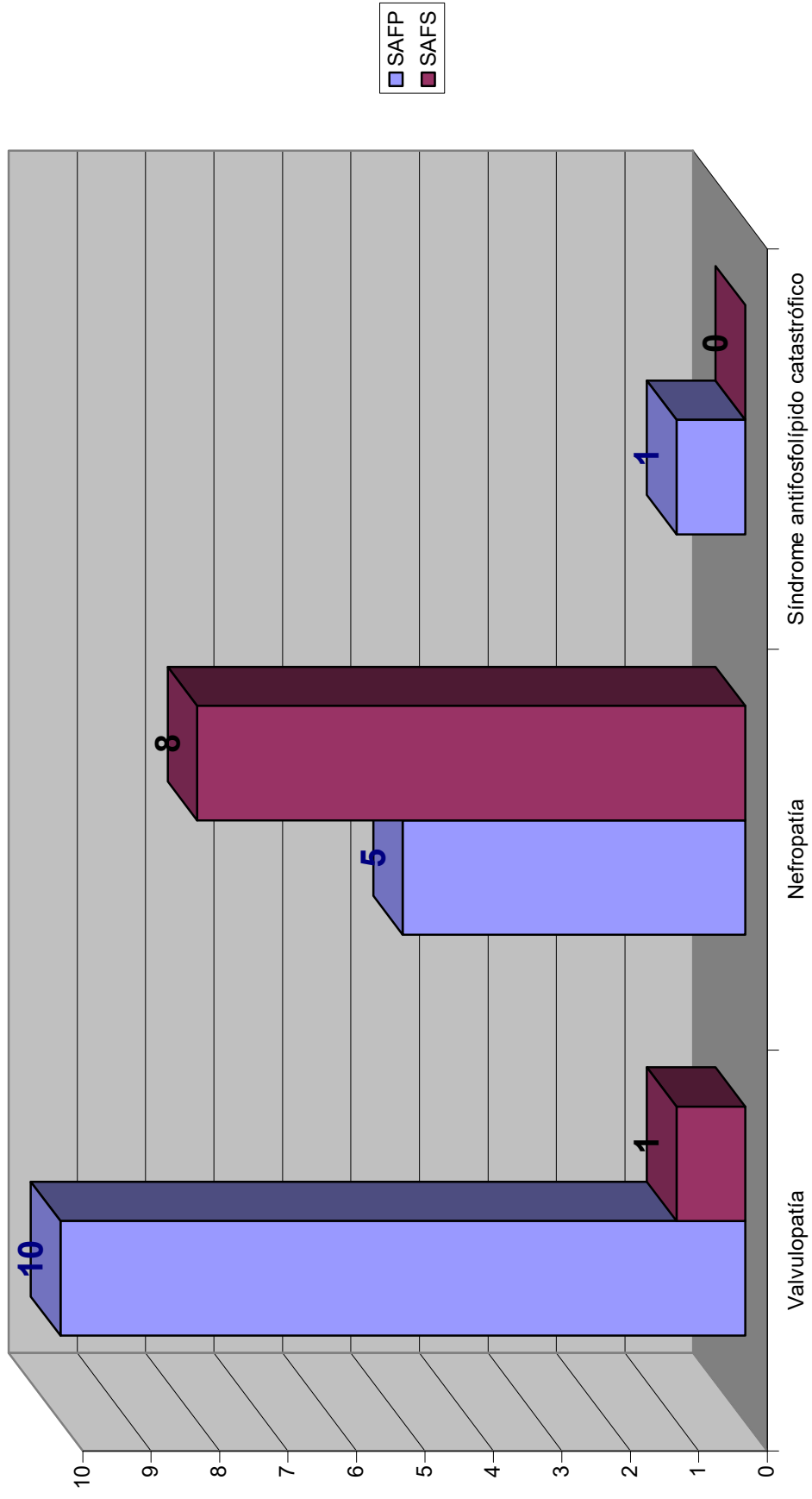


GRAFICO NRO 20. PACIENTES CON MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS RESPECTO A CLASIFICACION DE SAF EN 90 PACIENTES CON SAF

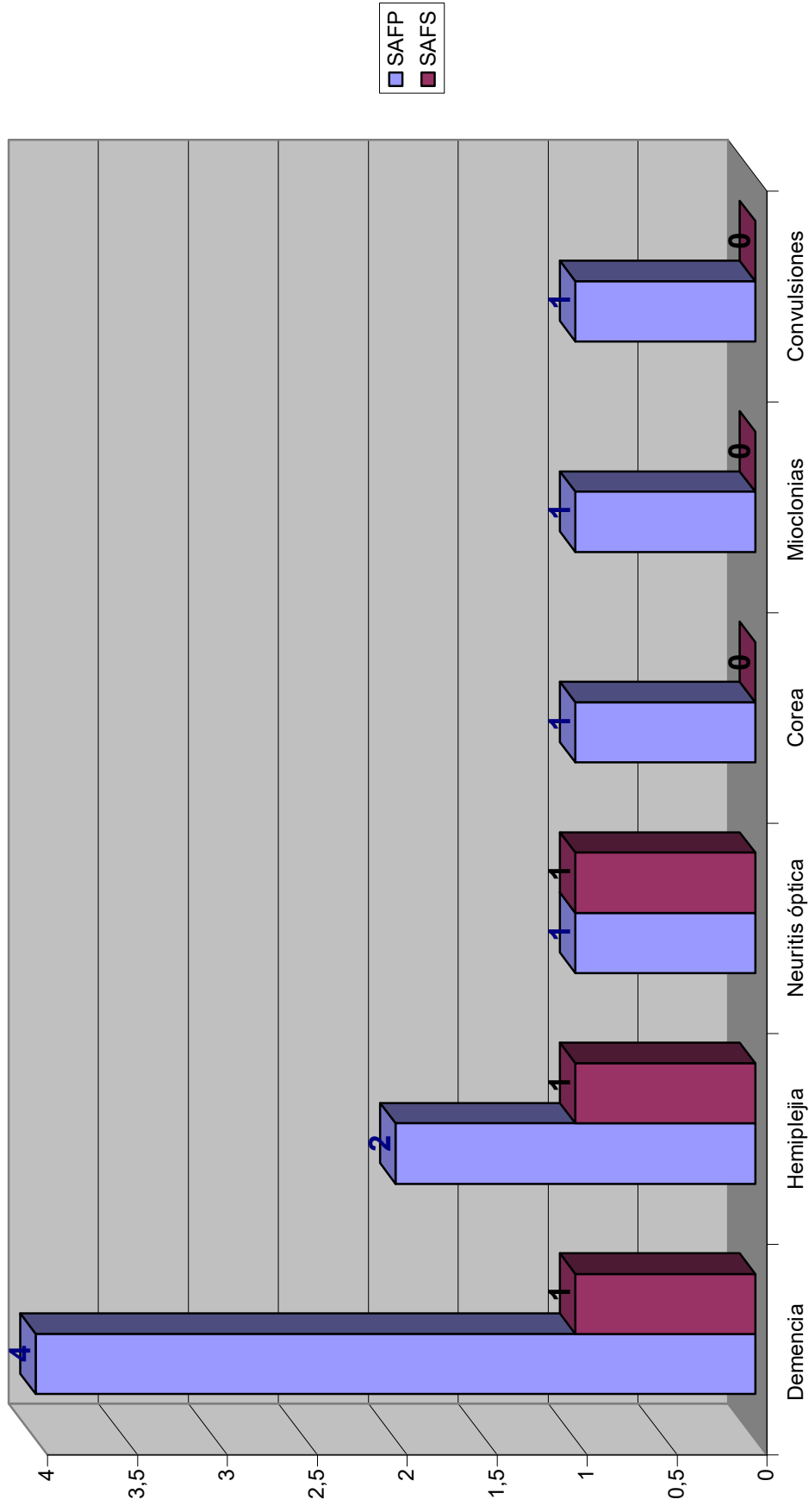


Tabla 7. Asociación entre varios factores de riesgo y ocurrencia de eventos trombóticos en 90 pacientes con síndrome antifosfolípido.

Variable	N	%
<i>Factores de riesgo y evento arterial (n=20)</i>		
Tabaquismo y evento arterial	7	35
Hipertensión arterial y evento arterial	13	65
Dislipidemia y evento arterial	10	50
Diabetes Mellitus y evento arterial	9	45
Anticonceptivos orales y evento arterial	1	5
<i>Factores de riesgo y evento venoso o TEP (n=58)</i>		
Tabaquismo y evento venoso	6	10,34
Hipertensión arterial y evento venoso	19	32,76
Dislipidemia y evento venoso	10	17,24
Diabetes Mellitus y evento venoso	11	18,97
Anticonceptivos orales y evento venoso	6	10,34

GRAFICO NRO 21. ASOCIACION ENTRE FACTORES DE RIESGO Y EVENTOS TROMBOTICOS ARTERIALES EN 20 PACIENTES CON SAF Y TROMBOSIS ARTERIAL

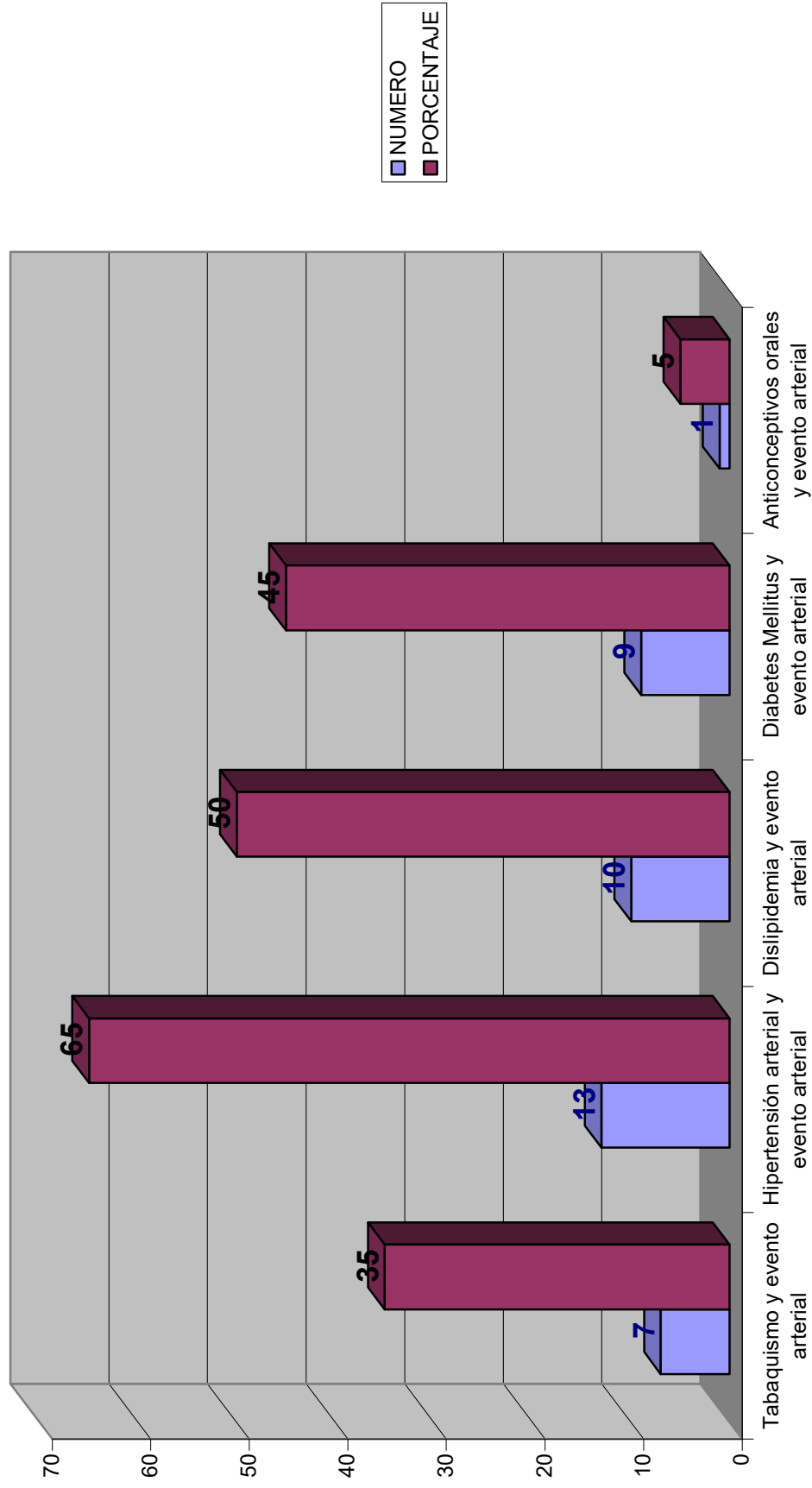


GRAFICO NRO 22. ASOCIACION ENTRE FACTORES DE RIESGO Y EVENTOS TROMBOTICOS VENOSOS Y/O TEP EN 58 PACIENTES CON SAF Y TROMBOSIS VENOSA Y/O TEP

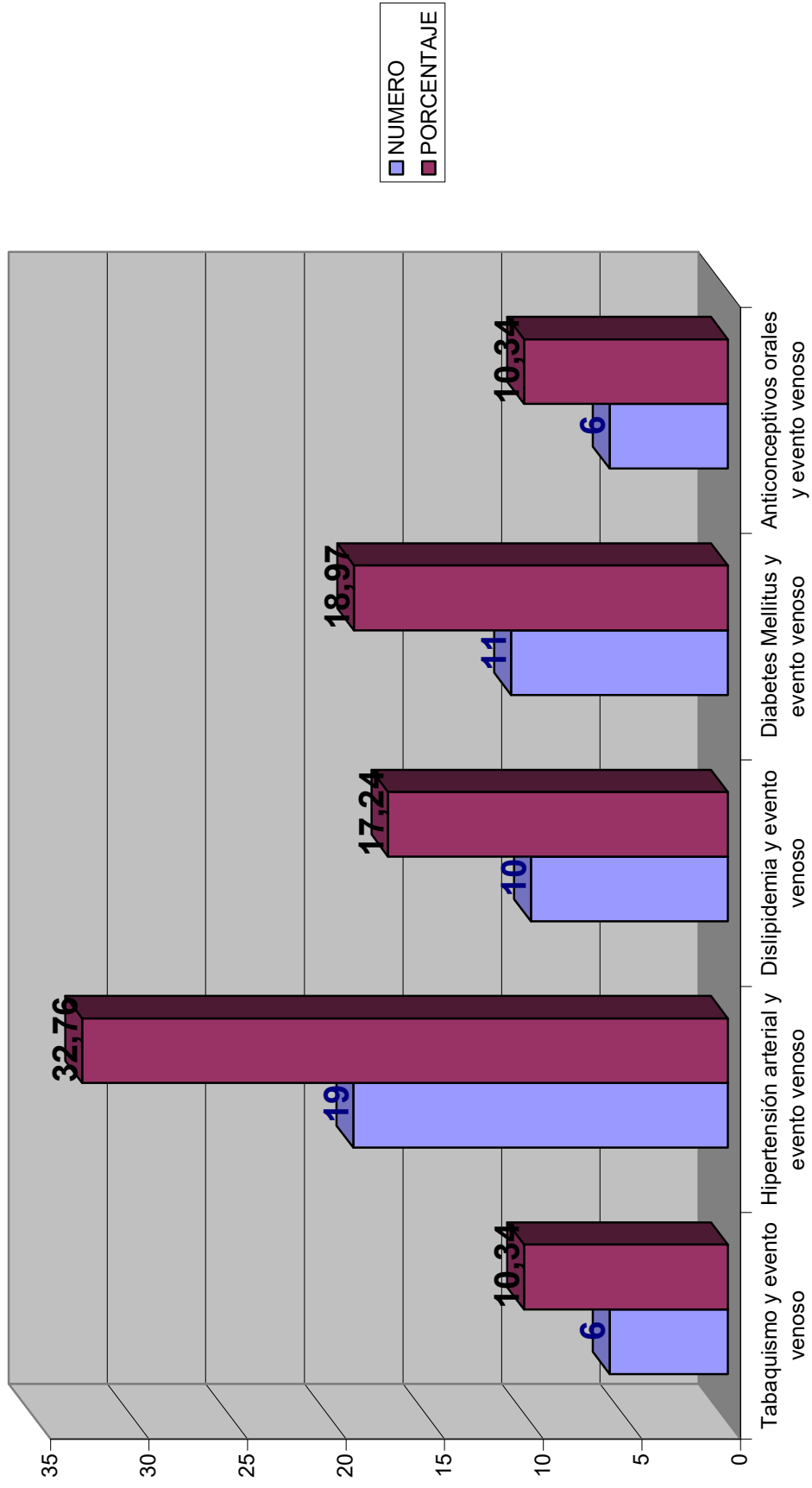


Tabla 8. Características del tratamiento en 90 pacientes con síndrome antifosfolípido.		
Características	N	%
<i>Antiagregantes y/o anticoagulantes</i>		
Aspirina	2	2,2
Warfarina	13	14,4
Heparina	5	5,6
Aspirina + Warfarina	8	8,9
Aspirina + Heparina	0	0
Warfarina + Heparina	42	46,7
Aspirina + Warfarina + Heparina	20	22,2
<i>Otros tratamientos</i>		
Corticoides	14	15,6
Aferesis	0	0
Esplenectomía	0	0

GRAFICO NRO 23. TRATAMIENTO RECIBIDO A LO LARGO DE LA EVOLUCION EN 90 PACIENTES CON SAF

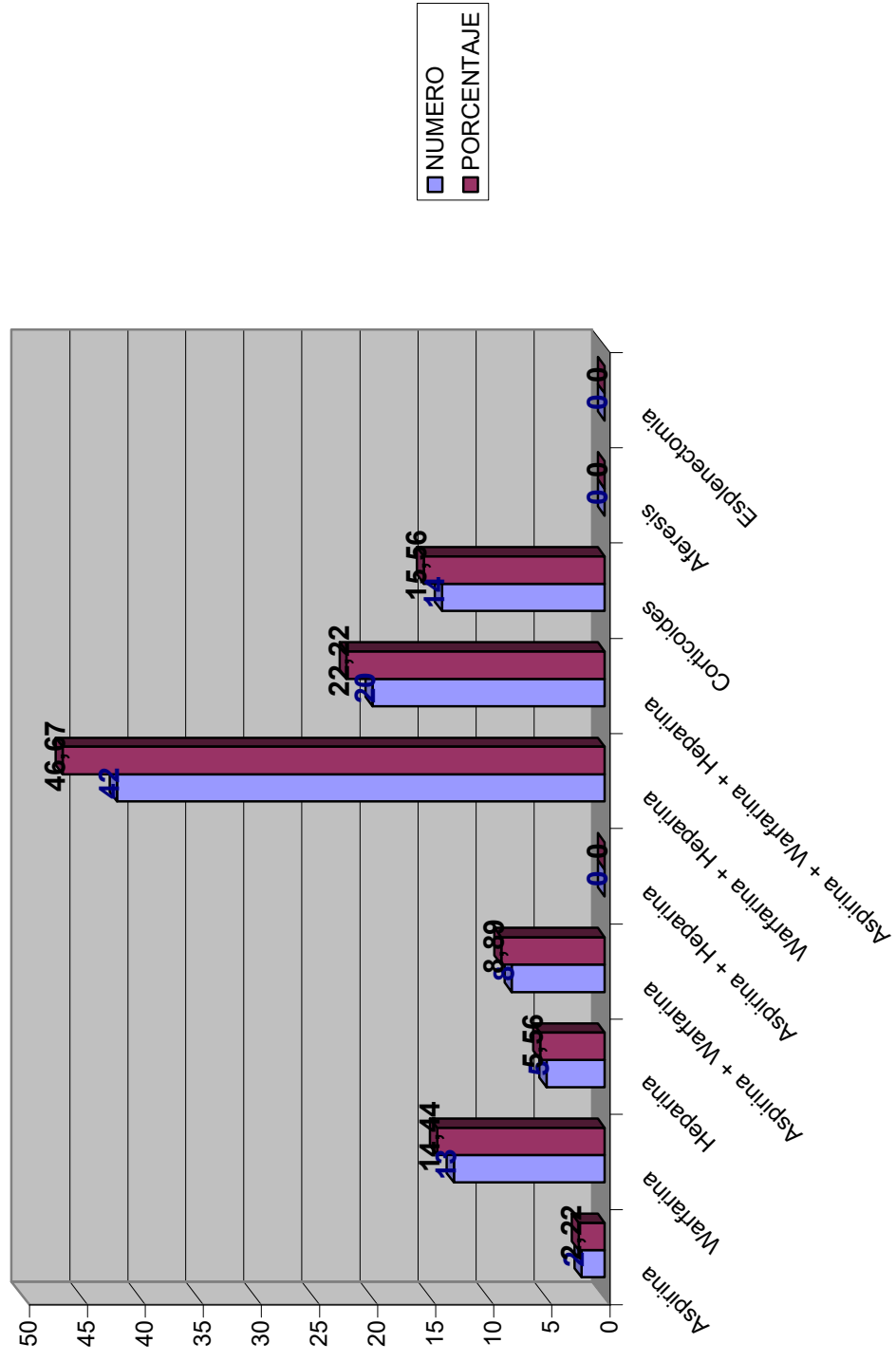
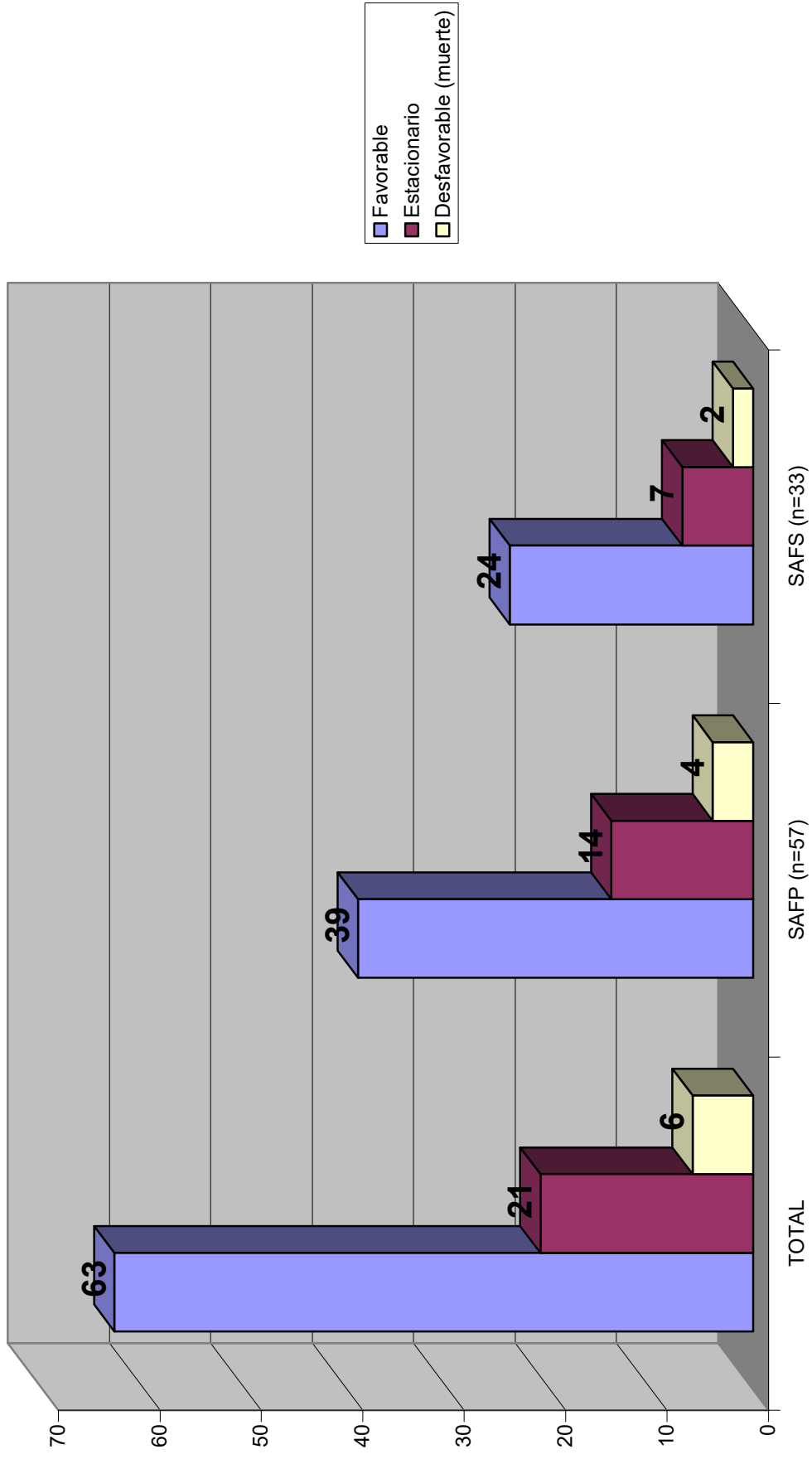


Tabla 9. Evolución en 90 pacientes con síndrome antifosfolípido			
Evolución	TOTAL	SAFP (n=57)	SAFS (n=33)
	N (%)	N (%)	N (%)
Favorable	63 (70)	39 (68,4)	24 (72,2)
Estacionario	21 (23,3)	14 (24,6)	7 (21,2)
Desfavorable (muerte)	6 (6,7)	4 (7)	2 (6,1)

GRAFICO NRO 24. EVOLUCION EN 90 PACIENTES CON SAF



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Lockshin MD. Antiphospholipid antibody syndrome. *Rheuma Dis Clin North Am* 1994; 20: 45-60.
2. Vijaya Mohan Rao y col. Mechanism and Effects of the Binding of Lupus Anticoagulant IgG and Prothrombin to Surface Phospholipid. *Blood* 1996;88(11):4173-4182
3. Hwee-Ming Cheng. Apoptotic Antigens, β -Glycoprotein I, and Antiphospholipid Autoantibodies. Correspondence. *Blood* 1996;88(11):4396-4399
4. Iuliano Luigi y col. Enhanced Lipid Peroxidation in Patients Positive for Antiphospholipid Antibodies. *Blood* 1997;90(10):3931-3935
5. Rand Jacob H. y col. Antiphospholipid Antibodies Accelerate Plasma Coagulation by Inhibiting Annexin-V Binding to Phospholipids: A "Lupus Procoagulant" Phenomenon. *Blood* 1998;92(5):1652-1660
6. Field Susan L. y col. Lupus Anticoagulants Form Immune Complexes With Prothrombin and Phospholipid That Can Augment Thrombin Production in Flow. *Blood* 1999;94(10):3421-3431
7. Pratico Domenico y col. Ongoing Prothrombotic State in Patients With Antiphospholipid Antibodies: A Role for Increased Lipid Peroxidation. *Blood* 1999;93(10):3401-3407
8. Pengo V. y col. Procoagulant Effect of Anti- β 2-Glycoprotein I Antibodies With Lupus Anticoagulant Activity. *Blood* 1999;94(11):3814-3819
9. Arai Takahide y col. Autoreactive CD41 T-cell clones to β 2-glycoprotein I in patients with antiphospholipid syndrome: preferential recognition of the major phospholipid-binding site. *Blood* 2001;98(6)
10. Lieby Patricia y col. The clonal analysis of anticardiolipin antibodies in a single patient with primary antiphospholipid syndrome reveals an extreme antibody heterogeneity. *Blood* 2001;97(12)
11. Yoshida Kazue y col. Restricted T-cell receptor β -chain usage by T cells autoreactive to β 2-glycoprotein I in patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2002;99(7)
12. Galli Monica, Luciani Davide, Bertolini Guido, Barbui Tiziano . Anti- β 2-glycoprotein I, antiprothrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2003;102(8)
13. Galli Monica y col. Antiphospholipid Syndrome: Clinical and Diagnostic Utility of Laboratory Tests. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2005;31(1)

14. Pierangeli S.S. y col. Clinical laboratory testing for the antiphospholipid syndrome. *Clinica Chimica Acta* 2005;357:17-33
15. Groot PG, Derksen. Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2005;3:1854-1860.
16. Shoenfeld Y. y col. Infectious origin of the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006;65:2-6
17. De Groota Philip G., Derksenb Ronald H.M.W. The antiphospholipid syndrome: clinical characteristics, laboratory features and pathogenesis. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2005;18:205-210
18. Raschi Elena y col. Role of the MyD88 transduction signaling pathway in endothelial activation by antiphospholipid antibodies. *Blood* 2003;101:3495-3500.
19. Jankowski Milosz y col. Thrombogenicity of β 2-glycoprotein I-dependent antiphospholipid antibodies in a photochemically induced thrombosis model in the hamster. *Blood*. 2003;101:157-162
20. Cugno Massimo y col. Antibodies to tissue-type plasminogen activator (tPA) in patients with antiphospholipid syndrome: evidence of interaction between the antibodies and the catalytic domain of tPA in 2 patients. *Blood* 2004;103:2121-2126
21. Pierangeli Silvia S. Antiphospholipid antibodies: a mosaic of pathogenic effects?. *Blood* 2004;104(9)
22. Rand Jacob H. y col. Detection of antibody-mediated reduction of annexinA5 anticoagulant activity in plasmas of patients with the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2004;104:2783-2790
23. Lieby Patricia y col. Pathogenic antiphospholipid antibody: an antigen-selected needle in a haystack. *Blood* 2004;104:1711-1715
24. Marai I. y col. The systemic nature of the antiphospholipid syndrome. *Scand J Rheumatol* 2004;33:365-372
25. Cervera R., Asherson R.A. Antiphospholipid syndrome associated with infections: clinical and microbiological characteristics. *Immunobiology* 2005;210:735-741
26. Miesbach W. y col. Predictive role of hs-C-reactive protein in patients with antiphospholipid syndrome. *Immunobiology* 2005;210:755-760
27. Wong Richard C.W. y col. Development of Consensus Guidelines for Anticardiolipin and Lupus Anticoagulant Testing. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2005;31(1)

28. Miyakis S. y col. Consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
29. Asherson RA, Kamastha MA, Ordi-Ros J. The “primary” antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)* 1989; 68: 366-372.
30. Asherson RA, Cervera R. “Primary”, secondary and other variants of the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1994; 3: 293 -298.
31. Hughes GRV. The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet* 1993; 342: 341-344.
32. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 508-512.
33. Castro Pablo y col. Catastrophic antiphospholipid syndrome and acute heart failure. Report of one case. *Rev Méd Chile* 2003;131:1037-1041
34. Asherson R.A. Multiorgan failure and antiphospholipid antibodies: the catastrophic antiphospholipid (Asherson’s) syndrome. *Immunobiology* 2005;210:727-733
35. Alarcón-Segovia D. Delezé M, Oria CV, Sánchez-Guerrero J, Gomez-Pacheco L, CabiedesJ, et al. Antiphospholipid antibodies syndrome in systemic lupus erythematosus: a prospective análisis of 500 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 1989; 68: 353-365.
36. Galli Monica, Barbui Tiziano. Antiprothrombin Antibodies: Detection and Clinical Significance in the Antiphospholipid Syndrome. *Blood* 1999;93(7):2149-2157
37. Sammaritano Lisa R. Antiphospholipid Syndrome: Review. *Southern Medical Journal* 2005;98(6)
38. Erkan Doruk, Lockshin Michael D. Antiphospholipid syndrome. *Current Opinion in Rheumatology* 2006;18:242-248
39. Vargas Grajales y col. Síndrome antifosfolípido: morbilidad y evolución de una cohorte de pacientes del hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín-Colombia. *Revista Colombiana de Reumatología* 2006;13(2):109-119
40. Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Font, Cervera R, Lopez-Soto A, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European multicenter study of 131 patients. *Am J Med* 1994; 96: 3-9.

41. Cervera R, Jean Charles P, Font J, Khamastha M, Shoenfeld Y, Camps M, et al. Antiphospholipid syndrome. Clinical and Immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 4: 1019-1027.
42. Soltesz P, Veres K, Lakos G, Muszbeck L, Szegedi G. Evaluation of clinical and Laboratory features of antiphospholipid syndrome: a retrospective study of 637 patients. *Lupus* 2003; 12: 302-307.
43. Galli Monica, Luciani Davide, Bertolini Guido, Barbui Tiziano. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003;102:1827-1832
44. Der Parsehian Susana. Síndrome antifosfolípido en Obstetricia y Ginecología. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá* 1999;18(1)
45. Branch D. Ware y col. Antiphospholipid Syndrome: Obstetric Diagnosis, Management, and Controversies. *Obstet Gynecol* 2003;101(6)
46. Gris Jean-Christopher y col. Antiphospholipid/antiprotein antibodies, hemostasis-related autoantibodies, and plasma homocysteine as risk factors for a first early pregnancy loss: a matched case-control study. *Blood* 2003;102(10)
47. Hurtado Verónica y col. Autoantibodies against EPCR are found in antiphospholipid syndrome and are a risk factor for fetal death. *Blood* 2004;104:1369-1374
48. Andra James H. y col. Anticoagulants in Pregnancy. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2005;61(1)
49. Wu Stephenson. Obstetrical Antiphospholipid Syndrome. *Seminars in Reproductive Medicine* 2006;24(1)
50. Diz-Ku Reyhan y col. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura: a prospective cohort study. *Blood* 2001;98(6)
51. Atsumi T. y col. Antiphospholipid antibody associated thrombocytopenia and the paradoxical risk of thrombosis. *Lupus* 2005;14:499-504
52. Lampropoulos C.E., Hughes G.R.V. The antiphospholipid (Hughes') syndrome: changing the face of neurology. *European Journal of Internal Medicine* 2004;15:147-150
53. Bas de Laat H. y col. β 2-glycoprotein I-dependent lupus anticoagulant highly correlates with thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2004;104:3598-3602

54. Bas de Laat H. y col. β 2-Glycoprotein I, the playmaker of the antiphospholipid syndrome. *Clinical Immunology* 2004;112:161-168
55. M. Blank, Y. Shoenfeld. Beta-2-glycoprotein-I, infections, antiphospholipid syndrome and therapeutic considerations. *Clinical Immunology* 2004;112:190-199
56. Zhang Jianwei, McCrae Keith R. AnnexinA2 mediates endothelial cell activation by antiphospholipid/anti- β 2 glycoprotein I antibodies. *Blood* 2005;105:1964-1969
57. Male Christoph y col. Acquired activated protein C resistance is associated with lupus anticoagulants and thrombotic events in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Blood* 2001;97(4)
58. Brouwer Jan-Leendert P. y col. The contribution of inherited and acquired thrombophilic defects, alone or combined with antiphospholipid antibodies, to venous and arterial thromboembolism in patients with systemic lupus erythematosus. *Blood* 2004;104:143-148
59. Statkute Laisvyde y col. Antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus treated by autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2005;106:2700-2709
60. Mackworth-Young C. Primary antiphospholipid syndrome: A distinct entity?. *Autoimmunity Reviews* 2006;5:70-75
61. Uthman I. y col . The role of therapeutic plasma exchange in the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Transfusion and Apheresis Science* 2005;33:11-17
62. Katz U., Shoenfeld Y. Review: intravenous immunoglobulin therapy and thromboembolic complications. *Lupus* 2005;14:802-808
63. Ruiz-Irastorza G., Khamashta M. A. Stroke and antiphospholipid syndrome: the treatment debate. *Rheumatology* 2005;44:971-974
64. Crowther M.A., Wisloff F. Evidence based treatment of the antiphospholipid síndrome. Optimal anticoagulant therapy for thrombosis. *Thrombosis Research* 2005;115:3-8
65. Lim Wendy . Management of Antiphospholipid Antibody Syndrome. *JAMA* 2006;295:1050-1057
66. Erkan Doruk y col. New Treatments for Antiphospholipid Syndrome. *Rheum Dis Clin N Am* 2006;32:129-148
67. Lieby Patricia y col. Memory B cells producing somatically mutated antiphospholipid antibodies are present in healthy individuals. *Blood* 2003;102:2459-2465

ANEXOS

DEFINICION DE TERMINOS

Síndrome Antifosfolípido (SAF): Se definirá de acuerdo a la clasificación modificada de Sapporo 2006

CRITERIOS DE CLASIFICACION DE SAF (SAPPORO) REVISADOS (2006)

El diagnóstico de Síndrome Antifosfolípido (SAF) se considera cuando al menos coexisten un criterio clínico y un criterio laboratorial

CRITERIOS CLINICOS

1. Trombosis vascular

Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o pequeños vasos en algún tejido u órgano. La trombosis debe ser confirmada objetivamente por imágenes o histopatología. En caso de histopatología, la trombosis debe presentarse sin evidencia significativa de inflamación en la pared vascular

2. Morbilidad del embarazo

a. Una o más muertes inexplicables de fetos morfológicamente normales después de las 10 semanas de gestación, con morfología fetal normal documentada por ultrasonido o examen directo del feto, o

b. Uno o más partos prematuros de neonatos morfológicamente normales antes de las 34 semanas de gestación, debido a (i) eclampsia o preeclampsia severa, de acuerdo a definiciones standard, o (ii) signos de insuficiencia placentaria

c. Tres o más abortos espontáneos consecutivos inexplicables antes de las 10 semanas de gestación, excluyendo alteraciones anatómicas u hormonales maternas, así como causas cromosómicas paternas o maternas

En estudios de poblaciones de pacientes que tienen mas de un tipo de morbilidad en el embarazo, los investigadores recomiendan estratificar los grupos de pacientes en a, b y c.

CRITERIOS LABORATORIALES

1. Anticoagulante lúpico (AL) presente en el plasma en dos o más ocasiones, con al menos 12 semanas de diferencia, detectado de acuerdo a las guías de la internacional Society of Trombosis and Haemostasis (ISTH).

2. Anticuerpos anticardiolipina (aCL) isotipo IgG y/o IgM en suero o plasma, presente en título medio o alto (>40 GPL o MPL, o >99 percentil), presente en dos o mas ocasiones, con al menos 12 semanas de diferencia, medido por ELISA estandarizado.

3. Anticuerpos anti- β 2 glicoproteína I isotipo IgG y/o IgM en suero o plasma (en título >99 percentil, presente en 2 o más ocasiones, con al menos 12 semanas de diferencia, medido por ELISA estandarizado, de acuerdo a los procedimientos recomendados.

International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) Journal of Thrombosis and Haemostasis 2006, 4: 295–306

FICHA DE RECONOCIMIENTO DE DATOS

FICHA NUMERO

NOMBRE

SEXO M
 F

PROCEDENCIA

EDAD

TIPO DE SAF

SAFP

SAFS

SI SAFS → LES

LES like

Otra enfermedad tejido conectivo

MANIFESTACION INICIAL

EVENTO TROMBOTICO

VENOSO

ARTERIAL

EVENTO OBSTETRICO

EVENTO NO TROMBOTICO / NO OBSTETRICO

CARACTERISTICAS CLINICAS (en algun momento de la evolución)

Trombosis y morbilidad no obstétrica

Trombosis venosa miembros inferiores

Tromboembolismo pulmonar

Trombosis venosa en otro sitio (cerebral, hepático)

Trombosis arterial

Trombosis arterial miembros inferiores

Enfermedad cerebro vascular isquémica

Cardiomiopatía isquémica

Livedo reticularis

Evento microvascular

Recurrencia de trombosis en lecho arterial

Recurrencia de trombosis en lecho venoso

Morbilidad gestacional y obstétrica

Pérdida fetal

Preclampsia

Cesárea

Bajo peso al nacer

Prematurez

Síndrome HELLP

Manifestaciones hematológicas

Trombocitopenia

Trombocitopenia leve (< 150 mil)

Trombocitopenia moderada (< 100 mil)

Trombocitopenia severa (< 50 mil)

Anemia hemolítica autoinmune

Síndrome de Evans

Manifestaciones cardiacas renales o SAF catastrófico

Valvulopatía
Nefropatía
Nefropatía lúpica
Síndrome antifosfolípido catastrófico

Manifestaciones neurológicas

Enfermedad cerebro-vascular
Corea
Mielopatía o mielitis transversa
Neuritis óptica
Demencia
Mioclonias

HALLAZGO INMUNOLOGICO

ANTICOAGULANTE LUPICO
TPT ALARGADO
VIBORA DE RUSSELL
ANTICARDIOLIPINA
IG G
IG M
ANTI B2 GLICOPROTEINA I
IG G
IGM
OTROS TEST INMUNOLOGICOS

FACTORES DE RIESGO EVENTOS TROMBOTICOS

TABAQUISMO
HIPERTENSION ARTERIAL
DISLIPIDEMIA
DIABETES MELLITUS
ANTICONCEPTIVOS ORALES

TRATAMIENTO

ASPIRINA
WARFARINA
HEPARINA
OTRO TRATAMIENTO

EVOLUCIÓN

MEJORO
PERMANECIO IGUAL
EMPEORÓ
FALLECIÓ
MOTIVO DE FALLECIMIENTO

COMPLICACIONES

NO
SI (ESPECIFICAR)

OBSERVACIONES