

REPÚBLICA DE CUBA



TESIS DOCTORAL

Sistema pronóstico integral de recurrencia
trombótica, daño orgánico y muerte en
pacientes con síndrome antifosfolípido

Dra. Marta María Pérez de Alejo Rodríguez

Villa Clara

2023

Sistema pronóstico integral de recurrencia trombótica, daño orgánico y muerte en pacientes con síndrome antifosfolípido

Programa de doctorado:

Las Ciencias Biomédicas aplicadas a la salud, el bienestar humano y la calidad de la atención médica en los servicios de salud

Hospital Clínico Quirúrgico Universitario Arnaldo Milián Castro

Tesis en opción al título de
Doctor en Ciencias Médicas

Doctorando: MSc. Dra. Marta María Pérez de Alejo Rodríguez

Tutora: Dra. C. Lissette Ruíz Jorge.

Cotutor: Dr C. Wilfredo Torres Iribal

Villa Clara

2023

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Declaro que esta tesis es de mi total autoría y no ha sido enviada con antelación a ninguna otra universidad para ser evaluada o utilizada como examen de grado.

DECLARACIÓN DE ASESORES

El asesor de esta tesis es el MSc. Eligio Eduardo Barreto Fiu

LISTADO DE PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA TESIS DOCTORAL

1. Pérez de Alejo-Rodríguez MM, Hernández-Negrín H, Barreto-Fui EE, Jiménez-Domínguez LJ. Factores de pronóstico de mortalidad en pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en una cohorte de pacientes cubanos. Med Int Mex [internet]. 2023;39(2):[aprox. 15 p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2023/mim232e.pdf>
2. Pérez de Alejo Rodríguez MM, Barreto Fiu E, Ruiz Jorge L, Pérez Milián JM, Pérez de Alejo González M. Factores de predicción relevantes en la supervivencia de pacientes con síndrome antifosfolípido. Medicentr Electron [internet]. 2023;27(4):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/4058>
3. Pérez de Alejo Rodríguez MM, Pérez de Alejo Rodríguez AJ, Jiménez Domínguez LJ, Mérida López FR. Impacto social del síndrome antifosfolípido: su incidencia en la calidad de vida de los pacientes. EDUMECENTRO [internet]. 2022;14:e2459. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2077-28742022000100098
4. Pérez de Alejo Rodríguez MM, Reyes Hernández DL, Pérez Dueñas Y, Pérez de Alejo Rodríguez AJ, Cruz Vizcaíno BR. Experiencia novedosa sobre el uso del foro chat en la enseñanza del síndrome antifosfolípido. EDUMECENTRO [internet]. 2022;14:e2443. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2077-28742022000100065
5. Pérez de Alejo MM, González Gómez JA. Síndrome antifosfolípido catastrófico. En: Terapia Intensiva de Caballero López A. 3ed. t. 3. La Habana: Ciencias Médicas; 2020. Disponible en: <https://instituciones.sld.cu/socuenfhabana/files/2021/02/Terapia-intensiva.-Tomo-13.-Otras-Urgencias.pdf>
6. Pérez de Alejo Rodríguez MM, Silverio Martínez E, Martínez Delgado JF. Comportamiento del Síndrome Antifosfolípidos Primario y Secundario en el Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro de Villa Clara. (1991-2008) Rev

Cubana Reumatol [internet]. 2009;11(14);[aprox. 3 p.]. Disponible en:
<https://revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/74/94>

7. Pérez de Alejo Rodríguez MM, Pérez de Alejo Rodríguez AJ, Vázquez Gómez LA. Factores asociados al riesgo vascular en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Act Med Cent [internet]. 2013;7(4):[aprox. 8 p.]. Disponible en:
<https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/23/166>

8. Santos Pérez LA, Pérez de Alejo Rodríguez MM, González Fernández E. Atrofia blanca como manifestación primaria del síndrome antifosfolípido. Presentación de una paciente. Act Med Cent [internet]. 2014;8(2):[aprox. 6 p.]. Disponible en:
<https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/131/97>

9. Pérez de Alejo Rodríguez MM, Martínez Delgado JF, Silverio Martínez E. Factores predictores de riesgo de hipertensión arterial en el lupus eritematoso sistémico. Acta Med Cent [Internet]. 2010;4(4):[aprox. 8 p.]. Disponible en:
<https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/533>

10. Silverio Martínez E, Martínez Delgado JF, Pérez de Alejo Rodríguez M. Trombosis arterial y venosa, úlceras cutáneas y lupus eritematoso sistémico. Rev Cubana Reumatol [Internet]. 2005;7:(7-8):[aprox.11 p.]. Disponible en:
<https://revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/107/126>

11. Martínez Delgado JF, Pérez de Alejo Rodríguez M, López-Silverio Moya JH. Alteraciones hematológicas en el lupus eritematoso sistémico. Act Med Cent [internet]. 2010;4(4):[aprox.9 p.]. Disponible en:
<https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/528>

12. Pérez de Alejo Rodríguez MM, Hernández-Negrín H, Vázquez Gómez LA. Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber complicado con trombosis venosa cerebral. Reporte de un caso. CorSalud [Internet]. 2016;8(4):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/132>

13. Pérez de Alejo Rodríguez MM, Barreto Fiu EE, Ruíz Jorge L, Pérez Milián JM. Modelo predictivo de mortalidad en pacientes con síndrome antifosfolípidos. CubaSalud 2022.Convención internacional "Cuba Salud 2022". Disponible en:
<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwj84826qvGAAxXcmbAFHbdvDmkQFnoECA0QAQ&url=https%3A%2F%2Fconvencionsalud.sld.cu%2Findex.php%2Fconvencionsalud>

[22%2F2022%2Fpaper%2Fdownload%2F2853%2F1167&usg=AOvVaw1UOfKp8GAIJIHMak6LJKE&opi=89978449](#)

DEDICATORIA

A mi profesor José Francisco Martínez Delgado, eminente clínico, apasionado por las enfermedades autoinmunes sistémicas y especialmente atraído por el misterioso síndrome antifosfolípido, quien me enseñó el amor a mi profesión, el compromiso con mis pacientes y el espíritu investigativo que lo distinguieron siempre.

La culminación de este trabajo, que él inició, es un homenaje a su memoria.

RESUMEN

Objetivo: elaborar un sistema pronóstico integral de los eventos adversos de recurrencia de trombosis, daño orgánico y muerte en pacientes con síndrome antifosfolípido.

Métodos: se realizó un estudio de supervivencia en una cohorte prospectiva de 128 pacientes con criterios de Sapporo/Sídney de síndrome antifosfolípido. Las variables empleadas fueron: edad, sexo, raza, factores de riesgo cardiovascular, características clínicas, perfil inmunológico y medicamentos. El método de Kaplan Meier identificó las variables predictoras. Se construyeron los modelos pronósticos de cada evento adverso con la regresión de Cox, fueron validados internamente y desarrollados en forma de nomogramas.

Resultados: la supervivencia global fue de 67,1%, la supervivencia libre de recurrencia de 10,1% y libre de daño orgánico de 36,8%. La edad entre 28 y 45 años, la hipertensión y el no empleo de prednisona, se incluyeron en el modelo pronóstico de recurrencia. Los integrantes del modelo de daño fueron: el síntoma inicial trombotico, el tabaquismo, la obesidad, la no presencia de LES y el sexo masculino. La trombosis venosa, las alteraciones de las válvulas cardíacas, las úlceras, la serología baja reactiva, el no uso de aspirina y el color de piel no blanca, conformaron el modelo de supervivencia global.

Conclusiones: el sistema propuesto demostró una capacidad excelente para predecir la muerte a los tres y cinco años de evolución, una capacidad predictiva muy buena tanto para la recurrencia a los 10 años y como para el daño orgánico a los cinco y 10 años. Esto fundamenta el empleo en la práctica clínica de esta herramienta pronóstica.

Palabras clave (DeCS): Síndrome antifosfolípido, mortalidad, recurrencia de trombosis, daño orgánico, modelo pronóstico.

ABSTRACT

Objective: to develop a comprehensive prognostic system for adverse events of thrombosis recurrence, organ damage, and death in patients with antiphospholipid syndrome.

Methods: a survival study was conducted in a prospective cohort of 128 patients with Sapporo/Sydney criteria for antiphospholipid syndrome. The variables used were: age, sex, race, cardiovascular risk factors, clinical characteristics, immunological profile, and medications. The Kaplan Meier method identified the predictor variables. Prognostic models for each adverse event were built using Cox regression, which were internally validated and developed as nomograms.

Results: overall survival was 67,1%, recurrence-free survival 10,1% and organ damage-free survival was 36,8%. Age between 28 and 45 years, hypertension, and non-use of prednisone were included in the prognostic model for thrombosis recurrence. The members of organ damage model were: the initial thrombotic symptom, smoking, obesity, the absence of SLE, and the male sex. Venous thrombosis, heart valve abnormalities, ulcers, low reactive serology and non-white skin color formed the overall survival model.

Conclusions: the proposed system demonstrated an excellent ability to predict death at three and five years of evolution, a very good predictive ability for recurrence at 10 years and organ damage at five and 10 years. This supports the use in clinical practice of this prognostic tool.

Keywords (MeSH): Antiphospholipid syndrome, mortality, thrombosis recurrence, organ damage, prognostic model.

TABLA DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN.....	- 1 -
CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO.....	- 7 -
1.1 Criterios de clasificación del SAF	- 8 -
1.2 Patogenia	- 8 -
1.3 Manifestaciones clínicas extracriterio	- 10 -
1.4. Criterios de laboratorio	- 13 -
1.4.1. Anticoagulante lúpico.....	- 13 -
1.4.2 Anticuerpo anticardiolipina	- 14 -
1.4.3. Anticuerpo anti beta-2 glicoproteína I.....	- 14 -
1.5. Tratamiento.....	- 15 -
1.6. Eventos adversos.....	- 16 -
1.6.1 Recurrencia trombótica (RT)	- 16 -
1.6.2. Daño orgánico acumulado (DOA)	- 17 -
1.6.3 Mortalidad.....	- 18 -
1.7 Pronóstico, factores pronósticos y modelos pronósticos	- 18 -
1.8. Conclusiones del capítulo 1	- 20 -
CAPÍTULO 2. DISEÑO METODOLÓGICO	- 22 -
2.1. Población y muestra	- 22 -
2.2. Métodos, técnicas y procedimientos.....	- 22 -
2.3 Técnicas de recolección de la información	- 25 -
2.4 Etapas en el procesamiento estadístico	- 25 -
2.5. Operacionalización de las variables.....	- 28 -
2.5.1 Variables independientes	- 28 -
2.5.2 Variables dependientes	- 33 -
2.6 Aspectos éticos de la investigación	- 33 -
CAPÍTULO 3. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	- 34 -
3.1 Comportamiento de las variables epidemiológicas y clínicas.....	- 34 -
3.2 Resumen del estudio descriptivo	- 51 -
3.3 Funciones de supervivencia y sus determinantes en relación al evento RT	- 52 -
3.4 Variables por subgrupos comparativos con relación al evento RT	- 54 -
3.5 Conclusiones del análisis de supervivencia a través de las curvas de Kaplan Meier en relación con el evento RT	- 61 -
3.6 Funciones de supervivencia y sus determinantes con relación al evento DOA	- 61 -
3.7 Variables por subgrupos comparativos con relación al evento DOA.....	- 63 -

3.8 Conclusiones del análisis de supervivencia a través de las curvas de Kaplan Meier en relación con el evento DOA.....	- 71 -
3.9 Funciones de supervivencia global (SG) y sus determinantes con relación al evento muerte	- 71 -
3.10 Variables por subgrupos comparativos en relación con el evento muerte	- 74 -
3.11 Conclusiones del análisis de supervivencia a través de las curvas de Kaplan Meier en relación con el evento muerte	- 80 -
3.12 Análisis multivariado y construcción del modelo predictivo de supervivencia a la RT -	81
3.13 Análisis multivariado y construcción del modelo predictivo de supervivencia al DOA -	83
3.14 Análisis multivariado y construcción del modelo predictivo de SG	- 85 -
3.15 Valoración del rendimiento aparente del modelo predictivo de RT	- 87 -
3.16 Valoración del rendimiento aparente del modelo predictivo de DOA.....	- 88 -
3.17 Valoración del rendimiento aparente del modelo predictivo de SG.....	- 89 -
3.18 Desarrollo del nomograma predictivo de supervivencia a la RT (SAFSCORE-R).....	- 90 -
3.19 Desarrollo del nomograma predictivo de supervivencia al daño (SAFSCORE-D)	- 91 -
3.20 Desarrollo del nomograma predictivo de SG (SAFSCORE-M)	- 92 -
3.21 Validación interna del modelo predictivo de supervivencia a la RT	- 93 -
3.22 Validación interna del modelo predictivo de supervivencia al DOA.....	- 94 -
3.23 Validación interna del modelo predictivo de supervivencia a la muerte.....	- 94 -
3.24 Conclusiones del capítulo 3	- 94 -
3.25 Limitaciones de la investigación	- 95 -
CONCLUSIONES	- 96 -
RECOMENDACIONES	- 97 -
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	- 33 -
ANEXOS	- 52 -

INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípido (SAF) descrito por primera vez por Graham Hughes en 1983, se describe como una enfermedad tromboinflamatoria sistémica de carácter autoinmune, caracterizada por trombosis (en la circulación venosa, arterial o en la microcirculación) y morbilidad del embarazo (abortos espontáneos recurrentes, muerte fetal inexplicable y parto pretérmino), en el contexto de persistencia positiva de anticuerpos antifosfolípidos (aAFs) como el anticoagulante lúpico(AL), el anticuerpo anti- beta 2 glicoproteína 1 (aB2GPI) y el anticuerpo anticardiolipina (aCL)^(1,2,3,4)

Otras manifestaciones clínicas comúnmente reportadas en estos pacientes, pero que no constituyen criterios del SAF; incluyen, trombocitopenia, anemia hemolítica autoinmune, livedo reticularis, tromboflebitis superficial, nefropatía asociada al SAF, disfunción cognoscitiva, úlceras cutáneas, epilepsia, disfunción de las válvulas cardíacas y vegetaciones.^(5,6) En el 1% de los casos también puede mostrar una forma muy grave con fallo múltiple de órganos y alta mortalidad que es el síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFC).⁽⁷⁾

Las patologías del sistema cardiovascular ocupan el primer lugar en el mundo entre las causas de discapacidad y mortalidad. La presencia del SAF explica la patogénesis del infarto del miocardio (IMA) en casi un 30% de casos anualmente; en pacientes menores de 55 años, donde no aparece una aterosclerosis pronunciada. Además es la causa de muerte fetal en un 90% a un 95% en mujeres gestantes y produce alteraciones hematológicas y neurológicas, todo lo cual convierte a este síndrome en un problema multidisciplinario.⁽⁸⁾

La característica patogénica más importante es la trombosis por lo que un factor relevante en su evolución es la recurrencia, se plantea que los cuadros trombóticos reaparecen en el 30% de los casos durante los primeros 10 años después del diagnóstico.⁽⁹⁾

El SAF acarrea una alta morbilidad y mortalidad asociada a su curso prolongado. A pesar del tratamiento con anticoagulantes de forma permanente la recurrencia de eventos obstétricos y trombóticos es elevada, lo cual lleva al daño orgánico en aproximadamente 20 a 29% de los pacientes y un quinto de ellos puede presentar una discapacidad funcional 10 años después del comienzo de esta enfermedad. Las manifestaciones del SAF usualmente ocurren entre 15 y 50

años de edad y las consecuencias del daño ocasionan pérdida del empleo, limitación para las actividades diarias y disminución de su calidad de vida.⁽¹⁰⁾

De acuerdo con el Euro-Phospholipid Project Group, el 9.3% de los pacientes con SAF muere a una edad media de 59 años y la principal causa de muerte son los eventos trombóticos severos. El pronóstico a largo plazo y la supervivencia están grandemente influenciadas por el riesgo de trombosis recurrente y el consecuente daño orgánico, como eventos adversos en su evolución, lo cual refleja su naturaleza crónica y recurrente.⁽¹¹⁾

En el 2015 fue publicado el Damage Index for Thrombotic Antiphospholipid Syndrome (DIAPS), este instrumento ha demostrado ser una herramienta precisa para cuantificar el daño en estos pacientes.⁽¹²⁾

La verdadera incidencia de esta enfermedad no está clara aún por la diversidad de manifestaciones clínicas relacionadas con los diferentes aAFs, las inconsistentes definiciones sobre la positividad de estos anticuerpos, las dificultades en su reconocimiento por no pocos profesionales de la salud y los limitados estudios de laboratorio para su diagnóstico en los diferentes países.
(13,14)

La prevalencia estimada es de 0,05% en la población general y se plantea es de tres a cinco veces más común en mujeres que en hombres⁽¹⁵⁾. La incidencia global es de aproximadamente 5 casos por 100 000 personas por año, con una prevalencia de 40 a 50 casos por 100 000 personas, con una mortalidad de 50% a 80% mayor que en la población general.⁽¹⁶⁾

Una investigación poblacional reciente precisa que en Estados Unidos, la incidencia estimada de este síndrome es de 7.1 a 13.7 por 100 000 personas por año, la incidencia del SAF trombótico (SAFT) es de 5.3 a 10.8 por 100 000 personas por año y del SAF obstétrico (SAFO) de 1.8 a 2.9 por 100 000 personas por año.⁽¹⁷⁾

En Cuba no se han publicado series numerosas de pacientes con SAF, en el 2009 se reportó por Reyes Llerena *et al.*⁽¹⁸⁾ una prevalencia estimada de 0,06 % en la población cubana en general.

Pérez de Alejo *et al.*⁽¹⁹⁾ reportaron en el 2009 una serie de 46 pacientes cubanos con criterio de SAF, donde existió un predominio del sexo femenino (93,5%), el promedio de edad al diagnóstico fue 35 años, el 76,1% de ellos tenían asociado un lupus eritematoso sistémico (LES), la trombosis venosa constituyó el criterio

clínico más frecuente, seguido de los abortos espontáneos y el anticoagulante lúpico fue el anticuerpo más frecuentemente detectado.

El interés mundial en la investigación de las enfermedades autoinmunes sistémicas ha permitido importantes avances terapéuticos en los últimos años, con un cambio sustancial en su pronóstico, dentro de ellas, el LES como enfermedad prototipo y el SAF secundario a ella, han triplicado su incidencia en los últimos 40 años, vinculado a herramientas específicas de diagnóstico y tratamiento, al prolongar su supervivencia.⁽²⁰⁾

En la práctica clínica, el término pronóstico significa predicción y se refiere al riesgo de resultados futuros en personas enfermas. En las ciencias de la salud, un área importante de la investigación se dirige a determinar el pronóstico de las enfermedades y dar información sobre los posibles sucesos o desenlaces esperados y asentar si existen intervenciones terapéuticas que eviten consecuencias desagradables y promuevan una supervivencia con calidad de vida, el objetivo de estos estudios es establecer asociación pronóstica con factores de interés o construir instrumentos de predicción.⁽²¹⁾

Los modelos pronósticos o reglas de predicción son herramientas que combinan múltiples predictores a los cuales se les asigna determinado peso para obtener una probabilidad de riesgo.⁽²²⁾

Han sido propuestas varias escalas para estratificar el riesgo de trombosis, orientadas a la presencia y los niveles de aAFs. El antiphospholipid antibodies score (aPL-S), se desarrolló para predecir la trombosis en pacientes con enfermedades autoinmunes y estratifica a partir del número de aAFs, el mayor riesgo se atribuye al que presente doble o triple presencia de estos anticuerpos.⁽²³⁾

El global antiphospholipid syndrome score (GAPSS) es otra escala, que incluye los aAFs y factores de riesgo cardiovasculares, que se elaboró para determinar el riesgo de trombosis en pacientes con LES, aunque ha sido aplicada con excelentes resultados en pacientes con SAF.⁽²⁴⁾

Estos modelos se han validado con buenos resultados fundamentalmente en poblaciones europeas, cuyas características genéticas, étnicas y socioculturales pueden ser diferentes a las del resto de la población mundial. En contraste con el valor de añadir factores de riesgo cardiovasculares, no han sido incluidas en ellas otras manifestaciones llamadas «extracriterio», dada la gran versatilidad de

su cuadro clínico o aquellas referentes al tratamiento; que pueden estar en relación con la evolución.

Para la construcción de esas escalas se han empleado estudios transversales, sin embargo, se plantea que para identificar factores pronósticos, donde la variable final como elemento de interés puede ser la muerte u otro evento adverso como la recurrencia, la invalidez, o el daño, juegan un papel importante los estudios de supervivencia.⁽²⁵⁾

Investigaciones avanzadas en la patogénesis del SAF, plantean evidentes cambios epigenéticos que regulan selectivamente la transcripción de genes protrombóticos y proinflamatorios, por tanto los inhibidores epigenéticos representan una perspectiva terapéutica excelente combinados con las drogas anticoagulantes y antiinflamatorias.⁽²⁶⁾

En la consulta de enfermedades autoinmunes, en el Hospital Clínico Quirúrgico Universitario Arnaldo Milián Castro, de Santa Clara, desde el 2000 al 2015; se observó una gran variabilidad en la evolución de los pacientes con SAF, a pesar del tratamiento indicado; algunos permanecieron asintomáticos, otros hicieron recurrencia de eventos trombóticos, varios evolucionaron al daño orgánico y 19 fallecieron por diferentes complicaciones, con edades entre 40 y 50 años.

Estos resultados representan un incremento en los años de vida potencialmente perdidos en personas en edad laboral y reproductiva e impacta de manera negativa sobre la familia y la sociedad. Además la necesidad de mantener un tratamiento prolongado con antagonistas de la vitamina K (AVK) y el peso de las manifestaciones extracriterio como las articulares y cerebrales pueden desestabilizar la salud física y emocional de estos individuos.⁽²⁷⁻²⁸⁾

Para proyectar un tratamiento a largo plazo y utilizar racionalmente las drogas anticoagulantes, antiagregantes e inmunosupresoras así como la terapia biológica que emerge en la actualidad, se hace necesario contar con herramientas pronósticas protocolizadas que determinen la probabilidad de que ocurran eventos adversos en el curso clínico de esta enfermedad y que estén sustentadas en factores que puedan ser fácilmente identificadas en la práctica clínica diaria, sin incluir estudios inmunológicos no asequibles en todos los escenarios médicos.

Cambiar este panorama de salud impone realizar estudios para identificar factores pronósticos, con el propósito de aportar una información útil que permita

aplicar los nuevos campos de acción de la medicina moderna: la medicina predictiva, personalizada, preventiva y participativa, para que los profesionales encargados de la atención a estos pacientes puedan tomar iniciativas terapéuticas más precisas. ^(29,30)

Los argumentos anteriores justifican el siguiente problema científico: ¿Cómo contribuir al pronóstico de la ocurrencia de los eventos adversos de recurrencia trombótica, daño orgánico y muerte a partir de características epidemiológicas y clínicas en pacientes cubanos con síndrome antifosfolípido?

Para dar solución al problema científico se han planteado los siguientes objetivos:

General:

Proponer un sistema pronóstico integral de los eventos adversos de recurrencia de trombosis, daño orgánico y muerte en pacientes con SAF.

Específicos:

1. Caracterizar las funciones de supervivencia asociadas a los eventos adversos (recurrencia trombótica, daño orgánico acumulado y muerte)
2. Identificar las características epidemiológicas y clínicas con capacidad predictora evolutiva de los eventos adversos.
3. Confeccionar los modelos pronósticos de recurrencia trombótica, daño orgánico acumulado y muerte.
4. Validar internamente los modelos para su implementación en la práctica clínica.

A partir de los resultados esperados en este trabajo surge la siguiente hipótesis: Si se elabora un sistema pronóstico integral basado en las características epidemiológicas y clínicas, entonces se puede contribuir a la predicción de los eventos adversos de recurrencia trombótica, daño orgánico acumulado y muerte en pacientes cubanos con SAF.

Aporte teórico: la elaboración de un sistema pronóstico integral para pacientes con SAF es un aporte teórico a las ciencias, que demostró una capacidad predictiva excelente para el modelo pronóstico de muerte a los tres y cinco años de evolución, una capacidad predictiva muy buena para el pronóstico de recurrencia de trombosis a los 10 años y del daño orgánico a los cinco y 10 años.

Aportes prácticos: la creación de los nomogramas pronósticos a partir de los modelos estadísticos de recurrencia trombótica, daño orgánico y muerte

(SAFSCORE-R, SAFSCORE-D, SAFSCORE-M), permiten que puedan ser aplicados para pronosticar la supervivencia a los tres, cinco y 10 años, en cualquier centro de atención médica y en cualquier etapa en el seguimiento de estos pacientes.

Además la creación de una aplicación para androide basada en estos modelos pronósticos constituye una garantía para su empleo real en la práctica clínica, y promueve el uso de estas herramientas con las tecnologías más modernas de la información.

Desde el punto de vista económico representa un ahorro de recursos porque no es necesario realizar los costosos estudios de aAFs para realizar el pronóstico. La novedad científica consiste en la creación de un sistema de predicción integral a través de un estudio de supervivencia, compuesto por los modelos pronósticos de recurrencia de trombosis, daño orgánico y muerte, con el empleo de variables epidemiológicas y clínicas.

La tesis se estructuró en tres capítulos: el capítulo 1 o marco teórico, con los antecedentes de la literatura sobre el tema, el segundo se refiere al diseño metodológico con el tipo de investigación, variables y métodos utilizados y el tercero incluye el análisis y discusión de los resultados a partir del estudio descriptivo de la muestra, seguido de la determinación de supervivencia libre de recurrencia, de daño orgánico y la supervivencia global, por último el análisis multivariante con la construcción de los modelos pronósticos. Se adjuntan anexos para la mejor comprensión de la metodología utilizada.

CAPÍTULO 1

MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO

El síndrome antifosfolípidos (SAF) es la trombofilia adquirida más frecuente y en ella pueden ser identificados dos patrones clínicos del SAF, el trombótico y el obstétrico. El SAFT se presenta frecuentemente con tromboembolismo venoso aunque también pueden presentarse trombosis arterial, especialmente infarto cerebral. En algunos casos el SAFO y el SAFT pueden coexistir en la misma paciente. Se ha reportado hasta un 63,5% de eventos trombóticos después de una morbilidad del embarazo, sin embargo la causa de que esto no ocurra en otras mujeres aún se desconoce.⁽⁶⁾

El SAF puede ocurrir aislado y es llamado SAF primario (SAFp) o coexistir con otras enfermedades autoinmunes, llamado SAF secundario (SAFs). El SAFp es una entidad clínica en la que aparece un espectro de manifestaciones clínicas, debido a los anticuerpos dirigidos contra los fosfolípidos, sin otra causa asociada, afecta predominantemente a adultos más jóvenes de ambos sexos con una edad media de 40 años, mientras que en el SAFs existe una marcada predominancia del sexo femenino.⁽¹⁻²⁶⁾

Aproximadamente el 50% de los pacientes tienen un SAFs asociada a una enfermedad inflamatoria, más comúnmente LES. Se plantea que hasta el 10% de los pacientes con SAFp son diagnosticados con LES dentro de un periodo de 10 años y redefinidos como SAFs. La principal diferenciación entre estos dos subgrupos de SAF es genética ^(31,32)

Existen otras situaciones no específicas en las que más a menudo puede existir un incremento transitorio de los aAFs como infecciones (hepatitis C, VIH, mononucleosis infecciosa, paludismo, endocarditis infecciosa, entre otras), inflamación y medicamentos. Los aAFs positivos se asocian a infecciones, enfermedades malignas y drogas, en estos casos los anticuerpos son transitorios, a título bajo y sin clínica de SAF.⁽⁸⁾

Otra variante es el síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFC), también llamado síndrome de Asherson, que se caracteriza por rápidos episodios de trombosis de múltiples órganos, que ocurren simultáneamente o en un período de una semana, lo que ocasiona disfunción sistémica y fallo múltiple de órganos, con evidencia histológica de oclusión de pequeños vasos.⁽³³⁾

El síndrome antifosfolípido seronegativo (SAFSN): definido en presencia de manifestaciones obstétricas, trombóticas o ambas; pero sin aAFs convencionales positivos o en los cuales aparecen otros aAFs llamados sin criterio; dentro de los cuales el más importante es el antifosfatidilserina/protrombina (aFS/PT).⁽³⁴⁾

1.1 Criterios de clasificación del SAF

Un panel de expertos en 1999 celebrado en Sapporo, elaboró los criterios preliminares de clasificación del SAF.⁽³⁵⁾ En el 2006, los criterios de Sapporo fueron revisados y son ahora llamados criterios de Sídney, que incluyen la presencia de morbilidad obstétrica, la trombosis vascular, o ambas. El criterio de laboratorio comprende la presencia de al menos uno de los tres aAFs: IgG o IgM a títulos altos o medios de aCL, aB2GP1, o el anticoagulante lúpico (AL) positivo, con un intervalo entre muestras repetidamente positivas de 12 semanas.⁽³⁶⁾ (ANEXO 1)

Sin embargo, estos criterios de clasificación no incluyen manifestaciones clínicas llamadas extra criterio, ampliamente aceptadas tales como la enfermedad valvular cardíaca, la trombocitopenia, la nefropatía por SAF, el livedo reticularis o la mielitis, así como los anticuerpos antifosfatidilserina/protrombina (aFS/PT). Grandes esfuerzos investigativos se realizan en este sentido a través del Grupo de Trabajo Internacional para las investigaciones en el SAF.⁽⁹⁾

1.2 Patogenia

El SAF es un desorden provocado por anticuerpos, como resultado de una compleja interacción entre factores ambientales y genéticos. Se ha sugerido que antígenos bacterianos o virales que contienen secuencias similares a los fosfolípidos inducen una pérdida de tolerancia inmune que da lugar a una activación cruzada de las células T.⁽¹⁾

Las manifestaciones clínicas extracriterio no pueden explicarse solamente por complicaciones trombóticas espontáneas sino que aparece un estado tromboinflamatorio secundario a pequeños traumas en la pared vascular o la infusión de lipopolisacáridos u otros inmunoestimulantes que llevan a la ruptura del sistema vascular.⁽³⁷⁾

Existen 16 genes que afectan específicamente la coagulación sanguínea y su sistema inmune. Se han descrito varias asociaciones respecto a la base

genética, son los alotipos (HLA- DR, DQ) los que muestran una relación más consistente con la enfermedad (HLA DR4, DR7, DR9, DR13, DR53, DQ6, DQ7, DQ8) y varios genes también aumentan la susceptibilidad para SAF, el IFR5 y STAT4⁽¹⁾.

Otro estudio plantea además que el gen de la valina 247/leucina que determina el polimorfismo de la B2GP1 pudiera representar un riesgo genético por la producción del anticuerpo aB2GP1. Esta variación epigenética puede contribuir a la heterogeneidad clínica del SAF.⁽²⁾

Las evidencias sugieren que existen mecanismos protrombóticos, proinflamatorios y angiogénicos que intervienen en la patogénesis de la trombosis en el SAF, el proceso que inicia la activación celular es la unión de los fosfolípidos cargados negativamente de la superficie de las células endoteliales, monocitos y plaquetas a la B2GP1 expuesta a través de micropartículas protrombóticas.⁽³⁸⁾

El modelo del segundo hit para la aparición de la trombosis asociado al SAF propone que un daño inicial altera el endotelio vascular y un segundo golpe: una infección, un trauma, una neoplasia o enfermedad autoinmune potencia la formación del trombo ya que el aB2GP1 solo se une al endotelio estimulado.⁽⁴⁻³⁷⁾

Recientemente, un descubrimiento reveló que el aB2GP1 es capaz de activar células endoteliales con la liberación de vesículas a través del cofactor TLR7, las cuales pueden contribuir a la activación de células vecinas mediada por señales paracrina; además, los aAFs activan la vía de la AKT/ una diana mamífera de la rapamicina (mTOR) en las células endoteliales que causan proliferación del endotelio y de las células musculares lisas activas.⁽³⁹⁾

En otro sentido, al aumentar el riesgo de trombosis vascular, se acrecienta el tono vascular lo que incrementa la susceptibilidad a la aterosclerosis, a la pérdida fetal y al daño neurológico. Otro mecanismo reconocido es la estenosis arterial con relación a los mecanismos moleculares de la actividad de las células endoteliales en el SAF.^(40,41)

La interacción entre la LDL oxidativa nativa y la inflamación crónica (por citoquinas quimiotácticas y proinflamatorias), conducen a la modificación de la pared arterial, resultan en un inicio precoz y una rápida progresión de la aterosclerosis vascular.⁽⁴²⁾

La activación plaquetaria juega un importante papel en la formación de trombosis arterial y venosa ya que los aB2GP1 se unen a los receptores de la B2GP1 en las plaquetas e incrementan la producción de glicoproteína 2b-3a y tromboxano A2.⁽¹⁾

Por su parte los neutrófilos liberan una red extracelular neutrophils extracellular traps (NETs) que consiste en núcleos provenientes de DNA e histonas, así como citoplasma derivado de gránulos proteicos como la elastasa y la mieloperoxidasa y esta red activa la cascada de la coagulación.^(43, 44)

El término inmunotrombosis fue introducido en 2013 para abarcar un proceso de gran interés en la actualidad, donde el complejo inmune B2GP1/aB2GP1 es el responsable de la activación de la vía clásica y alternativa del complemento. El complemento y la cascada de la coagulación interaccionan a múltiples niveles y resulta en trombosis y enfermedad inflamatoria.⁽³⁻⁴⁴⁾

Estudios recientes plantean que el aB2GPI reacciona con sus dianas antigénicas como la B2GP1, anexina A2, TLR2 y TLR4 dentro de las balsas lipídicas localizadas en la membrana plasmática de monocitos o células endoteliales y por esta vía producen un fenotipo procoagulante y proinflamatorio caracterizado por la liberación de factor de necrosis tumoral α y factor tisular, respectivamente.⁽³⁷⁾

Los mecanismos epigenéticos actuales incluyen modificación en las histonas de los RNA sin código y en la metilación e hidroximetilación del DNA, que son evidentes en la transcripción de la protrombina y los genes proinflamatorios. Las anormalidades epigenéticas de las células endoteliales, monocitos, plaquetas, células del trofoblasto y neutrófilos donde el RNA mensajero está alterado, han sido identificados en personas con SAF.⁽⁴⁵⁾

1.3 Manifestaciones clínicas extracriterio

Además de las manifestaciones clínicas comprendidas en los criterios, existen otras, que se les ha nombrado manifestaciones clínicas extracriterio de SAF, las que pueden en ocasiones comprometer la vida. El reporte en 2014 del 14th International Congress on aFL technical Task Force on APS Clinical Features sugiere la inclusión de algunas de ellas como parte de los criterios de clasificación.⁽¹⁻⁴⁶⁾

El compromiso neurológico en el SAF es frecuente y aumenta la morbilidad de los pacientes que lo presentan. Recientemente se han dividido las manifestaciones neurológicas como trombóticas y no trombóticas: trombóticas: accidente cerebrovascular isquémico (ACV), ataque transitorio isquémico (ATI), trombosis venosa cerebral, otras: encefalitis isquémica aguda, síndrome de Sneddon (vasculopatía no inflamatoria con trombosis cerebral y livedo reticularis); y las no trombóticas: disfunción cognitiva, migraña, convulsiones, síndrome tipo esclerosis múltiple, mielitis transversa, trastornos del movimiento y síntomas psiquiátricos.⁽³¹⁾

La corea es una complicación rara, pero es el trastorno del movimiento más frecuente en estos casos, se ha reportado en pacientes jóvenes con LES y SAF, así como al inicio del tratamiento con contraceptivos orales.^(46,47)

El compromiso cardíaco se manifiesta como una cardiomiopatía difusa o evidencia de isquemia miocárdica con coronarias normales, indica una enfermedad microvascular, categorizada como de alta probabilidad para tener diagnóstico de SAF.⁽⁴⁸⁾ La enfermedad coronaria representada por el IMA también se ha reportado en 2,8 % de los pacientes con SAF, asociada a la aterosclerosis acelerada debido a la inflamación.⁽⁴²⁾

El livedo reticularis/racemosa es una característica no específica de la piel, que se presenta en el 25% de estos individuos. El livedo reticularis tiene un patrón típico de una red violácea, mientras que el racemosa es similar pero más grueso e irregular; ambos se asocian a las manifestaciones cerebrovasculares (síndrome de Sneddon). Además las úlceras en miembros inferiores ocurren en pacientes con flebitis recurrente y puede ser forma de presentación en estos casos, así como la gangrena digital que se presenta entre un 3.3 % y 7,5 % de los casos con SAF.⁽⁴⁾

La atrofia blanca, término recientemente aplicado como sinónimo de livedo vasculitis o vasculitis livedoide son pequeñas úlceras que se presentan sobre todo en las regiones maleolares con formas geométricas, policíclicas, redondeadas u ovales, muy dolorosas, que dejan cicatrices nacaradas atróficas que pueden estar rodeadas de telangiectasias y aparecer en pacientes con SAF. (ANEXO 2)⁽⁴⁹⁾

Una complicación rara del SAF es la hipertensión pulmonar trombótica asociada a embolismo venoso recurrente y trombosis vascular local. Se han descrito

pacientes con SAFp, en los cuales la lesión pulmonar se ha caracterizado por hemorragia alveolar, capilaritis pulmonar, trombosis microvascular hasta desarrollar el pulmón de shock.⁽⁸⁾

La hemorragia pulmonar difusa se describió asociada al SAF por primera vez en 1991. En un estudio reciente esta complicación fue la manifestación inicial del SAF en el 11% de los casos.⁽⁴⁶⁾

La hipertensión pulmonar se ha descrito asociada a la presencia de aFLs y se vincula con la ocurrencia de eventos venosos tromboembólicos y/o anomalías del corazón izquierdo. La presencia de livedo, gangrena digital, úlceras cutáneas y las lesiones pseudovasculíticas pueden ser factores de alto riesgo para las manifestaciones pulmonares graves.⁽⁵⁰⁾

El compromiso renal se debe a la nefropatía por SAF y su primer reporte data de 1990. Es una vasculopatía de pequeños vasos con microangiopatía trombótica e hiperplasia intimal fibrótica, trombo recanalizado arterial y arteriolar, atrofia cortical focal, y tiroidización tubular en ausencia de vasculitis.^(46, 51) El fallo renal debido a nefritis lúpica (enfermedad por complejo inmune) debe ser claramente distinguida del fallo renal por SAF; en tales casos la biopsia renal es mandatoria.^(52, 53)

La manifestación hematológica más común es la trombocitopenia, aparece entre 16% a 53% en el SAF, considerada como de alta posibilidad de diagnóstico de SAF en Phase III of development of new criteria.⁽⁴⁶⁾

Frecuentemente la prueba de Coombs es positiva asociada a la anemia hemolítica. La combinación de trombocitopenia y anemia hemolítica (síndrome de Evans) es menos común.⁽⁸⁾

Entre las manifestaciones digestivas descritas se encuentran la necrosis esofágica, la isquemia intestinal, la trombosis del eje espleno renal y la trombosis de las venas suprahepáticas (todas ellas infrecuentes).⁽⁵⁴⁾

La manifestación ocular del SAF puede provocar visión borrosa monocular o binocular, amaurosis fugaz, diplopía y pérdida campo visual transitorio; la oclusión de la arteria o la vena central de la retina o sus ramas explican estos síntomas que pueden aparecer entre un 15% a 88% de estos pacientes.⁽³⁹⁻⁵⁵⁾

La manifestación musculoesquelética más importante es la osteonecrosis que aparece entre un 0,9% a 20% en el SAFp; su origen está relacionado con la vasculopatía trombótica intraósea.⁽⁴⁶⁾

El SAFC se caracteriza por un rápido desarrollo de múltiple trombosis microvasculares extensas que desencadenan una respuesta inflamatoria sistémica y falla multiorgánica, por lo que se asocia a una alta tasa de mortalidad.⁽³³⁾

Su patogenia no está totalmente esclarecida; se han descrito varios posibles mecanismos desencadenantes: infecciones, procedimientos quirúrgicos, trauma y enfermedades malignas, las cuales pueden inducir daño endotelial con sobreproducción de citoquinas y de sustancias procoagulantes según la teoría del segundo hit, con el desarrollo de anemia hemolítica microangiopática.⁽⁵⁶⁾

1.4. Criterios de laboratorio

Los aAFs son una familia heterogénea de anticuerpos que están dirigidos contra fosfolípidos y proteínas fijadoras de fosfolípidos. Actualmente, los marcadores serológicos convencionales para el SAF incluyen AL, aB2GP1 y aCL en ensayos de fase sólida. La evaluación del perfil de estos anticuerpos ayuda para la estratificación del riesgo. La triple positividad de aAFs se ha asociado con alto riesgo de un primer evento trombótico y de recurrencia de los mismos.⁽³²⁾

1.4.1. Anticoagulante lúpico

El AL se obtiene de una prueba que mide la habilidad de los aAFs para alargar tiempos de coagulación dependientes de fosfolípidos. De todos ellos, la presencia de AL es la que con más fuerza se relaciona con el desarrollo de tromboembolismo, isquemia cerebral y pérdidas fetales en comparación con aCL y el aB2GP1.⁽⁵⁷⁾

La positividad del AL está usualmente causada por los anticuerpos aB2GPI o anti-FS/PT, pero existen otras proteínas con afinidad por fosfolípidos aniónicos que contribuyen también a la positividad del anticoagulante lúpico. El AL causado por el aB2GP1 y el asociado al anti- FS/ PT identifican dos subgrupos de pacientes diferentes donde el primero parece ser característico de un subgrupo con un riesgo trombótico más pronunciado.⁽⁴⁾

Si el paciente está con tratamiento anticoagulante con AVK o anticoagulantes orales, la prueba del AL puede arrojar resultados falsos positivos o falsos negativos, porque se basa en los principios de la coagulación y de ahí la importancia de investigar al paciente con los demás aAFs como aCL y el aB2GP1.⁽⁵⁸⁾

Para evitar falsos positivos en el AL cuando el paciente se encuentra con tratamiento con AVK, los pacientes deben primero cambiar a heparina de bajo peso durante una o dos semanas y recoger la muestra 12 horas después de la última dosis de heparina.⁽⁶⁾

1.4.2 Anticuerpo anticardiolipina

La positividad del aCL muestra la más alta sensibilidad pero la más baja especificidad en el diagnóstico del SAF. Para la detección de aCL se debe emplear el antígeno cardiolipina en presencia de B2GPI de origen humano. Los isotipos que se pueden determinar son IgG, IgM e IgA. El punto de corte para establecer un resultado positivo puede establecerse de diferentes maneras según la guía internacional de consenso que se consulte: I) entre el percentil 95 y 99(56), o II) el correspondiente al percentil 99 de una población local sana representativa, o III) aCL mayor a 40 unidades internacionales mediante un método ELISA estandarizado.⁽⁵⁹⁾

1.4.3. Anticuerpo anti beta-2 glicoproteína I

Para la detección de aB2GPI se emplea el antígeno B2GPI no asociado a cardiolipinas. Los isotipos que se pueden determinar son IgG, IgM e IgA. El punto de corte para establecer un resultado positivo puede establecerse, según la guía de consenso consultada, I) entre el percentil 95 y 99 o II) el correspondiente al percentil 99 de una población local sana representativa.⁽⁶⁰⁾

1.4.4. Otros anticuerpos antifosfolípidos sin criterio

Dentro de estos los anticuerpos que más se aceptan por su relación con las manifestaciones del SAF son aCL IgA, aB2GPI IgA, aFS/PT IgG/IgM, aB2GPI Domain 1 (aB2GPI D1) IgG.⁽⁶⁰⁾

Estos anticuerpos se han detectado aproximadamente en un tercio de los pacientes seronegativos para los autoanticuerpos incluidos en los criterios de Sídney 2006. Se plantea que el aFS/PT es una herramienta con fuertes perspectivas para complementar las actuales pruebas con aCL y aB2GPI, sobre todo cuando el AL aporta resultados no confiables, lo cual puede ocurrir hasta en un 45 % sobre todo en pacientes que usan AVK, aunque para aprobarse necesita evidencias más robustas.⁽⁵⁸⁾

El anti-ácido fosfatídico (aFA), anti-fosfatidilinositol (aFI) y los anticuerpos anti-fosfatidilglicerol se han descrito en pacientes con SAF. Los anticuerpos anti HDL

se han reconocido recientemente asociados a trombosis de tipo arterial. Los anticuerpos contra proteína C y proteína S (anti PC/PS) se han hallado en paciente con SAF y su mecanismo de acción radica en su unión con los complejos de fosfolípidos con los inhibidores de las proteínas S y C de la coagulación, lo que resulta en bloquear su actividad y el desarrollo de trombosis. Los anticuerpos anti PC/PS son causa frecuente de complicaciones del embarazo y preeclampsia. Los anticuerpos contra el complejo vimentina/cardioplipina se dan hasta en el 90% de los pacientes con SAF, si bien son menos específicos pues se encuentran en alto porcentaje de pacientes con LES y artritis reumatoide. ⁽⁵⁷⁾

1.5. Tratamiento

Basado en una extensa revisión de la literatura la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) recientemente publicó las guías de tratamiento para los pacientes con SAF.⁽⁶¹⁾ (ANEXO 3)

Los objetivos generales del tratamiento son: 1) Identificación y modificación de factores de riesgo. 2) Sopesar el riesgo de efectos secundarios de los posibles tratamientos, incluido el sangrado. 3) Tratamiento de la trombosis aguda. 4) Evitar la trombosis en pacientes asintomáticos (profilaxis primaria). 5) Prevenir recurrencias (profilaxis secundaria).⁽¹⁾

La anticoagulación permanente con warfarina está en el centro del tratamiento del SAF trombótico. Otras opciones son la heparina de bajo peso molecular y la heparina no fraccionada. Los nuevos anticoagulantes orales (NACO) no se recomiendan como tratamiento habitual del SAF, excepto en casos de alergia a los AVK. Una valoración precisa de la intensidad de la anticoagulación es esencial para facilitar la resolución del trombo, optimizar la dosis del anticoagulante, minimizar el riesgo de sangramiento, evitar dosis subterapéuticas y no la no adherencia al tratamiento.⁽⁶²⁾

La hidroxiclороquina (HCQ) se ha recomendado en el tratamiento del SAF por su efecto antiagregante, hipolipemiante e inmunomodulador, al bloquear la activación de los receptores tipo peaje, así como en la reducción del factor de necrosis y de los títulos de aAFs y en el bloqueo de la actividad de las trampas extracelulares de neutrófilos.^(7, 63)

Las estatinas pueden jugar un rol importante por su acción antiinflamatoria y antitrombótica a través de la inhibición de la producción del factor tisular en las células endoteliales y prevención de la adherencia al endotelio del anticuerpo aB2GP1.⁽³⁹⁾

La vitamina D puede reportar beneficios en el SAF por sus propiedades inmunomoduladoras y su habilidad para inhibir las señales de TLR4/MYD88, la expresión del factor tisular, la activación endotelial y la inflamación y la alteración celular.⁽³⁸⁾

El rituximab ha mostrado disminuir los títulos de aAFs y prevenir nuevos eventos trombóticos, efectivo en el tratamiento de las manifestaciones extracriterio sobre todo en la trombocitopenia y en el tratamiento del SAF.⁽⁴⁾

La combinación de drogas anticoagulantes (principalmente heparina no fraccionada), metilprednisolona intravenosa 500 a 1000 mg al día o inmunoglobulina humana intravenosa o ambos por tres días se asocia con mayor supervivencia. En los casos más graves se utiliza rituximab.⁽⁶⁴⁾

1.6. Eventos adversos

El SAF implica una alta morbilidad y una mortalidad incrementada, con un impacto relevante en la calidad de vida en pacientes jóvenes, lo que repercute en la vida social y económica en cualquier país. Una importante repercusión en el pronóstico a largo plazo y en la supervivencia está influenciada por el riesgo de recurrencia trombótica y el consecuente daño de órgano.⁽⁶⁵⁾

1.6.1 Recurrencia trombótica (RT)

Independientemente del tratamiento antitrombótico la recurrencia trombótica (RT) tiene una elevada incidencia en el SAF y puede presentarse entre el 28% y el 44% según varios estudios observacionales, con medianas de seguimiento de entre 7,5 y 20,5 años. La RT arterial se produce en pacientes con trombosis arterial al debut, la RT venosa ocurre en aquellos con trombosis venosa al debut, y la patología obstétrica recurrente en pacientes que debutan con patología obstétrica, lo cual ocurre hasta en el 80% de los casos.^(66, 67)

El tipo de recurrencia trombótica más frecuente en un estudio europeo fue de carácter arterial (63.5%), pese a que la trombosis al debut fue de carácter venoso en el 53.0%. La localización de eventos trombóticos incluyó infarto cerebral (5.3%), ATI (4.7%), TVP (4.3%), TEP (3.5%) e IMA (1.9%).⁽⁶⁶⁾

Kearon et al. ⁽⁶⁸⁾ mostraron en su trabajo un 10% de RT y al analizar las posibles causas identifican que un mayor riesgo de recurrencia se asoció con la presencia de un mismo aAF detectado positivo en dos ocasiones y menos riesgo en aquellos donde eran positivos en un solo examen o en dos exámenes pero en los que se detectaban diferentes anticuerpos.

En pacientes con aAFs triple positivos se ha demostrado la incidencia acumulativa de eventos tromboembólicos de un 12% después de un año del primer evento, 26% después de cinco años y 44% después de 10 años a pesar de una anticoagulación permanente.⁽⁴⁾

1.6.2. Daño orgánico acumulado (DOA)

Cuando se habla de actividad es un cambio potencialmente reversible casi siempre debido a la naturaleza inflamatoria de una enfermedad, sin embargo el daño orgánico se refiere a la pérdida irreversible y progresiva de la función normal de uno o más órganos.⁽¹⁰⁾

A través de los años algunos autores han comprobado las deficiencias de las escalas de daño diseñadas para LES, que eran aplicadas en los pacientes con SAF, como el Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) y, Systemic Damage Index (SDI), porque omiten y subestiman elementos importantes como el tromboembolismo pulmonar, la trombosis mesentérica y la neuropatía óptica. Esto incrementó la necesidad de una escala específica para el SAF.⁽⁶⁹⁾

Desde finales de los años 1990, Amigo *et al.*⁽⁷⁰⁾ desarrollaron una escala de daño en pacientes con SAF. Pero no fue hasta después de varios años que un debate de expertos diseñó y validó el Damage Index in Antiphospholipid Syndrome (DIAPS), que consiste en 37 elementos. Cada elemento tiene una puntuación de 1 y está basada en alteraciones en diferentes sistemas de órganos. ⁽¹²⁾ (ANEXO 4)

A pesar de que este índice ha sido validado en múltiples estudios que apoyan su utilidad, algunos autores han señalado que presenta limitaciones, pues no incluye manifestaciones no trombóticas como la enfermedad tipo esclerosis múltiple y la hemorragia pulmonar difusa. ⁽¹²⁾

Otros plantean que el DIAPS no contempla las consecuencias del tratamiento, que en este caso son los anticoagulantes.⁽⁶¹⁾ La mayor de estas complicaciones

son las hemorrágicas, reconocidas por otros autores, que además fue la principal causa de muerte en pacientes con 10 años de seguimiento en el estudio (EURO APS Project).⁽⁶⁶⁻⁷¹⁾

El desarrollo de nuevos eventos trombóticos en los pacientes con SAF se ha asociado en estudios retrospectivos a presencia de daño orgánico y disminución de la supervivencia.⁽⁶⁷⁾ y el 29% con una mediana de seguimiento de 18 años.⁽⁷²⁾ Medina *et al.*⁽¹⁰⁾ encontraron daño en el 98,5% de su serie y los daños más comunes fueron el neuropsiquiátrico y el vascular periférico. Asimismo otro autor identificó al daño orgánico neurológico como el más frecuente, relacionado con la trombosis de tipo arterial.⁽⁶⁷⁾

1.6.3 Mortalidad

La morbimortalidad en los pacientes con SAF depende de la manifestación clínica de debut, del perfil de aAFs y de otros factores protrombóticos asociados en el paciente. El Euro-Phospholipid Project Group, reporta una mortalidad en pacientes con SAF de un 9,3% con una edad media de 59 años y las principales causas de muerte descritas son : la trombosis arterial severa (IMA), el infarto cerebral y el embolismo pulmonar, seguido de complicaciones infecciosas y hemorrágicas. La supervivencia global estimada a los 5 y 10 años es de 95% y 91 %, respectivamente.⁽⁷³⁾

1.7 Pronóstico, factores pronósticos y modelos pronósticos

En la práctica clínica, el término pronóstico significa predicción y se refiere al riesgo de resultados futuros de la salud en personas con una enfermedad determinada, es decir, a dar información sobre los posibles sucesos o desenlaces esperados. En las ciencias de la salud, un área importante de la investigación se dirige a establecer y determinar el pronóstico de las enfermedades.⁽⁷⁴⁾

El objetivo de los estudios de pronóstico es generar escalas para predecir la probabilidad de desenlaces específicos (por ejemplo, muerte). Las escalas son construidas con la incorporación de variables determinadas en momentos preestablecidos. Los factores pronósticos son características de los pacientes, particularidades de las enfermedades o estudios de laboratorio o imagenológicos y de preferencia deben ser potencialmente determinantes para el resultado,

deben ser accesibles en el tiempo, el método de su obtención debe ser confiable y reproducible y medidos preferentemente con escalas cuantitativas.⁽⁷⁵⁾

Los estudios de cohorte son ideales para determinar un modelo en los que se establece el momento de inicio o de análisis sobre la evolución de una enfermedad, el periodo de seguimiento al desenlace de interés, el tipo de desenlace y los factores o marcadores pronósticos por investigar.⁽²⁴⁾

Predecir el futuro de un evento adverso es la piedra angular de los estudios de pronóstico. Un grupo de investigadores creó la estrategia para investigaciones pronósticas Prognosis Research Strategy (PROGRESS), con el objetivo de estandarizar su metodología, dentro de la cual una de ellas tiene como propósito identificar el conjunto de predictores más importantes de un determinado suceso adverso y predice la probabilidad de un individuo de experimentar el evento que se mide.⁽⁷⁴⁾

The Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD) es una guía que desarrolló también un grupo de recomendaciones para estandarizar el reporte de los estudios que diseñan, validan y actualizan modelos de predicción ya sea con fines pronósticos o de diagnóstico.⁽²⁸⁾

Los modelos predictivos -también llamados «modelos pronósticos», «escalas de riesgo», «reglas de predicción»- son herramientas que combinan múltiples predictores asignándole un peso relativo a cada uno para obtener un riesgo de probabilidad, son instrumentos matemáticos diseñados para la orientación profesional en áreas de incertidumbre para facilitar la toma de decisiones, en las que se incluyen 3 o más variables tomadas de la historia clínica, examen físico y técnicas de diagnóstico simple, que proporcionarán la probabilidad de un determinado resultado o una acción terapéutica.⁽⁷⁶⁾

La estratificación del riesgo es una de las investigaciones médicas actuales y tiene como objetivo identificar individuos con alto riesgo de evolución desfavorable de una enfermedad, en un determinado periodo de tiempo, por lo que pueden ser objeto de estrategias preventivas y posibles tratamientos.⁽⁷⁷⁾

Uno de los retos más importantes desde el punto de vista clínico en el manejo de los pacientes con aAFs es predecir cuál es el riesgo de presentar un primer evento clínico. Para ello se comenzó a investigar sobre escalas de predicción de riesgo en pacientes portadores de aAFs. El aPLS creada en 2012, por Otomo,

en la cual solo se tuvo en cuenta el perfil de los aAFs (AL, aCL, aB2GP1) y estratifica el riesgo en bajo, medio o alto en dependencia del tipo y número de estos anticuerpos presentes.⁽²⁶⁾

Otra escala de predicción es el GAPSS, desarrollada por Sciascia en el 2013, incluye, además del perfil de aAF con criterio, el aFS/PT y los FRCV (la hiperlipidemia y la HTA) como componentes de puntuación de la escala. ⁽²⁷⁾

Debido a que el anticuerpo aFS/PT no está incluido en los criterios de laboratorio de Sídney 2006 y no se encuentra disponible en la mayoría de laboratorios para un uso clínico asistencial se construyó la escala GAPSS ajustada (aGAPSS) en la cual se elimina el aFS/PT.⁽⁷⁸⁾ (ANEXO 5)

Recientemente se construyó una escala para determinar el riesgo de trombosis en pacientes con LES, donde se incluye el C4d y el C3 de las plaquetas y el AL o el FS/ PT en ausencia del primero, aunque la misma no ha sido validada en pacientes sin lupus.⁽⁹⁾

Estas escalas pronósticas han sido empleadas en diferentes estudios y son de utilidad clínica, sin embargo presentan sus limitaciones, porque solo pronostican el riesgo de trombosis en pacientes con aAFs positivos, omiten aspectos epidemiológicos y clínicos con criterio y manifestaciones extracriterio del SAF y no están basadas en estudios de supervivencia que son los recomendados en la literatura para determinar el pronóstico.

Un sistema pronóstico incluye factores de riesgo, sistema de estadiamiento, reglas de decisión, modelos estadísticos, algoritmos computacionales y han sido desarrollados para estandarizar y resaltar la precisión en la valoración pronóstica, una vez desarrollado puede ser usado para generar predicción en pacientes donde el evento que se investiga no ha ocurrido todavía. Es una herramienta que utiliza múltiples variables y ofrece información valiosa que los médicos pueden utilizar para adaptar las estrategias de tratamiento, establecer expectativas realistas con los pacientes y mejorar la atención y los resultados clínicos.⁽⁷⁹⁾

1.8. Conclusiones del capítulo 1

Desde la perspectiva más general, la multitud de factores genéticos y adquiridos que intervienen en la aparición de las trombosis, hacen que cada paciente con SAF muestre una identidad propia.

El conocimiento alcanzado para explicar los mecanismos implicados en la génesis de este síndrome no es aún suficiente, sin embargo el avance vertiginoso de la genética podría dar la clave para terapias más eficientes; las cuales deben emplearse de forma óptima con un enfoque personalizado, que tengan en cuenta la variabilidad en su curso clínico que se logra con un pronóstico preciso, científicamente corroborado de la ocurrencia de los eventos adversos en su evolución.

CAPÍTULO 2
DISEÑO
METODOLÓGICO

CAPÍTULO 2. DISEÑO METODOLÓGICO

Este es un estudio de cohorte observacional realizado a través de una base de datos recogida prospectivamente de pacientes con síndrome antifosfolípido, desde enero del 2000 a diciembre del 2015, que fueron seguidos en la consulta de enfermedades autoinmunes del hospital Universitario Clínico Quirúrgico Arnaldo Milián Castro de Villa Clara y la investigación se realizó desde enero 2019 a diciembre 2022.

2.1. Población y muestra

La población objeto de estudio fue de 156 pacientes que fueron evaluados con sospecha de SAF en un período de 15 años (2000-2015) y con seguimiento evolutivo en el mismo hospital.

Se definió una muestra de 128 pacientes con el siguiente criterio de inclusión:

1. Cumplir con los criterios de clasificación de Sapporo 1999 / Sídney 2006 (Anexo) para el SAF, asociado o no al LES.

Criterios de exclusión:

1. No contar con todos los criterios de clasificación para el SAF.
2. Los pacientes con SAF asociados a otras enfermedades autoinmunes, infecciosas o neoplásicas, diferentes del LES.

2.2. Métodos, técnicas y procedimientos.

Métodos

Para la realización de la presente investigación se emplearon diferentes métodos:

Observación Científica: se empleó para la obtención de información respecto al problema de investigación, lo que permitió identificar los diferentes eventos adversos a través del tiempo para descripción e interpretación.

Análisis y revisión documental: En la obtención de la información necesaria para desarrollar la investigación, se confeccionó una planilla para la recogida de los datos que se obtuvieron en la revisión de las historias clínicas ambulatorias y de ingreso sustentados en bases teóricas aportadas por investigadores en la literatura consultada.

Métodos matemáticos: Se emplearon para el procesamiento de la información emanada de la aplicación de la planilla de datos.

Análisis y síntesis: contribuyó a profundizar en el objeto de estudio como un todo y en sus partes integrantes, que permitió su descomposición y unión y enriqueció el proceso investigativo sobre la definición de los eventos adversos de mortalidad, recurrencia y daño.

Inducción y deducción: permitió hacer integraciones valorativas desde los referentes estudiados, arribando posteriormente a generalizaciones teóricas importantes.

Desde el punto de vista metodológico de la investigación, las variables clínicas con relación a los síntomas y factores de riesgo cardiovascular se evaluaron a través del método clínico y epidemiológico.

Medición: se empleó para las mediciones de la talla, el peso, la tensión arterial, además de las medidas en que se expresan los resultados de los exámenes de laboratorio.

Procedimientos y técnicas

Todos los pacientes diagnosticados con SAF fueron evaluados por un equipo multidisciplinario de angiólogos, hematólogos neurólogos, neumólogos, obstetras y psicólogos para su diagnóstico, de acuerdo a cada caso en particular, con un seguimiento periódico cada 6 meses.

Se tomó siempre en cuenta que los eventos obstétricos con criterio de SAF estuvieran documentados por la especialidad correspondiente y por el ultrasonido obstétrico en caso de insuficiencia placentaria. Las trombosis fueron diagnosticadas por especialistas de Angiología y confirmadas por los estudios de ultrasonido doppler en las trombosis de los miembros. El angio TAC o RMN fueron empleados en los pacientes con sospecha de TEP o trombosis cerebral. Aquellos que necesitaron ingresos en el hospital, ya fuera en salas convencionales o de terapia intensiva durante los eventos trombóticos graves, fueron también monitorizados.

Para la detección del AL en el laboratorio se empleó el tiempo de tromboplastina parcial activada, y el tiempo de coagulación con caolín. Siempre que se demostró la prolongación del tiempo de coagulación del plasma del paciente por alguno de estos métodos se realizaron dos pruebas adicionales:

Test de mezclas: la muestra plasmática del paciente se mezcló en una proporción 1:1 con plasma de donante sano, para asegurar que la prolongación del tiempo de coagulación en la prueba de detección o cribado no se debía a la

deficiencia de un factor de la coagulación, sino a un inhibidor (factor dependiente de fosfolípidos) presente en el plasma problema.

Test confirmatorio: se evidenció que existía actividad inhibitoria dependiente de fosfolípidos mediante la adición de una fuente de fosfolípidos o de plaquetas. Esto confirmó que el factor inhibidor era dependiente de fosfolípidos.

Para el test de AL se empleó el reactivo Diagnostica Stago PTT/ LA y se repitió de seis a 12 semanas después del primer test de AL positivo, para su confirmación. Este examen siempre se realizó por el mismo personal de laboratorio con experiencia en la realización de esta técnica para evitar sesgos de diagnóstico.

El test de AL se realizó a todos los pacientes estables clínicamente. En el caso de los tratados con warfarina, se cambió por la heparina de bajo peso molecular (HBPM) subcutánea, y se realizó el AL cinco días después de suspendida la warfarina y 12 horas después de la última dosis de HBPM.

En los pacientes con criterio clínico de SAF, con test de AL negativo, se efectuó el aCL en el laboratorio de Inmunología del Hospital Hermanos Ameijeiras o en el Laboratorio de Inmunología del Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas Victoria de Girón, donde se encontraba disponible este examen. En los pacientes con aCL positivo en su primer examen, se les repitió también después de las 12 semanas, para su confirmación.

El aCL se determinó rutinariamente por ELISA para los isotipos IgG, IgM e IgA. El punto de corte para establecer un resultado positivo se estableció en cada caso: I) entre el percentil 95 y 99, o II) el correspondiente al percentil 99 de una población local sana representativa o III) aCL mayor a 40 unidades.

Al inicio del seguimiento y de forma periódica, se les indicó a todos los pacientes hemograma, hemoquímica, perfil inmunológico (factor reumatoide, complemento C3 y C4, inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM, crioglobulinas, serología VDRL, prueba de Coombs directa e indirecta), conteo de Addis, proteinuria de 24 horas.

Se les realizó ecocardiograma para detectar valvulopatías (endocarditis de Libman Sacks, engrosamiento valvular, estenosis e insuficiencias), hipertensión pulmonar, trombos intracardiacos, miocardiopatías y derrame pericárdico.

El anticuerpo antinuclear (ANA) y anti DNA, fueron indicados a todos los casos (para ambos se empleó el test de ELISA).

El protocolo de tratamiento empleado en las trombosis arteriales y venosas fue la HBPM a dosis 60 unidades dos veces al día (dosis terapéutica) seguido de warfarina oral de 4 a 6 mg al día. La HBPM fue suspendida cuando se alcanzó el INR deseado de 2 a 3, en aquellos pacientes con trombosis venosa, y un INR entre 3 a 3.5 para la trombosis arterial; excepto para la trombosis cerebral en la que fue indicada la aspirina en dosis de 81 mg diarios, ambos de forma indefinida.

En una paciente que hizo alergia a la warfarina se empleó el acenocumarol a dosis de 4-8 mg al día. Además en los pacientes con LES asociado se indicó la hidroxicloroquina a dosis diaria de 200 a 400 mg al día.

2.3 Técnicas de recolección de la información

La información se obtuvo de las historias clínicas ambulatorias y de los ingresos hospitalarios. Las causas de muerte fueron recogidas de los protocolos de necropsias del Departamento de Anatomía Patológica y de los certificados de defunción del Departamento de Estadística del hospital Clínico Quirúrgico Universitario Arnaldo Milián Castro.

Como instrumento de recolección de datos se confeccionó una planilla. (ANEXO 6).

Los datos se almacenaron en un libro de Microsoft Excel versión 16.0 y exportado al procesador estadístico SPSS versión 22.0. Se utilizó además el software libre R, versión 4.1.3 (2022- 03-10) (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria) para procesar los datos.

2.4 Etapas en el procesamiento estadístico

- Estudio descriptivo de las variables y eventos adversos

La descripción de las variables cuantitativas se realizó a través de medidas de tendencia central (media y mediana) de dispersión (desviación estándar e intervalos intercuartílicos).

Las variables cualitativas se resumieron mediante frecuencias absolutas y relativas (porcentajes). Fue explorada la normalidad con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, cuya hipótesis nula considera que la variable se distribuye normalmente; no rechazada cuando la significación del estadígrafo fue mayor que un α igual a 0,05 (α =nivel de significación para una confiabilidad del 95%).

-Estimación de las funciones de supervivencia y determinación de las variables predictoras. (ANEXO 7)

En esta segunda etapa se empleó el método de Kaplan Meier para estimar los tiempos de supervivencia con relación a los eventos adversos (RT, DOA y muerte), se tuvo en cuenta que las entradas de los pacientes al estudio, y su salida, tuvieron lugar en tiempos distintos. Mediante el contraste de los estratos de comparación, método de Log-Rank, se identificaron las posibles variables predictoras.

Este método arrojó un estadístico que sigue una distribución probabilística Chi Cuadrado y su valor de significación asociado. Las variables que exhibieron valores de significación menores de 0,10 fueron consideradas significativas en el aporte a la supervivencia.

-Confección de los modelos predictivos

Se aplicó la regresión de Cox para riesgos proporcionales, que genera un modelo predictivo multivariado para datos de tiempo de espera hasta la ocurrencia del evento. La selección de las variables de la escala fue a partir de los predictores obtenidos del estudio de supervivencia de Kaplan Meier. En la construcción de los modelos se empleó el método de selección hacia atrás (backward). A partir de los puntajes se calculó el riesgo de que ocurra el evento en el instante (t), mediante la siguiente expresión matemática:

$$h(t)=h_0(t)e^{(\beta_1X_1+\beta_2X_2+\beta_3X_3+\beta_4X_4+...+\beta_pX_p)}$$
, donde p es el número de variables predictoras y $h_0(t)$ es el riesgo línea base (basal), el cual se multiplica por la exponencial del valor del predictor lineal, en el que se incluyen las variables predictoras, así como los coeficientes correspondientes a cada una de estas. El valor uno representa la presencia de la característica o atributo asociado a la variable y el cero su ausencia.

-Evaluación del rendimiento de los modelos predictivos

Se procedió a la calibración que es la medida que expresa la concordancia entre los resultados observados y las predicciones de los modelos, a través de la prueba de Gronnesby y Borgan, que es la variante del test de Hosmer Lemeshow para la regresión de Cox. Para evaluar la discriminación se usó el área bajo la curva ROC (AUC), la cual puede determinarse para diferentes momentos del tiempo.⁽⁸⁰⁾

El área bajo la curva ROC puede ser usada como una medida de la exactitud en muchas aplicaciones. Si se comparan dos clasificadores, a través de sendas curvas ROC se puede decidir en general que la de mayor área bajo ella identifica al mejor clasificador, o más precisamente, el clasificador para el cual se pueda obtener un punto más alto en el eje Y (mayor ordenada) con un punto más bajo en el eje X (menor abscisa).

Se consideró el estadígrafo “c” asociado al área bajo la curva (ABC) con la siguiente escala

- Valor de “c” < 0,50 posee mala capacidad predictiva.
- Valor de “c” entre 0,50-0,60 posee fallida capacidad predictiva.
- Valor de “c” entre 0,60-0,70 posee pobre capacidad predictiva.
- Valor de “c” entre 0,70-0,80 posee aceptable capacidad predictiva.
- Valor de “c” entre 0,80-0,90 posee buena o muy buena capacidad predictiva.
- Valor de “c” entre 0,90-1,00 posee excelente capacidad predictiva.

Para la comprobación del supuesto de riesgos proporcionales se aplicó la prueba de los residuos de Schoenfeld para cada una de las variables que intervienen en el modelo.⁽⁸¹⁾

En aquellas variables donde se verificó el grado de colinealidad entre los predictores importantes, se utilizó la experiencia y la información de la autora sobre el tema para excluir dichas variables del modelo final.

-Construcción de los nomogramas pronósticos de supervivencia (SAFSCORE-M, SAFSCORE-R y SAFSCORE-D)

La representación gráfica de los modelos estadísticos pronósticos se logró con la construcción de los nomogramas, ellos establecieron la probabilidad individual de cada evento clínico, mediante la integración de diversas variables predictoras. El nomograma otorga a cada variable de pronóstico una puntuación en la escala de puntos en la parte superior. Al sumar estas puntuaciones se ubicará el valor en la puntuación total de la escala en la parte inferior, que permiten finalmente predecir la supervivencia y trazar una línea vertical y ofrece la posibilidad de predecir la supervivencia de estos pacientes a los tres, cinco y 10 años.

-Validación interna de los modelos pronósticos para RT, DOA y muerte

Al no existir en este estudio una cohorte diferente para la validación externa, que es el procedimiento indicado, se procedió a la validación interna, como parte

necesaria del modelo de desarrollo que se realiza solo en la muestra original del estudio. Para llevar a cabo este procedimiento se emplearon los métodos de bootstrapping y el K folder cross-validation.⁽²⁵⁾

2.5. Operacionalización de las variables

Las variables independientes fueron las referentes a características epidemiológicas y clínicas (manifestaciones trombóticas y obstétricas con criterio de SAF), las características clínicas que aparecen definidas como extracriterio por Radin *et al* ⁽⁸²⁾, además de los exámenes del perfil inmunológico y los medicamentos empleados. Las variables dependientes están relacionadas con el tiempo por tratarse de un estudio de supervivencia.

2.5.1 Variables independientes

II. Variables epidemiológicas:

Edad al inicio de los síntomas (en años): edad en años cumplidos en la cual ocurrió el primer síntoma del SAF. Cuantitativa continua. Escala: edad en años.

Edad al diagnóstico: edad en años cumplidos en la cual se realizó el diagnóstico de SAF. Cuantitativa continua Escala: edad en años.

Sexo: Según sexo biológico. Cualitativa nominal dicotómica Escala: masculino y femenino

Color de la piel: según el color de piel referido en la historia clínica. Cualitativa nominal dicotómica. Escala: blanca y no blanca

Tiempo al diagnóstico de SAF: tiempo en años que transcurrió desde que ocurrió el primer síntoma del SAF hasta que se realizó el diagnóstico. Cuantitativa continua. Tiempo en años.

Factores de riesgo cardiovasculares:

Hipertensión arterial (HTA): se consideró cuando los pacientes tenían diagnóstico previo y/o si tomaban tratamiento antihipertensivo. Para los casos que fueron diagnosticados como hipertensos durante el seguimiento, los criterios fueron: al menos dos tomas de tensión arterial mayor o igual a 140/90 o que llevaran tratamiento hipotensor por diagnóstico previo. Cualitativa nominal dicotómica.

Diabetes mellitus (DM): se consideraron diabéticos los sujetos que presentaban dos exámenes de glicemia en ayunas mayor o igual a 7 mol/l o una prueba de tolerancia a la glucosa a las dos horas de 11.1mmol/l o más o dos glicemias al

azar mayores o iguales de 11,1mmol/l o aquellos que ya recibían tratamiento antidiabético (metformina, otros antidiabéticos orales y/o insulina). Cualitativa nominal dicotómica.

Obesidad: según cálculo de Índice masa corporal a partir de peso y talla referidos en la historia clínica con valor $\geq 30\text{kg/m}^2$ $\text{IMC} = \text{peso en kg} / (\text{Talla en m})^2$. Cualitativa nominal dicotómica.

Hiperlipidemia: se considera la existencia de hiperlipidemia en aquellos sujetos que realizaban tratamiento con estatinas, fibratos u otros fármacos hipolipemiantes. Antecedentes de cifras de: colesterol de 6,2 mmol/l o más, triglicéridos de 2,3mmol/l o más, LDL menor de 1 y/ o LDL mayor o igual a 4,1mmol/l. Cualitativa nominal dicotómica.

Tabaquismo: Según dato recogido en la historia clínica, teniendo en cuenta que fuese fumador independientemente del número de cigarrillos fumados o exfumador de menos de 1 año. Cualitativa nominal dicotómica.

II. Variables clínicas:

Síntoma inicial relacionado con SAF: (incluyó cualquier manifestación trombótica, obstétrica y otras llamadas criterio extra). Cualitativa nominal politómica.

Presencia de LES: pacientes con criterios del American College of Rheumatology (ARA). (ANEXO 8). Cualitativa nominal dicotómica.

Tipo de SAF:

Trombótico: tiene como criterio diagnóstico la presencia de uno o más eventos trombóticos: arteriales, venosos o ambos. Cualitativa nominal dicotómica.

Obstétrico: tiene como criterio diagnóstico la presencia de uno o más eventos obstétricos de los mencionados en los criterios de clasificación del SAF (Sapporo 1999/ Sídney 2006). Cualitativa nominal dicotómica.

Mixto: cualquier combinación en un mismo paciente de al menos un evento trombótico y uno obstétrico de los antes mencionados. Cualitativa nominal dicotómica.

Manifestaciones clínicas con criterio de SAF:

Trombosis arteriales: cualquier oclusión en la circulación arterial, diagnosticada por el especialista y corroborada por estudio doppler. Cualitativa nominal dicotómica.

Trombosis venosas: cualquier oclusión en la circulación venosa, diagnosticada por el especialista y corroborada por estudio doppler. Cualitativa nominal dicotómica.

Accidentes obstétricos en el SAF: al menos uno de los siguientes: tres o más abortos de menos de 10 semanas, al menos un aborto de más de 10 semanas, muerte fetal, parto pretérmino, bajo peso al nacer, preeclampsia y eclampsia, o cualquier accidente obstétrico contemplado dentro de los criterios de SAF. Cualitativa nominal polinómica.

Tipos de eventos obstétricos:

Abortos espontáneos de más de 10 semanas: pérdida fetal sin causa aparente entre las 10 y las 22 semanas de embarazo. Cualitativa nominal dicotómica.

Abortos espontáneos de menos de 10 semanas: pérdida fetal sin causa aparente antes de las 10 semanas de embarazo. Cualitativa nominal dicotómica.

Parto pretérmino: parto que se produce antes de lo normal, ya sea antes que el feto haya alcanzado los 2000 g o antes de las 37 semanas de la gestación. Cualitativa nominal dicotómica.

Preeclampsia: complicación del embarazo caracterizada por proteinuria, hipertensión y edema después de las 24 semanas de gestación. Cualitativa nominal dicotómica.

Eclampsia: complicación del embarazo caracterizada por proteinuria, hipertensión y convulsiones. Cualitativa nominal dicotómica.

Muerte fetal: cuando se constata por ultrasonido obstétrico la muerte del feto por causa de una insuficiencia placentaria. Cualitativa nominal dicotómica.

Localización de las trombosis: sitio anatómico vascular arterial o venoso donde ocurre la oclusión del vaso por trombosis. Cualitativa nominal politómica.

Primera trombosis venosa: cuando la trombosis inicial afectó a un vaso venoso. Cualitativa nominal dicotómica.

Primera trombosis arterial: cuando la trombosis inicial afectó a un vaso arterial. Cualitativa nominal dicotómica.

Manifestaciones clínicas extracriterio de SAF:

Livedo reticularis: proceso vasoespástico acentuado por la exposición al frío que se manifiesta por un moteado azul rojizo característico que afecta toda la pierna y con menos frecuencia los brazos. Cualitativa nominal dicotómica.

Trombocitopenia: recuento de plaquetas inferior a $100 \times 10^9/L$ o $100 \times 10^3/mm^3$ en dos o más ocasiones. Cualitativa nominal dicotómica.

Anemia hemolítica autoinmune: presencia de anemia por hemólisis con prueba de Coombs positiva. Cualitativa nominal dicotómica.

Úlceras en las extremidades: lesión circunscrita como un cráter de la piel producida por la necrosis asociada a procesos inflamatorios. Cualitativa nominal dicotómica.

Alteraciones de las válvulas cardíacas: todas las valvulopatías (estenosis, insuficiencias, engrosamiento o prolapso valvular de cualquier válvula sin una causa conocida diferente al SAF, constatadas por el examen físico de un especialista en Cardiología o Medicina Interna y corroborada por ecocardiograma o historia de cirugía valvular. Cualitativa nominal dicotómica.

Fenómeno de Raynaud (trastorno clínico caracterizado por cambios de coloración de la piel de zonas distales provocado por ataques episódicos de vasoespasmo de arterias y arteriolas, secundario al frío o el estrés. Cualitativa nominal dicotómica.

Corea: trastorno neurológico caracterizado por movimientos rápidos, involuntarios e inútiles. Cualitativa nominal dicotómica.

Epilepsia: disritmia cerebral caracterizada por movimientos paroxísticos de varios grupos musculares que pueden ser localizados o generalizadas. Cualitativa nominal dicotómica.

Estado final:

Fallecido: evolución desfavorable que se corrobora por la historia clínica, los certificados de defunción y los protocolos de necropsia. Cualitativa nominal dicotómica.

Vivo: que se mantuvo vivo con evolución favorable hasta el final del estudio. Cualitativa nominal dicotómica.

Causas de muerte: aquellas que aparecieron en los protocolos de necropsia o en los certificados de defunción, para lo cual se tomaron solo las causas intermedias por ser las más representativas para indicar las complicaciones secundarias al SAF. Cualitativa nominal politómica.

Recurrencia de los eventos trombóticos: cuando después de un evento trombótico (arterial o venoso) ocurre otro en el mismo paciente de cualquiera de los dos tipos. Cualitativa nominal dicotómica.

Tipo de recurrencia trombótica: cualquier evento trombótico ya sea arterial o venosa en cualquier vaso del organismo.

Recurrencia trombótica arterial: cuando después de una trombosis ocurre otra en una arteria.

Recurrencia trombótica venosa: cuando después de una trombosis venosa ocurre otra en otro vaso venoso.

Daño orgánico acumulado: se calculó en todos los pacientes estudiados al final del período de observación, a través del DIAPS. Se concluyó que el paciente tenía daño, cuando apareció al menos un evento relacionado en la escala que cuenta con 37 elementos en diferentes sistemas de órganos: cualitativa nominal dicotómica

Tipo de daño: se refiere al sistema de órgano o tejido afectado por disfunción o discapacidad, según el DIAPS. Cualitativa nominal politómica

Número de daños: se refiere a la cantidad de órganos con daño presentes. Cuantitativa discreta.

Variables del perfil inmunológico de laboratorio:

Serología baja reactiva: falso positivo biológico en la serología para sífilis. Cualitativa nominal dicotómica.

ANA: títulos de anticuerpos antinucleares positivos según estudio cualitativo o mediante test de ELISA, mayor o igual a 20 u/L. Cualitativa nominal dicotómica.

Anti DNA: anticuerpo frente a ADN nativo positivo cualitativo o superior a 20 u/l mediante test de ELISA. Cualitativa nominal dicotómica.

Anticuerpo anticardiolipina: anticuerpos antifosfolípidos que reacciona contra una amplia variedad de fosfolípido aniónicos. Cualitativa nominal dicotómica.

Anticoagulante lúpico: anticuerpos antifosfolípidos que reacciona contra una amplia gama de fosfolípidos aniónicos.

Complemento C3 y C4 bajos: porciones del complemento por debajo de 0,78 mmol, y por debajo de 0,10 mmol, respectivamente. Cualitativa nominal dicotómica.

Crioglobulinas: cuando se detectan anticuerpos tipo crioglobulinas en sangre. Cualitativa nominal dicotómica.

Factor reumatoide: presencia de autoanticuerpos de tipo IgM producido contra la porción Fc de la inmunoglobulina G (IgG) con títulos elevados en ciertas patologías reumáticas y en algunas infecciones crónicas.

Medicamentos empleados: Se consideró cuando fueron utilizados de forma regular o en forma de pulsos y lograron completar un ciclo de tratamiento (aspirina, warfarina, hidroxiclороquina/clороquina, prednisona, azatioprina, metilprednisolona, ciclofosfamida e intacglobin): Cualitativa nominal dicotómica.

2.5.2 Variables dependientes

Las variables dependientes empleadas en el estudio de supervivencia

Tiempo de supervivencia sin recurrencia trombótica: años que transcurren desde que al paciente presenta la primera trombosis ya sea arterial o venosa hasta que ocurre la segunda trombosis. Cuantitativa continua Escala: tiempo en años.

Tiempo de supervivencia sin daño: años que transcurren desde que se diagnostica la enfermedad a que ocurre el daño. Cuantitativa continua. Escala: tiempo en años.

Tiempo de supervivencia global: son aquellos años que transcurren desde el diagnóstico de la enfermedad hasta que ocurre la muerte. Cuantitativa continua. Escala: tiempo en años.

2.6 Aspectos éticos de la investigación

Este estudio fue aprobado por el Consejo de Ética Médica del Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro y conducido en concordancia con la declaración de Helsinki ⁽⁸³⁾ para las investigaciones en humanos. No fue necesario el consentimiento informado porque no se aplicó ningún medicamento o intervención con fines experimentales en los pacientes.

CAPÍTULO 3

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

CAPÍTULO 3. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

3.1 Comportamiento de las variables epidemiológicas y clínicas

En la tabla 1 se observó que la media de la edad al inicio de los síntomas en los 128 pacientes, que constituyeron la muestra en este estudio; fue de 43,6 años, con una mediana de 45 años, una desviación típica de 9, con un intervalo intercuartílico de 38-49,5 años.

Tabla 1. Caracterización demográfica de los pacientes con síndrome antifosfolípido

Variables		Valores
Edad (años)		
	Nº.	128
	Mínimo	22
	Máximo	70
	Media	43,6
	Desviación típica	9,1
	Mediana	45,0
	Intervalo intercuartílico	38 - 49,5
	Significación (p ^a)	0,002
Sexo		
Femenino		
	Nº.	118
	%	92,19
Masculino		
	Nº.	10
	%	7,81
Color de la piel		
Blanca		
	Nº.	111
	%	86,72
No blanca		
	Nº.	17
	%	13,28

Fuente: Historia clínica.

^a Prueba de Kolmogorov-Smirnov

Se constató que los valores de esta variable tenían distribución Normal ($p=0,002$). Predominó el sexo femenino con 118 casos para el 92,19%. Los pacientes con el color de la piel blanca fueron los más frecuentes (86,72%).

Estos resultados coinciden parcialmente con una investigación realizada en Japón en una cohorte de pacientes con SAF, donde se reportó una edad promedio de inicio de los síntomas de 39 años, con un 85,7 % de mujeres.⁽⁸⁴⁾

Otro estudio describió un 78,8 % del sexo femenino, con una edad media de 49,1 años; cifras similares a los hallazgos de este trabajo.⁽⁸⁵⁾

Sin embargo, en la exploración epidemiológica liderada por Duarte–García *et al.*⁽⁸⁶⁾ en una cohorte de pacientes con SAF seguidos durante 15 años, encontraron un 55% de mujeres con una edad media de 54,2 años y un 97% de pacientes blancos, lo cual no concuerda con los presentes resultados.

El predominio del sexo femenino en este estudio puede explicarse porque estas pacientes fueron diagnosticadas con SAF en una consulta de enfermedades autoinmunes sistémicas, a donde vinieron remitidas para ser investigadas por sospecha de LES, enfermedad que es más frecuente en el sexo femenino.

En la tabla 2 se señalan los valores correspondientes a medidas que describen el tiempo al diagnóstico del SAF. Resultó un tiempo promedio de $6,1 \pm 5,3$ años, lo cual indica una elevada dispersión en esta variable. Además no se constató una distribución normal $p < 0,0001$, por lo que se hizo pertinente determinar el valor de la mediana (que fue de 5 años) y el intervalo intercuartílico (1,5-9,0 años).

Tabla 2. Medidas descriptivas para el tiempo al diagnóstico del síndrome antifosfolípido

Medidas descriptivas	Tiempo (años)
Mínimo	0
Máximo	22
Media	6,1
Desviación típica	5,3
Mediana	5,0
Intervalo intercuartílico	1,5 - 9,0

Fuente: Historia clínica

$p < 0,0001$ Prueba de Kolmogorov-Smirnov para la distribución Normal

En otra investigación se describe que en un 21,4% de la muestra, la duración de los síntomas antes del diagnóstico fue mayor de 5 años; pero solo un 28,6%

menor de 6 meses y argumenta que un diagnóstico temprano permite rapidez en el tratamiento, reducción de las recurrencias y evita las secuelas de discapacidad permanente. Por lo general, estos pacientes visitan varios especialistas antes de ser diagnosticados, por consecuencia se cansan de asistir a los servicios de salud hasta que aparecen las complicaciones más graves. ^(22,87)

Dentro de los factores de riesgo cardiovasculares mostrados en la tabla 3, la HTA apareció en 80 (62,80%) de los casos, la hiperlipidemia en 39 (30,47%) y la obesidad en 38 (29,69%).

Tabla 3. Factores de riesgo cardiovasculares

Factores	Nº.	%
Hipertensión arterial	80	62,50
Hiperlipidemia	39	30,47
Obesidad	38	29,69
Tabaquismo	29	22,66
Diabetes mellitus	16	12,50

Fuente: Historia clínica

La HTA y la hiperlipidemia también son reportados por Yusuke Ogata *et al.*⁽⁸⁴⁾ como los FRCV más importantes en pacientes con SAF en Japón, sin embargo, ellos constataron el hábito de fumar en tercer lugar, mientras en la presente investigación ese lugar fue ocupado por la obesidad.

Amplia prevalencia de HTA, diabetes mellitus e hiperlipidemia también reportó otro estudio, vinculados estos con la presencia de infarto cerebral isquémico y SAF.⁽⁸⁸⁾

Hui Jiang *et al.*⁽⁸⁹⁾ concluyeron que los pacientes con SAF trombótico tenían altos índices de riesgo cardiovascular, entre ellos, la HTA, obesidad, la DM y la hiperlipidemia.

Por su parte Navarro Carpentieri *et al.*⁽⁹⁰⁾ señalaron que la DM tipo 2 y la obesidad estuvieron asociadas fuertemente a las trombosis, sobre todo a las venosas.

En el GAPSS se empleó el perfil de aAFs y se le agregaron los factores tradicionales de riesgo vascular, se obtuvieron como marcadores del índice, la HTA y la dislipidemia.⁽⁹¹⁾

Según Calcaterra *et al.*⁽⁴²⁾ la HTA está asociada además a la estenosis de la arteria renal, comprobada en un 26% de los pacientes con SAF, como manifestación relevante de la aterosclerosis.

Del total de pacientes estudiados 120 (93,75%) tenían LES, como se observa en la Figura 1. La prevalencia del SAFp y SAFs varía en las diferentes series que aparecen en la literatura, dependiendo de la población estudiada.

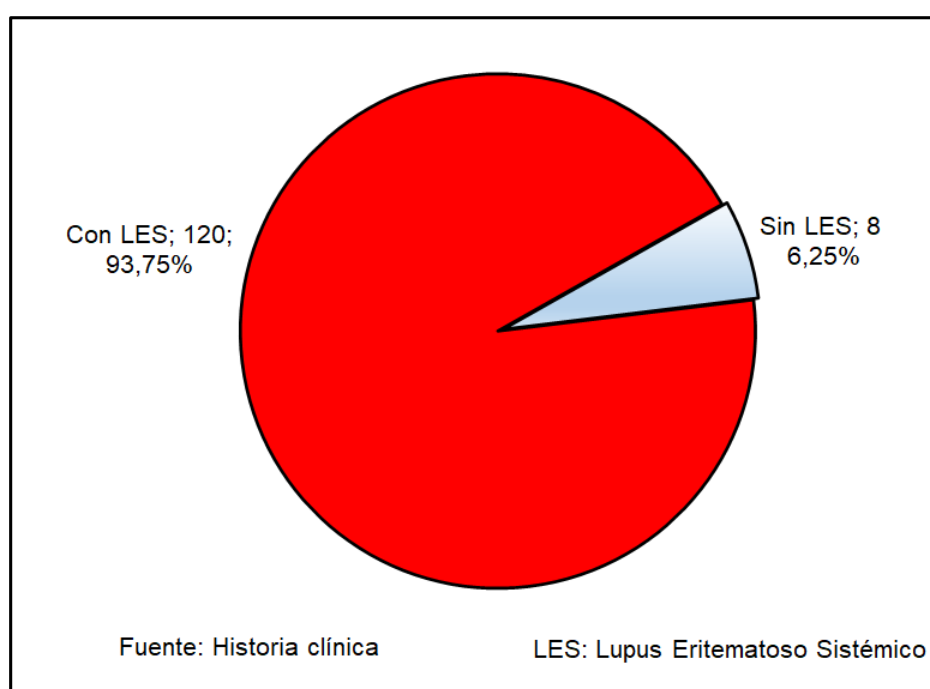


Fig.1. Distribución de pacientes con síndrome antifosfolípido según la presencia de lupus eritematoso sistémico

Diferentes resultados aportaron Serrano *et al.*⁽⁸⁵⁾ quienes mencionan solo 36 pacientes con LES, en una cohorte de 160 casos con SAF.

Dada la asociación del LES con el SAF es posible que juegue un papel importante la superioridad de las mujeres con respecto a los hombres en la presente serie.

Chen *et al.*⁽⁹²⁾ demostraron el alto riesgo de desarrollar LES, especialmente durante los primeros 5 años después del diagnóstico de SAF, con respecto a la población general y argumenta que las interacciones del complejo gen-ambiente han estado implicadas en el proceso de la autoinmunidad, y precisamente el desarrollo del LES se explica por la pérdida gradual de la tolerancia a los

antígenos propios y al desarrollo de autoanticuerpos, también plantea como ejemplo la hipercoagulabilidad en la infección por COVID-19, lo cual supone que ambas enfermedades producen una disregulación en su respuesta inmune.

En la tabla 4 muestra que el aborto espontáneo fue el síntoma inicial atribuible al SAF, que prevaleció en 39 pacientes (30,47%), seguido de la TVP (25%).

Tabla 4. Distribución de los pacientes según el síntoma inicial

Síntoma inicial	Nº.	%
Aborto	39	30,47
Trombosis venosa profunda	32	25,00
Livedo reticularis	12	9,38
Muerte fetal	11	8,59
Infarto cerebral	9	7,03
Tromboembolismo pulmonar	4	3,13
Trombocitopenia	4	3,13
Infarto miocárdico agudo	3	2,34
Ataque transitorio de isquemia	2	1,56
Eclampsia	2	1,56
Migraña	2	1,56
Trombosis arterial	2	1,56
Úlcera de miembros inferiores	2	1,56
Anemia hemolítica autoinmune	1	0,78
Gangrena digital	1	0,78
Preclampsia	1	0,78
Trombosis venosa superficial	1	0,78
Total	128	100

Fuente: Historia clínica

Se observó que el síntoma inicial obstétrico preponderó en esta cohorte, porque muchas de estas mujeres eran remitidas de la consulta de infertilidad del Hospital Materno Mariana Grajales, en Santa Clara, Villa Clara, para ser estudiadas, en busca de enfermedades autoinmunes. Esto confirma el postulado de Hughes:⁽⁹³⁾ “... no debe esperarse a un segundo aborto espontáneo para indicar un estudio

de anticuerpos antifosfolípidos". En dependencia del contexto en que se realice el estudio, las manifestaciones iniciales pueden diferir dado el amplio espectro clínico de este síndrome.

A diferencia de estos resultados, un estudio constató la presencia de trombosis como síntoma inicial en el 64,3% de los pacientes; la mayoría con trombosis arterial del tipo infarto cerebral con 92 pacientes (54,8%), seguido de los abortos espontáneos de más de 10 semanas (19,4%).⁽⁸⁹⁾

En la tabla 5 se clasificaron los tipos de eventos con criterio SAF en trombótico, obstétrico o mixto; el primero sobresalió con 89 pacientes para el 69,53%.

Tabla 5. Eventos trombóticos, obstétricos y mixtos en los pacientes con síndrome antifosfolípido

Eventos	Nº.	%
Trombóticos¹	89	69,53 ^a
Venosos	68	61,82 ^b
Recurrente	28	41,18 ^c
No recurrente	40	58,82 ^c
Arteriales	42	38,18 ^b
Recurrente	11	26,19 ^c
No recurrente	31	73,81 ^c
Obstétricos²	64	50,00 ^a
Abortos espontáneos de menos de 10 semanas (3 o más)	13	13,13 ^d
Abortos espontáneos de 10 semanas o más	33	33,33 ^d
Muerte fetal	28	28,28 ^d
Preclampsia	12	12,12 ^d
Eclampsia	2	2,02 ^d
Retardo en el crecimiento intrauterino	4	4,04 ^d
Parto pretérmino	7	7,07 ^d
Mixtos (trombóticos y obstétricos)	25	19,53 ^a

Fuente: Historia clínica. ¹ Presencia de al menos una trombosis venosa o arterial,

² Presencia de al menos un evento obstétrico, ^a % respecto al total de pacientes con SAF (n=128), ^b % respecto al total de eventos trombóticos (n=110), ^c % respecto al total del tipo de evento trombótico, ^d % en base al total de eventos obstétricos (n=99)

Dentro de los eventos trombóticos, los venosos tuvieron mayor incidencia 68 (61,82%). En cuanto a la recurrencia, esta fue más común en los eventos trombóticos venosos 28 (41,18%), a diferencia de los arteriales donde hubo 11 para el 26,19%. Del total de eventos obstétricos (n=99), predominaron los abortos de 10 semanas o más (33,33%) y la muerte fetal 28 (28,8%).

Los hallazgos en el estudio aquí presentado, coinciden con los de Medina *et al.*⁽¹⁰⁾ en una cohorte de 37 pacientes seguida por 15 años, donde la TVP fue la más frecuente, seguida del TEP y el infarto cerebral.

La tabla 6 muestra la localización de los eventos trombóticos, la TVP ileofemoral con 43 (63,24%), lideró sobre la poplítea y la pulmonar; estas dos últimas compartieron igual porcentaje con cinco pacientes y el 7,35%, respectivamente. De las arteriales, la trombosis cerebral 25 (59,52%) fue la más común.

Se concierda con varios autores que han señalado que los sitios más comunes, tanto en las trombosis arteriales como venosas, son los miembros inferiores y la circulación cerebral.^(85,94,95)

García-Grimshaw *et al.*⁽⁹⁶⁾ reportaron en su cohorte de 120 enfermos en una clínica de pacientes con accidentes cerebrovasculares (ACV), que el 55,8% tenían SAF y de ellos el 69,2% trombosis cerebral. Estos hallazgos difieren de los resultados del presente trabajo.

En el desarrollo del compromiso neurológico, Leal *et al.*⁽³¹⁾ sugieren un estado protrombótico a través de la interferencia con los mecanismos anticoagulantes naturales, además los aB2GPI también se unen a células endoteliales alterando la permeabilidad de la barrera hematoencefálica que causa inflamación y degeneración neuronal, así también argumentan el papel creciente de los efectos directos e inflamatorios sobre las neuronas.

Un estudio reciente afirma que los aAFs presentes en el SAF son capaces de incrementar el riesgo de trombosis arterial, regulan los niveles plasmáticos del factor de Von Willebrand (FVW) y promueven la activación plaquetaria. La presencia de otros factores de riesgo tales como el sexo, la edad, el hábito de fumar y la obesidad, pueden aumentar el efecto de los aAFs e incrementar aún más el riesgo trombótico.⁽⁹⁷⁾

Tabla 6. Tipos de eventos trombóticos según localización

Localización	Nº.	%
Arteriales (n=42)		
Cerebral	25	59,52
Coronaria	7	16,67
Mesentérica	3	7,14
Poplítea	2	4,76
Cerebral y suprarrenal	1	2,38
Digital	1	2,38
Radial	1	2,38
Retina	1	2,38
Subclavia	1	2,38
Venosas (n=68)		
Ileofemoral	43	63,24
Poplítea	5	7,35
Pulmonar	5	7,35
Ileofemoral+ pulmonar	3	4,41
Subclavia	3	4,41
Superficial	3	4,41
Portal	2	2,94
Aurícula izquierda	1	1,47
Axilo subclavia	1	1,47
Cava superior+pulmonar	1	1,47
Humeral	1	1,47

Fuente: Historia clínica

% respecto al total de cada tipo

Cuando se analizan las manifestaciones clínicas extracriterio SAF, incluidas en la tabla 7, se constata que el livedo reticularis con 52 pacientes (40,63%) fue encontrado en una buena parte de los casos, el segundo y tercer lugares lo

ocuparon la nefropatía SAF y el fenómeno de Raynaud con 34 (26,56%) y 32 (25%), respectivamente.

Tabla 7. Manifestaciones clínicas extracriterios de síndrome antifosfolípido

Manifestaciones clínicas	Nº.	%
Livedo reticularis	52	40,63
Nefropatia SAF	34	26,56
Raynaud	32	25,00
Migraña	28	21,88
Alteraciones valvulares	25	19,53
Úlcera de miembros inferiores	25	19,53
Epilepsia	20	15,63
Trombocitopenia	8	6,25
Corea	3	2,34

Fuente: Historia clínica

En el presente trabajo el livedo reticularis prevaleció, mientras que la trombocitopenia solo se presentó en ocho pacientes. En esa misma dirección otros como Guedon *et al.*⁽⁹⁸⁾ en un estudio multicéntrico de 179 pacientes franceses con SAFp, encontró resultados similares a los de este trabajo, al describir el 24 % de la muestra con, al menos, una manifestación extracriterio del SAF; dentro de ellas, el livedo reticularis en 18,6%.

A pesar que se plantea que la trombocitopenia es la manifestación clínica extracriterio del SAF que más prevalece, con un rango de 20% a 50%, en las series más amplias estudiadas; todavía no se incluye ésta en los criterios de clasificación para definir este síndrome.⁽⁹⁹⁾

En la mayoría de los casos la trombocitopenia se ha relacionado con la presencia de aAFs (AL, doble o triple positividad) y escalas de riesgo elevadas pero esto no ha sido confirmado, todavía necesita estudios más robustos. Se ha asociado también a anemia hemolítica microangiopática con severas consecuencias clínicas en pacientes aislados, sin embargo, en la mayoría de los casos con SAF,

la trombocitopenia es ligera a moderada (50 a $150 \times 10^9 /l$), detectada al diagnóstico y estable a través del tiempo.⁽¹⁰⁰⁾

Se reporta por otro autor que la manifestación sin criterio de SAF más común en su serie es la trombocitopenia (25,3%), seguida del livedo reticularis (12,7%), la migraña (11,8%) y las alteraciones de las válvulas cardíacas, (10,1%), a diferencia de esta serie.⁽⁸⁷⁾

Pires *et al.*⁽⁴⁶⁾ teorizan que la patogénesis de la trombocitopenia en el SAF se produce por diferentes causas: 1) incremento de la destrucción por microangiopatía trombótica, como en el SAFc, de causa inmune (por aAF o en el curso de la púrpura trombocitopénica autoinmune) o medicamentosa, 2) por disminución de la producción, 3) por aumento de la agregación plaquetaria, 4) o pseudotrombocitopenia. Aunque el recuento de plaquetas sea bajo en el SAF, no se ha comprobado que se produzcan sangramientos importantes, pero su presencia aumenta el riesgo de ocurrencia de trombosis.

Contrariamente, Pardos-Gea *et al.*⁽¹⁰⁰⁾ constató que la manifestación clínica sin criterio más frecuente es la lesión de las válvulas cardíacas (36%, 42/114), seguido de la migraña (29%, 34/114) y del livedo reticularis (20%, 23/114), lo cual no concuerda con este trabajo.

El livedo reticularis puede ser la primera manifestación clínica del SAFp hasta un 40% y hasta el 70% en el SAF con LES. La fisiopatología del livedo reticularis, pudiera deberse al depósito de complejos inmunes de aAFs en el territorio venoso con flujo sanguíneo lento, que causan la formación de microtrombos y obstaculizan la circulación de retorno. También el livedo se asocia al síndrome seco oftálmico, a la leucopenia y al elevado consumo de complemento.⁽¹⁰¹⁾

Está descrita una prevalencia aumentada de aAFs en los pacientes con fenómeno de Raynaud.⁽⁷³⁾

La nefropatía por SAF se presentó en 34 casos en este estudio, aunque solo 12 fueron confirmadas por biopsia renal. Se plantea que esta afectación renal produce una alta prevalencia de HTA crónica, proteinuria, síndrome nefrótico y enfermedad renal terminal.⁽⁴⁶⁾

La microangiopatía trombótica puede ser la forma aguda de presentación de la nefropatía por SAF, asociada frecuentemente con SAFc; que se distingue por oclusión no inflamatoria de vasos sanguíneos renales, con daño concomitante en otros órganos, y predominio de otras manifestaciones trombóticas. Asimismo,

se encuentran lesiones crónicas, como arterioesclerosis, obliteración fibrosa de arterias y arteriolas, atrofia cortical focal e hiperplasia intimal fibrosa.⁽¹⁰²⁾

La migraña fue la alteración neurológica más frecuente en este estudio, que coinciden con Cervera *et al.*⁽⁷³⁾ quienes reportaron en el Euro phospholipid cohort un 20,2% de casos con migraña.

En la literatura se plantea una prevalencia de migraña en el SAF de cero a 30%. Entre los mecanismos patogénicos se han planteado anormalidades en la función plaquetaria y la interacción del AL con los fosfolípidos neuronales como la esfingomielina. Esta migraña comienza en la adolescencia, mejora posteriormente para reaparecer a los 30 o 40 años, y puede acompañarse de trastornos visuales y del lenguaje. Se considera que la anticoagulación es el tratamiento de elección, lo que sustenta su relación con el SAF.⁽³⁷⁾

La migraña es un posible factor de riesgo de infarto cerebral en pacientes con aAFs y un predictor de otros eventos trombóticos.⁽³¹⁾

Como indica la tabla 8, al hacer el análisis de los resultados del perfil inmunológico fueron significativos el anticoagulante lúpico positivo en 126/128 (98,44%) y el ANA positivo en 63/88 (71,59%).

Una distribución similar de la presencia de los aAFs aparece en un artículo sobre un estudio multicéntrico en 308 pacientes con SAF y el AL fue positivo en el 77%. Otros estudios coinciden también con estos resultados, al informar que el AL es el anticuerpo más frecuentemente confirmado ^(95,103).

Petri *et al.*⁽¹⁰⁴⁾ refieren que el anticoagulante lúpico positivo indica mejor el riesgo de trombosis en pacientes con LES y SAF.

La serología baja reactiva se confirmó en algunos pacientes de este estudio. Ahn *et al.*⁽¹⁰⁵⁾ comentaron que los pacientes con esta condición muestran menor actividad del LES, pero más alto riesgo de trombosis, y la presencia del aCL está asociado a ella de forma independiente.

Recientemente se diseñó una nueva escala de riesgo de trombosis en una cohorte de individuos con LES, donde incluyeron como predictores, el C3 y el C4d de las plaquetas, así como el AL, o en su defecto el aFS/ PT.⁽⁹⁾

En la presente cohorte la prevalencia del ANA en mayor medida y del anti DNA en menor medida, pueden estar dados por la superioridad de pacientes con LES y SAF. Se plantea que la hipergammaglobulinemia y el C3 y C4 bajos se asocian

a infarto cerebral en presencia de AL o aCL y el C3 bajo a compromiso renal de mal pronóstico.⁽¹⁰⁶⁾

Tabla 8. Descripción del resultado del perfil inmunológico en pacientes con síndrome antifosfolípido

Exámenes	Nº.	% ^b
ANA (88) ^a		
Positivo	63	71,59
Negativo	25	28,41
Anti DNA (24)		
Positivo	12	50,00
Negativo	12	50,00
Anticoagulante lúpico (128)		
Positivo	126	98,44
Negativo	2	1,56
Anticuerpo anticardiolipina (13)		
Positivo	6	46,15
Negativo	7	53,85
Anticoagulante lúpico + Anticardiolipina (13)		
Positivo	4	30,77
Negativo	9	69,23
Serología VDRL (111)		
Baja reactiva	14	12,61
No baja reactiva	97	87,39
Factor reumatoideo (106)		
Positivo	16	15,09
Negativo	90	84,91
C3 (93)		
Bajo	22	23,66
No bajo	71	76,34
C4 (93)		
Bajo	12	12,90
No bajo	81	87,10
Gammaglobulina IGG (96)		
Hipergammaglobulinemia	34	35,42
No hipergammaglobulinemia	62	64,58
Prueba de Coombs (41)		
Positiva	6	14,63
Negativa	35	85,37
Crioglobulina (92)		
Positiva	6	6,52
Negativa	86	93,48

Fuente: Historia clínica .

^a Total de exámenes realizados.

^b En base al total de exámenes realizados

Al realizar el análisis de los medicamentos empleados en los pacientes de este estudio, reflejados en la tabla 9, se concluye que la prednisona fue la más usada, con 107/128 (83,59%), la hidroxicloroquina/cloroquina en segundo lugar con

79/128 (61,72%), la azatioprina en tercer lugar en 72/128 (56,25%), mientras que la aspirina fue usada en 67/128 (52,34%) y la warfarina 48/128 (37,50%).

Tabla 9. Descripción de los medicamentos empleados en pacientes con síndrome antifosfolípido

Medicamentos	Nº.	%
Prednisona	107	83,59
Hidroxicloroquina-cloroquina	79	61,72
Azatioprina	72	56,25
Aspirina	67	52,34
Warfarina	48	37,50
Metilprednisolona	43	33,59
Fraxiheparina	41	32,03
Ciclofosfamida	34	26,56
Intacglobin	29	22,66

Fuente: Historia clínica

Taraborelli *et al.*⁽⁷²⁾ hallaron en una serie de 115 pacientes con SAFp, no asociado al LES, que los principales medicamentos prescritos fueron los antiplaquetarios y los anticoagulantes orales, tanto al momento del diagnóstico, como durante el seguimiento, sin embargo, con el paso de los años aumentó el consumo de HCQ y otros inmunosupresores. No se armoniza con este estudio porque en la presente cohorte hay una prevalencia de los pacientes con SAFs y LES que usaron, por supuesto, más inmunosupresores y esteroides.

El actual estudio no concibió recoger el dato del empleo de los medicamentos al inicio del diagnóstico, sino al final del seguimiento; es por eso que coincide con los medicamentos reportados después de años de seguimiento.

Se constató en esta serie que el tratamiento y su regularidad a lo largo del tiempo en pacientes con SAFs, está influenciado por varios factores: tolerancia de las drogas, adherencia al tratamiento, reacciones adversas, interacciones con otros tratamientos, aparición de complicaciones y cambio de medicación por inmunosupresores más potentes, por la presencia de otras enfermedades

crónicas, por lo que en ocasiones los pacientes no siguen cabalmente los protocolos establecidos.

La prednisona fue el medicamento más empleado en esta cohorte, donde existe una prevalencia significativa de LES.

Estos hallazgos concuerdan con los autores consultados, en la importancia que tiene el uso de la hidroxicloroquina/cloroquina en el tratamiento de pacientes lúpicas con o sin SAF.⁽¹⁰⁷⁾

La aspirina también ocupó un lugar importante como antiagregante sobre todo en la profilaxis de las trombosis y de las recurrencias trombóticas cerebrales. A pesar de ser una serie de pacientes con SAF, llama la atención que menos de la mitad usaban AVK de forma permanente, lo cual se explica porque se empleó en las recurrencias y en las trombosis arteriales fundamentalmente.

Varios pacientes interrumpieron el empleo de los AVK después de años de seguimiento con una única trombosis venosa y que mantuvieron aAFs persistentemente negativos. La metilprednisolona y el intacglobin fueron empleados solo en los casos refractarios y graves, como aparecen en las guías más avanzadas de tratamiento del SAF.⁽⁶³⁾

Ningún paciente reportó tratamiento con los nuevos anticoagulantes orales, pues ellos no han demostrado superioridad sobre la warfarina, y por el contrario, el número de recurrencias puede ser mayor.⁽¹⁰⁸⁾

En la Tabla. 10 (ANEXO 9) y Figura 2. Se muestran los eventos adversos de RT, DOA y muerte en los pacientes con SAF. El más frecuente fue la RT con 41/89 (46,07%) y la mayor recurrencia fue de eventos venosos. Seguidamente se presentó el daño con 58/128 (45, 31%) y la muerte se produjo en solo 19/128 con 14,84%.

En este mismo sentido. Ortel *et al.* ⁽¹⁰⁹⁾ en un metaanálisis constató evidencias de que los pacientes portadores de aAFs con un primer episodio de trombosis venosa, tienen un riesgo mayor de trombosis venosa recurrente, lo cual coincide con los resultados de este estudio.

Medina *et al* ⁽¹⁰⁾ correlacionaron daño de órgano y calidad de vida en SAFp y constataron que la trombosis recurrente lleva al daño acumulado de órgano en aproximadamente 20-29% de los casos, y una quinta parte de ellos está funcionalmente discapacitado 10 años después

En el análisis comparativo en general de la frecuencia de los tres eventos adversos en este trabajo indica que el DOA se presentó en un número mayor de individuos que la RT, esto significa que no todos presentaron recurrencia previamente, porque en ocasiones la manifestación trombótica del SAF es tan severa que una sola trombosis deja una secuela o disfunción permanente e irreversible, mientras que a veces la recurrencia depende del tamaño y localización del vaso afectado y no siempre evoluciona al daño y por su parte los que mueren no siempre transitan por la secuencia lógica de recurrencia y daño. Además una manifestación extracriterio ya sea neurológica o de otro sistema de órgano puede evolucionar a un deterioro de un determinado órgano. En conclusión cada uno de estos eventos puede ocurrir por separado o formar parte de un ciclo patogénico común.

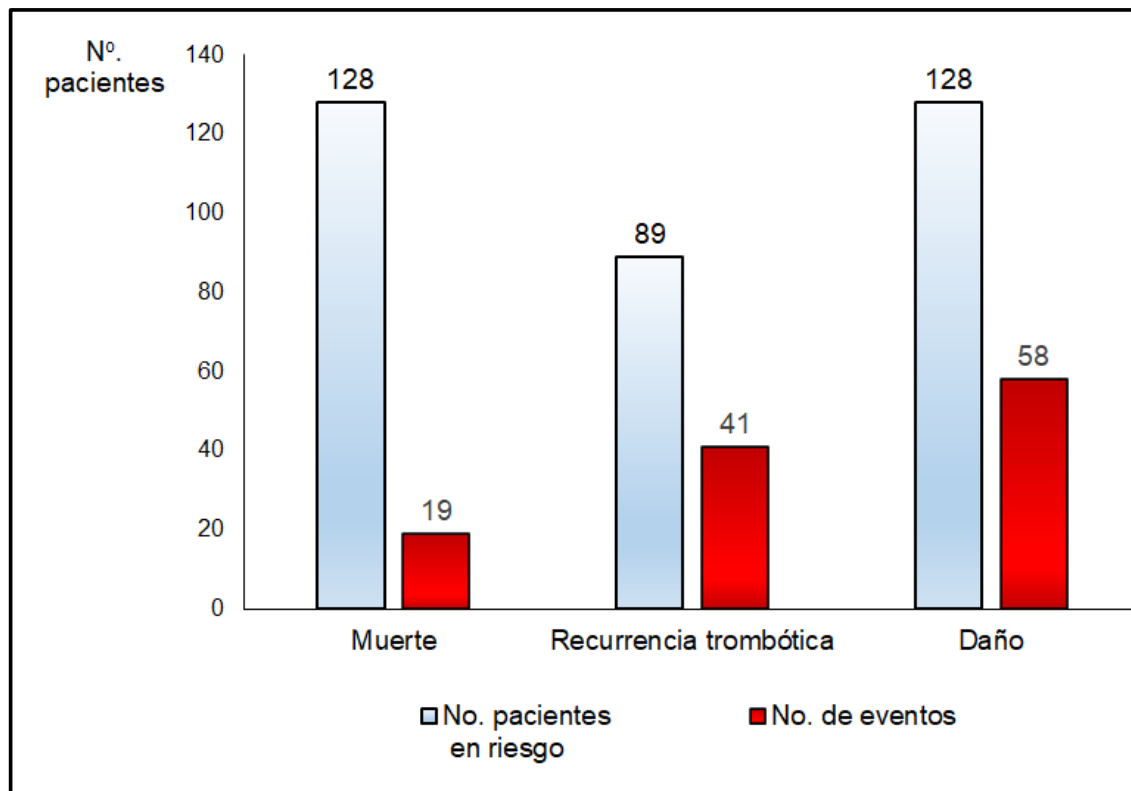


Fig.2. Eventos adversos en el análisis de supervivencia

En la Tabla 11 se reporta daño orgánico acumulado en 58 pacientes (45,31%), al final del periodo de 15 años de evolución. De ellos 40 (68,96%) con un solo daño (afectación en un sistema) y 18 (31,03%) con daño en dos sistemas. Los más frecuentes fueron el daño vascular periférico en 31 (53,44%); en segundo lugar el daño neurológico.

Diferentes resultados exhibió un estudio en 135 individuos con SAF y LES donde el daño neurológico fue el más común.⁽⁶⁷⁾

Medina *et al.*⁽¹⁰⁾ coinciden con el presente estudio en que los daños más comunes fueron el neuropsiquiátrico y el vascular periférico.

Taraborelli *et al.*⁽⁷²⁾ estudiaron la presencia de daño en una cohorte con SAF; ellos mostraron que 34 pacientes (29%) tenían daño funcional al finalizar el seguimiento y cinco en más de un sistema. Esto incluyó 18 con daño neurológico (disfunción cognitiva/ demencia, afasia, ataxia y hemiparesia), fallo cardíaco crónico, pérdida significativa de la visión, fallo renal crónico, amputación debido a trombosis arterial periférica, remplazo de cadera por osteonecrosis (sin uso de esteroides), y uno con caquexia producto de una isquemia crónica intestinal.

Tabla 11. Distribución del daño en pacientes con Síndrome Antifosfolípidos

Daño	Nº.	%
Sin daño	70	54,69
Con un daño	40	31,25
• Vascular periférico	19	47,50 ^a
• Neurológico	13	32,50 ^a
• Cardiovascular	4	10,00 ^a
• Digestivo	2	5,00 ^a
• Pulmonar	2	5,00 ^a
Con dos o más	18	14,06
• Vascular periférico + Neurológico	7	5,47 ^b
• Vascular periférico + Cardiovascular	4	3,13 ^b
• Vascular periférico + Pulmonar	3	2,34 ^b
• Vascular periférico + Digestivo	3	2,34 ^b
• Endocrino + Neurológico	1	0,78 ^b

Fuente: Historia clínica.

^a % respecto al total de pacientes con un daño

^b % respecto al total de pacientes con dos daños o más

Al igual que en esta serie, reportaron insuficiencia suprarrenal que es una complicación rara en el SAF.

Asociado a la mortalidad, en esta serie fueron encontrados 19 fallecidos para un 14, 43%. La edad media fue de 48 años, con predominio del sexo femenino con 89,5%. Del total de fallecido, 16 (84,21%) tenían además LES. Dentro de las causas de muerte Tabla 12 (ANEXO 9) y Figura 3 están las trombosis severas (el TEP, el infarto cerebral y el IMA) en los primeros lugares, seguidos de la bronconeumonía. Dos fallecieron por hemorragias; una a causa de la rotura de un folículo hemorrágico con sangrado intrabdominal, con un shock hipovolémico (en una paciente anticoagulada con AVK) y el otro paciente con sangramiento por várices esofágicas por hipertensión portal (secundaria a trombosis de la porta). La nefropatía por SAF se presentó como insuficiencia renal aguda grave en un caso que además tenía un lupus asociado.

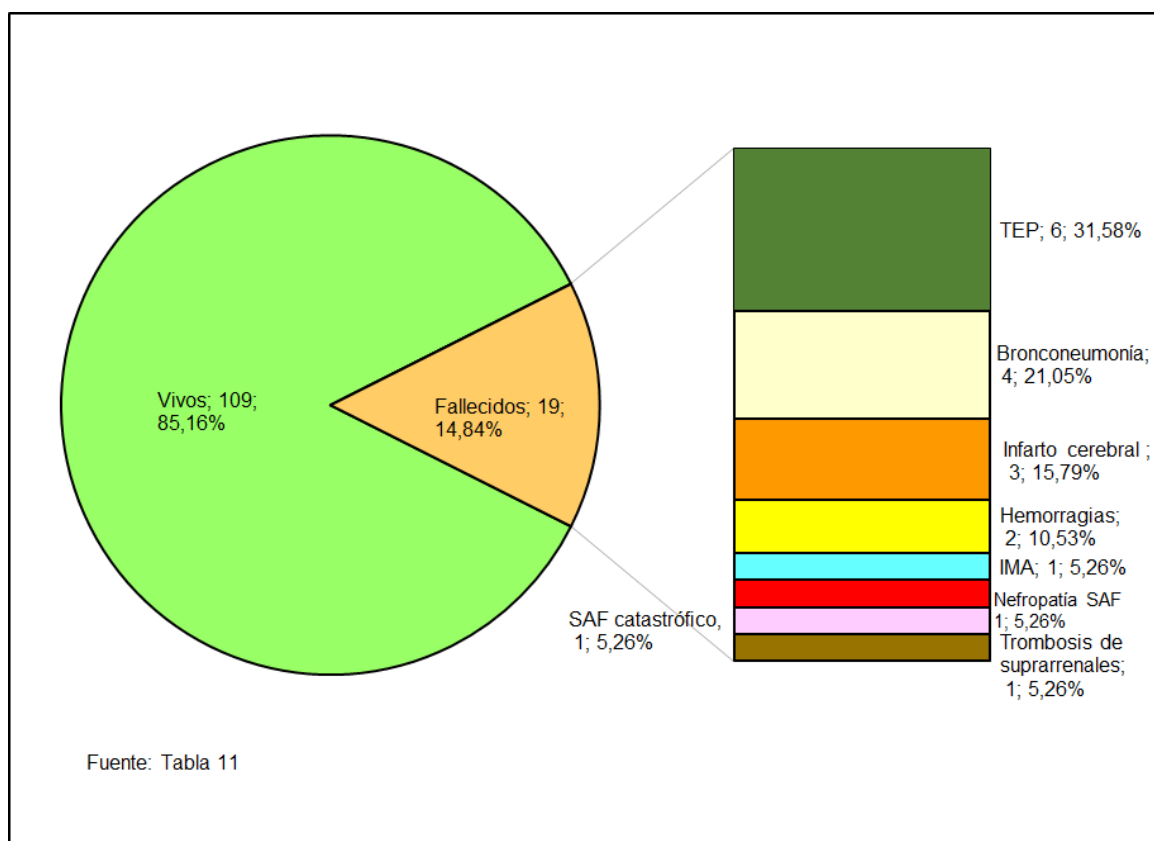


Fig.8. Estado final del paciente y causas de muerte

Una paciente con antecedentes de accidentes obstétricos recurrentes e infarto cerebral, presentó una insuficiencia suprarrenal aguda por infartos en ambas glándulas suprarrenales (confirmada en la necropsia). Otra paciente que tenía

historia de LES y SAF, con trombosis en la aurícula izquierda y poca adherencia al tratamiento anticoagulante, falleció a causa de un SAFC con insuficiencia renal aguda, infartos cerebrales múltiples, trombocitopenia y anemia hemolítica autoinmune, la cual fue reportada en el año 2014, con la encuesta oficial, en el CAPS Registry (Registro Internacional del SAFC) donde fue aceptada. (ANEXO 9)

A pesar de ser rara en los pacientes con SAF, la insuficiencia suprarrenal presente solo en el 0,4%, es la alteración endocrina más común y puede ser el síntoma de presentación. Además forma parte del fallo múltiple de órganos que ocurre en el SAFC. Su patogénesis no está clara pero se plantean los siguientes mecanismos: 1) aumento del flujo arterial y reducción del drenaje venoso en el infarto hemorrágico. 2) hemorragia arterial después de una cirugía o terapia anticoagulante. 3) acúmulo de endosomas terminales en las células adrenales, las cuales expresan epítopes reconocidos por los aAFs. En los casos reportados, el tratamiento más empleado ha sido la terapia de remplazo con esteroides, anticoagulación y aspirina.⁽⁴⁶⁾

Si se comparan las causas de muerte con las reportadas por Serrano et al.⁽¹¹²⁾ quienes describen una cohorte de 160 pacientes con SAF, seguidos durante 10 años, de los cuales solo 36 tenían LES, cuyas causas de muerte fueron las trombosis severas, hemorragias, el cáncer y el SAFC, se constatan diferencias importantes, aunque la principal causa coincide con la encontrada en este trabajo. La diferencia pudiera estar en la presencia de menor cantidad de pacientes con LES (los cuales consumen inmunosupresores), por lo que ellos no reportan las infecciones como causa importante de fallecimiento.

En la literatura se plantea que cerca del 40% de todos los casos de SAFC tienen asociada una enfermedad autoinmune, dentro de las cuales, el LES es la más frecuente. El SAFC es una complicación rara, con afectación cerebral, cardíaca y renal graves.⁽⁷⁾

3.2 Resumen del estudio descriptivo

En esta cohorte fueron estudiados 128 pacientes con SAF, la mayoría estaban asociados al LES, prevaleció el sexo femenino y el color de piel blanca. La edad media al inicio de los síntomas fue de 43,6 años. Los FRCV más relevantes fueron la HTA, la hiperlipidemia y la obesidad. El aborto espontáneo y la

trombosis venosas, fueron las manifestaciones clínicas que iniciaron este síndrome en la mayoría de los casos. La media del tiempo al diagnóstico se elevó a 6,1 años, lo que significa un diagnóstico tardío que puede explicarse por la poca percepción de esta enfermedad por el personal sanitario, unido a la deficiente disponibilidad de los exámenes inmunológicos para su diagnóstico, lo que trae consigo mayor número de complicaciones.

Las manifestaciones extracriterio aparecieron en la muestra de forma frecuente, especialmente el livedo reticularis. La trombosis venosa, sobre todo de localización ileofemoral, fue el síntoma con criterio de SAF más común que aportó también la mayor recurrencia. El DOA fue superior a la RT y a la muerte, por lo que no siempre puede analizarse como un proceso único donde un evento sucede a otro en el tiempo de forma invariable, sino que a veces estas complicaciones pueden aparecer de forma independiente.

La mortalidad no fue alta, sin embargo la edad media de los fallecidos fue de 48 años. Dentro de las principales causas de muerte estuvieron las trombosis severas, la bronconeumonía y las hemorragias.

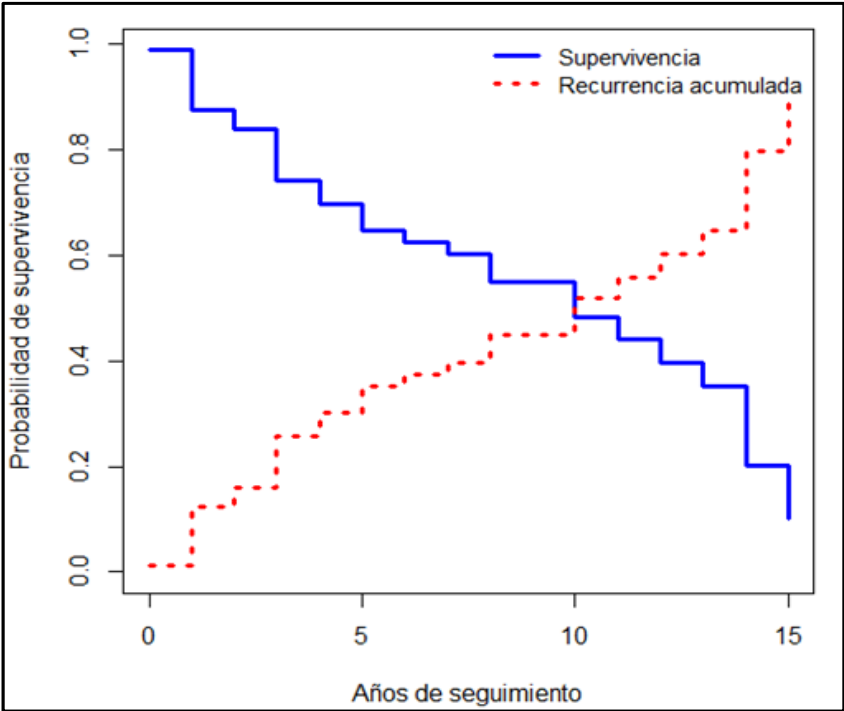
3.3 Funciones de supervivencia y sus determinantes en relación al evento RT

En la figura 4 se ilustra la curva de supervivencia al evento RT en relación con los años de seguimiento. La supervivencia libre de RT fue solo de 10,1%, a pesar de que la media del tiempo fue de 9 años que se puede considerar prolongada. La curva de supervivencia muestra una caída brusca en los primeros años, lo cual se explica porque entre los tres y cinco años ya había ocurrido el evento en aproximadamente la mitad los casos que recurrieron, a partir de ahí se mantiene un descenso gradual con otra disminución brusca a partir de los 13 años del seguimiento.

En este sentido Calcaterra et al.⁽⁴²⁾ señalan que después de un evento trombótico, en ausencia de un adecuado tratamiento antitrombótico, el riesgo de recurrencia se reporta en un 50% aproximadamente, después de 5 años de seguimiento.

García-Grimswaha et al.⁽⁹⁶⁾ en relación con esto, hallaron recurrencia en 26 casos, con 22,8%, en una cohorte retrospectiva de 120 pacientes adultos con SAF y manifestaciones cerebrovasculares.

Por su parte, Kearon *et al.*⁽⁶⁸⁾ en un metaanálisis sobre investigaciones basadas en las recurrencias tanto de eventos trombóticos arteriales o venosos reportó un 5,4% de recurrencia de personas por año, las cuales no recibieron anticoagulante. El rango de recurrencia del tromboembolismo venosos fue 8.2% de personas por año en personas con positividad de aAFs y de 4.5% en aquellos con aAFs negativos. Lo que enfatiza la importancia en la recurrencia del SAF.



Fuente: Resultados del procedimiento de Kaplan-Meier
Número de eventos = 41
Media del tiempo supervivencia = 9 años
Mediana del tiempo supervivencia = 10 años
Porcentaje de supervivencia global = 10,1%

Tiempo (años)	Número de eventos	Probabilidad de supervivencia	Intervalo de confianza (95%)
3	22	0,742	0,654 - 0,841
5	6	0,647	0,548 - 0,765
10	6	0,482	0,358 - 0,648

Fig.4. Supervivencia global en relación al evento recurrencia trombótica

Investigaciones recientes sostienen que el riesgo de recurrencia trombótica no está siempre relacionado con la presencia de altos títulos de aAFs, ni con la de los tres marcadores biológicos que se reconocen en el SAF y viceversa. La

interacción entre factores de riesgos adquiridos y genéticos ha estado cada vez más involucrada en un mayor riesgo de trombosis.⁽⁴⁾

Se invocan los polimorfismos genéticos ligados a las proteínas relacionadas con los aAFs como la B2GP1, con los genes de los componentes normales de la hemostasia o con los genes de su sistema inmune (mutaciones de la trombomodulina), del inhibidor de la vía del factor tisular, polimorfismo del gen del factor VIII, de los receptores de la proteína C, del gen del ligando del CD40, entre otros.⁽¹¹⁰⁾

Liu *et al.*⁽¹¹¹⁾ encontró en su investigación que la edad avanzada, la dislipidemia y el livedo reticularis fueron los factores de riesgo potenciales de las manifestaciones del sistema nervioso central en pacientes con SAF, sin embargo, el livedo reticularis, el sexo masculino y la dislipidemia fueron identificados como los factores más importantes para predecir el riesgo de recurrencia de trombosis cerebral.

A pesar del incremento del riesgo vascular con la edad, por la sumatoria de FRCV, lo que explica una caída en la curva de supervivencia libre de este evento al final del período, la mayor recurrencia de casos se observó en esta serie entre tres y cinco años. La demora al diagnóstico hace que los pacientes después de una trombosis inicial se mantengan sin anticoagulación permanente y ocurra tempranamente una segunda trombosis. Además la presencia del SAFp puede explicar una recurrencia más temprana. En los tiempos actuales los avances en las recomendaciones basadas en evidencias sostienen que la anticoagulación permanente es esencial para la prevención de la recurrencia, criterios que aún no estaban sólidos al inicio del seguimiento de estos casos.

3.4 Variables por subgrupos comparativos con relación al evento RT

En las Tablas 13 y 14 se presentan las variables clínicas más relevantes con relación a la recurrencia. En primer lugar; la edad de inicio de los síntomas de 28-45 años (X^2 : 9,247 con p: 0,010); seguidos del uso de la warfarina (X^2 : 5, 191 con p: 0,023); el complemento bajo (X^2 : 3,546; p: 0,06), el fenómeno de Raynaud (X^2 : 2,917 con p: 0,088); la HTA (X^2 : 2,868; p: 0,090), la obesidad (X^2 : 2,712 con p: 0,095); la hiperlipidemia X^2 : 2,712 con p: 0,100 y el no uso de la prednisona X^2 : 2,708 con p: 0,100.

En la Figura 5 se muestran las curvas de Kaplan Meier con una caída de la supervivencia hasta los 8 años, seguida de una ligera disminución con una brusca reducción al final del periodo. Este grupo de variables como los FRCV, la edad de inicio y el no uso de prednisona representaron su influencia en la aparición de una segunda trombosis.

Otros autores también argumentaron que con el avance de la edad, el paciente con SAF desarrolla otros factores de riesgo de trombosis los cuales incluyen HTA y dislipemias.^(111,112)

Tabla 13. Análisis de las variables epidemiológicas y clínicas por subgrupos comparativos en relación al evento recurrencia trombótica

Variables	Estratos ^a	Estadígrafos de la comparación interestratos (Log-Rank)	
		X ²	p
Epidemiológicas			
Edad al inicio de los síntomas	3	9,247	0,010
Sexo	2	0,781	0,377
Color de la piel	2	0,967	0,325
Tiempo al diagnóstico	2	0,466	0,495
<i>Factores de riesgo cardiovascular</i>			
Tabaquismo	2	0,132	0,716
Hipertensión arterial	2	2,868	0,090
Hiperlipidemia	2	2,712	0,100
Diabetes mellitus	2	1,205	0,272
Obesidad	2	2,792	0,095
Clínicas			
Presencia de LES	2	1,091	0,296
Tipo de evento inicial trombótico ^b	2	0,134	0.715
<i>Manifestaciones extracriterios y otras</i>			
Alteraciones de válvulas cardíacas	2	0,062	0,804
Úlcera en miembros inferiores	2	0,690	0,406
Livedo reticularis	2	2,360	0,125
Raynaud	2	2,917	0,088
Migraña	2	0,01	0,919
Epilepsia	2	0,343	0,558
Trombocitopenia	2	2,431	0,119
Nefropatía	2	0,075	0,785
Anemia hemolítica autoinmune	2	1,043	0,307

Continúa en la página siguiente

Tabla 13 Análisis de las variables demográficas y clínicas por subgrupos comparativos en relación al evento recurrencia **(continuación)**

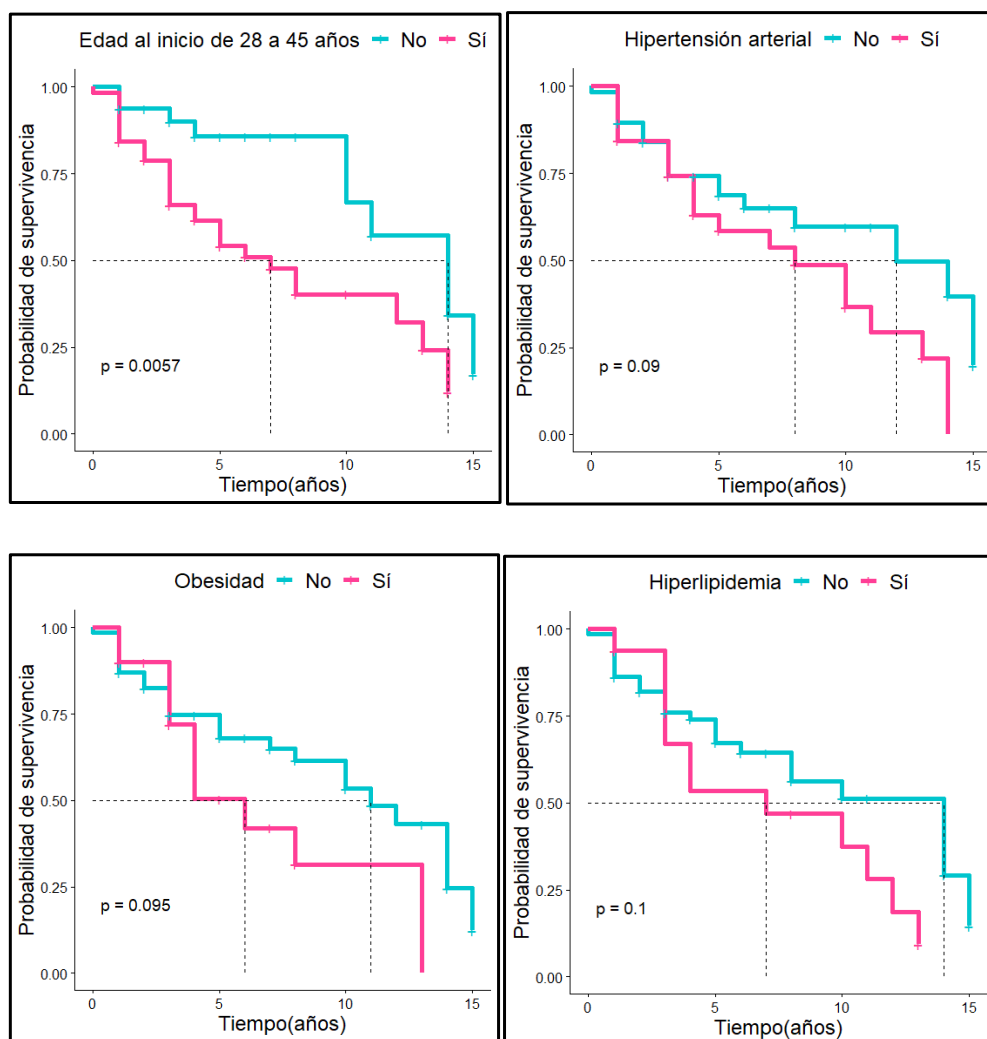
Variables	Estratos ^a	Estadígrafos de la comparación interestratros (Log-Rank)	
		χ ²	p
Clínicas			
<i>Perfil inmunológico</i>			
ANA	2	0,289	0,591
AntiDNA	2	2,135	0,144
Serología falsa positiva	2	1,000	0,317
Prueba de Coombs positiva	2	1,148	0,284
<i>Tratamientos</i>			
Aspirina	2	2,352	0,125
Hidroxicloroquina/Cloroquina	2	0,553	0,457
Warfarina (uso permanente)	2	3,235	0,072
Prednisona	2	2,708	0,100

Fuente: Historia clínica. ^a Subgrupos de comparación ^b Venoso o arterial

Tabla 14. Categorías de las variables que tienen aporte al evento recurrencia

Variables	Estratos ^a	Estadígrafos				
		Casos en el estrato	Recurrentes	% supervivencia	Supervivencia (años)	
					Media	Mediana
Edad al inicio de los síntomas (años)	10 - 27	15	5	0,00	9,05	10
	28 - 45	57	31	12,1	7,59	7
	46 -63	17	5	26,2	13,02	15
Hiperlipidemia	Sí	16	12	9,4	7,40	7
	No	73	29	14,6	9,60	14
HTA	Sí	32	20	0,0	7,92	8
	No	57	21	19,9	9,97	12
Obesidad	Sí	20	11	0,0	6,94	6
	No	69	30	12,3	9,54	11
Raynaud	Sí	25	16	0,0	7,67	10
	No	64	25	16,4	9,68	11
Prednisona	Sí	75	32	9,5	9,53	11
	No	14	9	23,8	6,26	5

Fuente: Historia clínica ^a Subgrupos de comparación



Fuente: Tablas 13 y 14

Fig.5. Curvas de Kaplan Meier correspondientes a las variables que tienen aporte al evento recurrencia trombótica
 (continúa en la página siguiente)

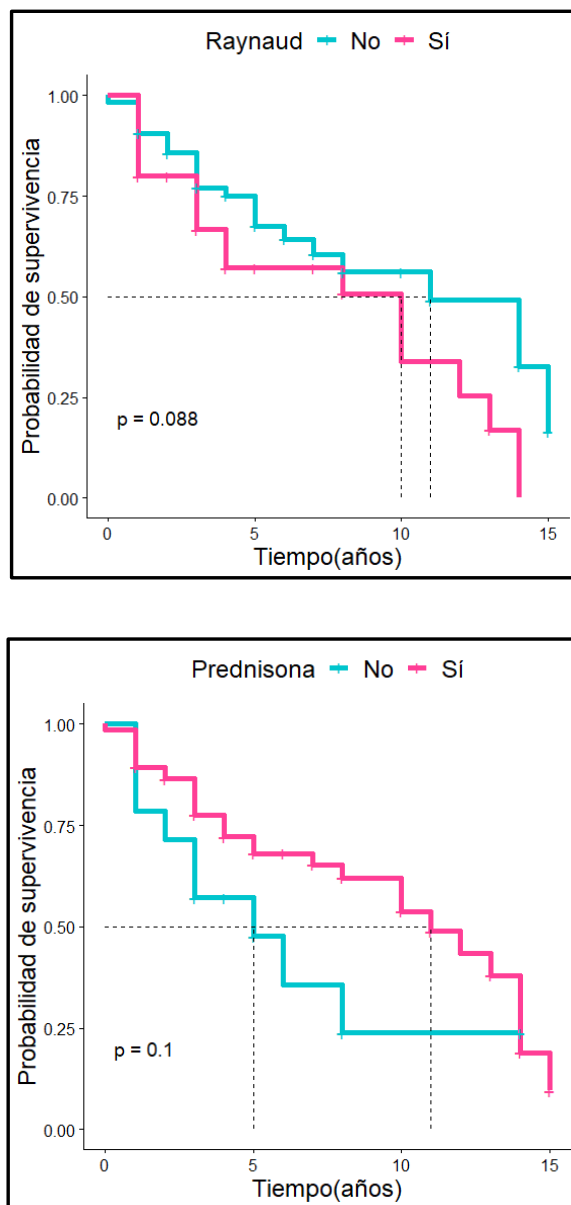


Figura 5. Curvas de Kaplan Meier correspondientes a las variables que tienen aporte al evento recurrencia trombótica (*continuación de la página anterior*)

En una investigación en pacientes cubanos con LES, los factores de riesgo cardiovascular tradicionales como la obesidad, el hábito de fumar, la hiperuricemia y la dislipidemia, fueron los más asociados al riesgo vascular.⁽¹¹³⁾ Riancho-Zarrabe *et al.*⁽¹¹⁴⁾ reportaron altos índices de HTA, dislipidemia y DM en pacientes con LES y SAF. Sin embargo, otro investigador reveló en su trabajo

una insospechada falta de relación entre el SAF y la HTA, lo que contradice previas datas con una significativa asociación.⁽¹¹⁵⁾

La hiperlipidemia, la obesidad y la DM se observaron en este trabajo como FRCV, predictores de la RT en general, porque no fue objeto de este trabajo delimitar los factores vinculados a la recurrencia de tipo arterial y venosa por separado.

Similares conclusiones aportan Medina *et al.* ⁽¹¹⁶⁾ sobre la teoría del síndrome metabólico relacionado con mayor RT. La interfase entre los sistemas metabólico e inmune ha sido de interés recientemente y sus interacciones son reguladas a través de factores genéticos nutricionales y de la microbiota intestinal. Los disturbios en la transmisión cruzada inmune y metabólica contribuyen al desarrollo de las enfermedades autoinmunes.

Los adipocitos ejercen una variedad de actividades metabólicas que contribuye a la patogenia del síndrome metabólico y su implicación en la regulación de los procesos inflamatorios y autoinmunes. El síndrome metabólico y los patrones de secreciones de adipoquinas puede ser el vínculo entre las enfermedades reumáticas y cardiovasculares. En adición a esto, las vías de la activación de señales proinflamatorias resultan en la inducción de varios marcadores biológicos que contribuyen a la inflamación crónica y a la enfermedad cardiovascular.⁽¹¹⁷⁾

Una investigación resalta hallazgos recientes sobre la relación de la obesidad y un mayor riesgo de enfermedades autoinmunes. Los sujetos con obesidad presentan formas más graves de enfermedades autoinmunes, así como menor respuesta terapéutica y exhiben niveles elevados de leptina, resistina y visfatina, con deficiencias en los mecanismos de autotolerancia humana al promover procesos proinflamatorios. Además, destaca el papel de los adipocitos en la inflamación crónica de bajo grado, lo que podría ser un elemento patogénico en el desarrollo de RT, según la mencionada teoría del segundo hit.⁽¹¹⁸⁾

En este contexto la HTA y la hipercolesterolemia han sido los factores de riesgo más asociados a trombosis en pacientes con aAFs, sobre todo en aquellas de tipo arterial, seguidos por el tabaquismo. Las alteraciones de la glucemia (DM e intolerancia oral a la glucosa) se han asociado recientemente a la presencia de aCL y/o aB2GPI IgG en pacientes con IMA.⁽⁸⁹⁾

En el trabajo que se analiza el no uso de prednisona contribuyó a la reducción de la supervivencia libre de RT porque esta droga puede reducir los niveles de anticuerpos en las enfermedades autoinmunes y por tanto contrarrestar el efecto tromboinflamatorio del SAF, es decir, que los pacientes con tratamiento con prednisona de forma permanente pueden tener menos recurrencia trombótica.

3.5 Conclusiones del análisis de supervivencia a través de las curvas de Kaplan Meier en relación con el evento RT

La supervivencia libre de recurrencia fue baja entre los pacientes que habían tenido un episodio trombótico anterior arterial o venoso. La prevalencia de los FRCV modificables que están relacionados de forma significativa con la RT es sorprendentemente muy elevada y preocupante. En estos pacientes relativamente jóvenes, no se ha logrado un adecuado control de la hiperlipidemia, la hipertensión, y la obesidad. Es necesario realizar esfuerzos para el control de estos factores ante el elevado riesgo de recurrencia que supone la condición del SAF. Este hecho refleja que lo realizado desde el punto de vista médico-farmacológico, nutricional y psicoconductual en ellos respecto a la adherencia al tratamiento y a hábitos saludables no han sido suficientes. Otro hecho que afectó directamente y de forma insospechable al incremento de la RT es el no uso de prednisona, cuando se le atribuido a ésta efectos secundarios como la DM, la HTA y la obesidad, pero por otra parte al ser el SAF una enfermedad autoinmune, deja claro el papel de los aAFs en la RT y el beneficio de la prednisona como inmunosupresor puede contribuir a su control. En esta cohorte no fue posible determinar la presencia de doble o triple positividad de los aAFs por no contar con los reactivos para su determinación.

3.6 Funciones de supervivencia y sus determinantes con relación al evento DOA

En la Figura 6 se observa que la supervivencia libre de DOA fue de 36,8%, con una media de 8,6 y una mediana de 8 años respetivamente.

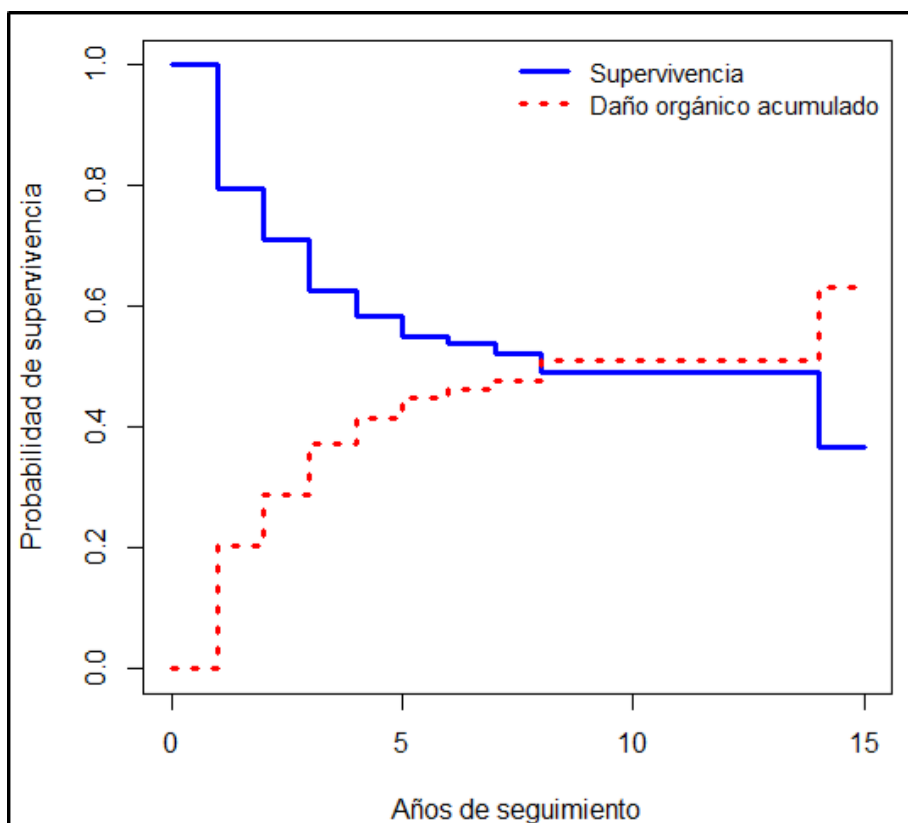
La curva indica que más de la mitad de los casos presentaron DOA entre tres y cinco años, con una curva de supervivencia libre de daño que desciende al inicio rápidamente en el gráfico, porque la supervivencia libre de DOA mostró una disminución, luego alcanzó una meseta y una caída leve al final del período.

Estos resultados no coinciden con los encontrados por Grika et al.⁽⁶⁷⁾ que calcularon el daño a través del SLICC para pacientes con LES y reportaron menor daño en su investigación, solo un 29% de DOA a los 7,55 años de seguimiento. En la serie del presente estudio fue determinado el daño según la escala DIAPS creada por Amigo et al.⁽¹¹⁹⁾ específica para individuos con SAF.

Además la presencia y el tipo de aAF pueden influir en el riesgo para el SAF clínico y confieren un daño mayor en pacientes con LES.⁽¹²⁰⁾

Knight et al.⁽³⁾ en una investigación reciente explicaron que el SAF más allá de la trombosis aguda puede desarrollar una vasculopatía oclusiva como consecuencia de la proliferación e infiltración celular que se expande a la íntima y lleva al daño de órgano.

La relevancia del DOA temprano en este trabajo se relaciona con la RT que se presentó más en la primera mitad del periodo de seguimiento, además de la presencia de LES por el estado inflamatorio sistémico que promueve.



Fuente: Resultados del procedimiento de Kaplan-Meier

Número de eventos = 58

Media del tiempo supervivencia = 8,6 años

Mediana del tiempo supervivencia = 8 años

Porcentaje de supervivencia global = 36,8%

Tiempo (años)	Número de eventos	Probabilidad de supervivencia	Intervalo de confianza (95%)
3	45	0,626	0,544 - 0,720
5	7	0,551	0,466 - 0,653
10	4	0,490	0,399 - 0,602

Fig.6. Supervivencia global en relación al evento daño orgánico

3.7 Variables por subgrupos comparativos con relación al evento DOA

Como se aprecia en las Tabla 15, Tabla 16 y Figura 7, dentro de las variables significativamente relacionadas con el DOA están; en primer lugar, la clasificación del síntoma inicial trombótico, con X^2 : 26,637 y p : 0,000; en segundo lugar, la obesidad X^2 : 9,433 y p : 0,002; en tercer lugar, la presencia de LES X^2 :

6,386 y p: 0,011, seguidos del fenómeno de Raynaud X^2 : 6,425 y p: 0,011, la DM con X^2 : 4,372 y p: 0,037 y el tabaquismo X^2 : 4,233 y p: 0,040. La hidroxicloroquina/ cloroquina se presenta relevante pero es una variable confusa porque en realidad su no empleo, se relaciona con el daño.

El síntoma inicial trombótico fue el que más aportó al daño, con una curva de Kaplan Meier que desciende abruptamente antes de los tres años, luego aparece una meseta y una ligera caída al final.

Estos resultados coinciden con un artículo de Bermúdez *et al.* ⁽¹²¹⁾ sobre el daño crónico en 29 personas con SAF, donde se analizaron variables sociodemográficas, clínicas y estudios de laboratorio; allí se describió que la mediana del puntaje DIAPS fue de 2, y las variables asociadas a los puntajes más altos fueron: el uso de anticoagulantes y la trombosis arterial.

En un estudio recientemente publicado en el 2023 por Walaa Abdelrahman *et al.* ⁽¹²²⁾ en una serie de 216 pacientes con LES, de los cuales, 107 eran LES/SAF, valoraron el impacto del SAF en la evolución de los pacientes con LES. Al investigar el índice de daño, este fue diagnosticado en el 76,9%, por encima de los resultados aquí estudiados. El mayor daño lo asociaron al sexo masculino, la HTA, la serositis, las alteraciones neurológicas, la dosis acumulativa del uso de esteroides oral, el empleo de ciclofosfamida y la duración de la enfermedad e identifican como predictores de daño al sexo masculino, el SAF, las manifestaciones neurológicas y el uso de corticoides e inmunosupresores, lo cual difiere parcialmente del presente trabajo.

Tabla 15. Análisis de las variables demográficas y clínicas por subgrupos comparativos en relación al evento daño

Variable	Estratos ^a	Estadísticos de la comparación interestratros (Log-Rank)	
		χ ²	p
Epidemiológicas			
Edad al inicio de los síntomas (años)	3	4,598	0,100
Sexo	2	13,300	<0,001
Color de la piel	2	0,421	0,516
Tiempo al diagnóstico	2	1,845	0,174
<i>Factores de riesgo cardiovascular</i>			
Tabaquismo	2	4,233	0,040
Hipertensión arterial	2	0,210	0,647
Hiperlipidemia	2	2,413	0,120
Diabetes mellitus	2	4,372	0,037
Obesidad	2	9,433	0,002
Clínicas			
Presencia de LES	2	6,386	0,011
Síntoma inicial trombótico	3	26,637	0<0,001
<i>Manifestaciones extracriterios y otras</i>			
Alteraciones de válvulas cardíacas	2	0,356	0,551
Livedo reticularis	2	2,414	0,120
Raynaud	2	6,425	0,011
Migraña	2	0,234	0,629
Epilepsia	2	0,096	0,757
Trombocitopenia	2	0,050	0,823
Nefropatía	2	0,056	0,813
Anemia hemolítica autoinmune	2	0,221	0,638
Leucopenia	2	0,454	0,500
Linfopenia	2	0,279	0,597

Continúa en la página siguiente

Tabla 15. Análisis de las variables demográficas y clínicas por subgrupos comparativos en relación al evento daño (**continuación**)

Variables	Estratos ^a	Estadísticos de la comparación interestratos (Log-Rank)	
		X ²	p
Clínicas			
<i>Perfil inmunológico</i>			
ANA	2	0,525	0,469
AntiDNA	2	3,739	0,053
Serología falsa positiva	2	0,166	0,683
Complemento bajo (C3 o C4)	2	0,301	0,583
Prueba de Coombs	2	1,477	0,224
<i>Tratamientos</i>			
Aspirina	2	0,504	0,478
Hidroxicloroquina/Cloroquina	2	4,188	0,041
Prednisona	2	1,834	0,176

Fuente: Historia clínica.

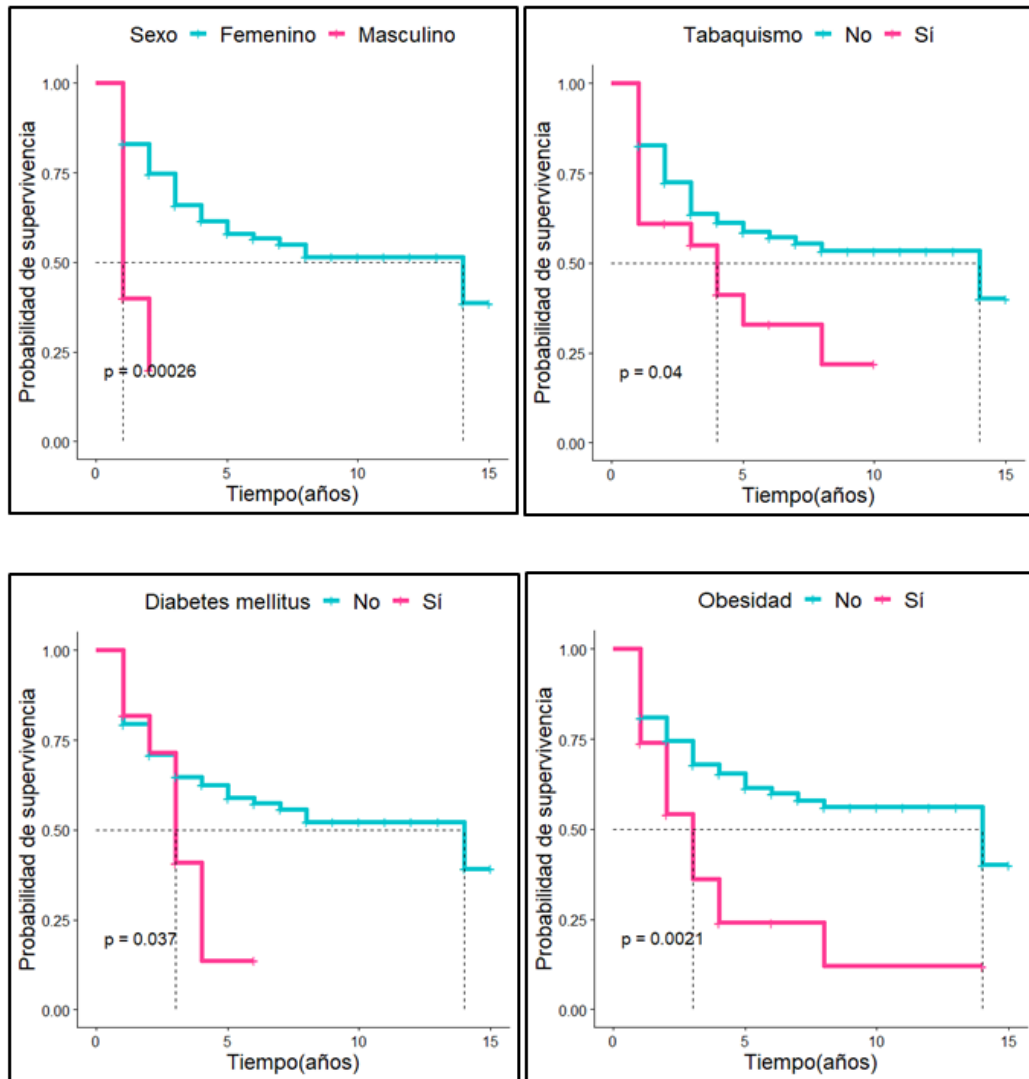
^a Subgrupos de comparación

Tabla 16. Categorías de las variables que tienen aporte al evento daño

Variables	Estratos ^a	Estadísticos				
		Casos en el estrato	Daño	% supervivencia	Supervivencia (años)	
					Media	Mediana
Sexo	Femenino	118	51	38,7	9,03	14
	Masculino	10	7	20,0	4,00	1
Tabaquismo	Sí	18	12	22,0	4,62	4
	No	110	46	40,1	9,13	14
Diabetes mellitus	Sí	11	8	13,6	3,22	3
	No	117	50	39,2	9,03	14
Obesidad	Sí	23	16	12,0	4,33	3
	No	105	42	40,1	9,46	14
Presencia de LES	Sí	120	52	38,4	8,94	14
	No	8	6	18,8	4,38	1
Síntoma inicial trombótico	Sí	53	36	7,8	5,23	3
	No	75	22	65,3	10,95	–
Raynaud	Sí	32	20	30,1	5,86	3
	No	96	38	39,6	9,48	14
Hidroxycloroquina/ Cloroquina	Sí	79	30	46,4	9,64	14
	No	49	28	23,3	6,87	5

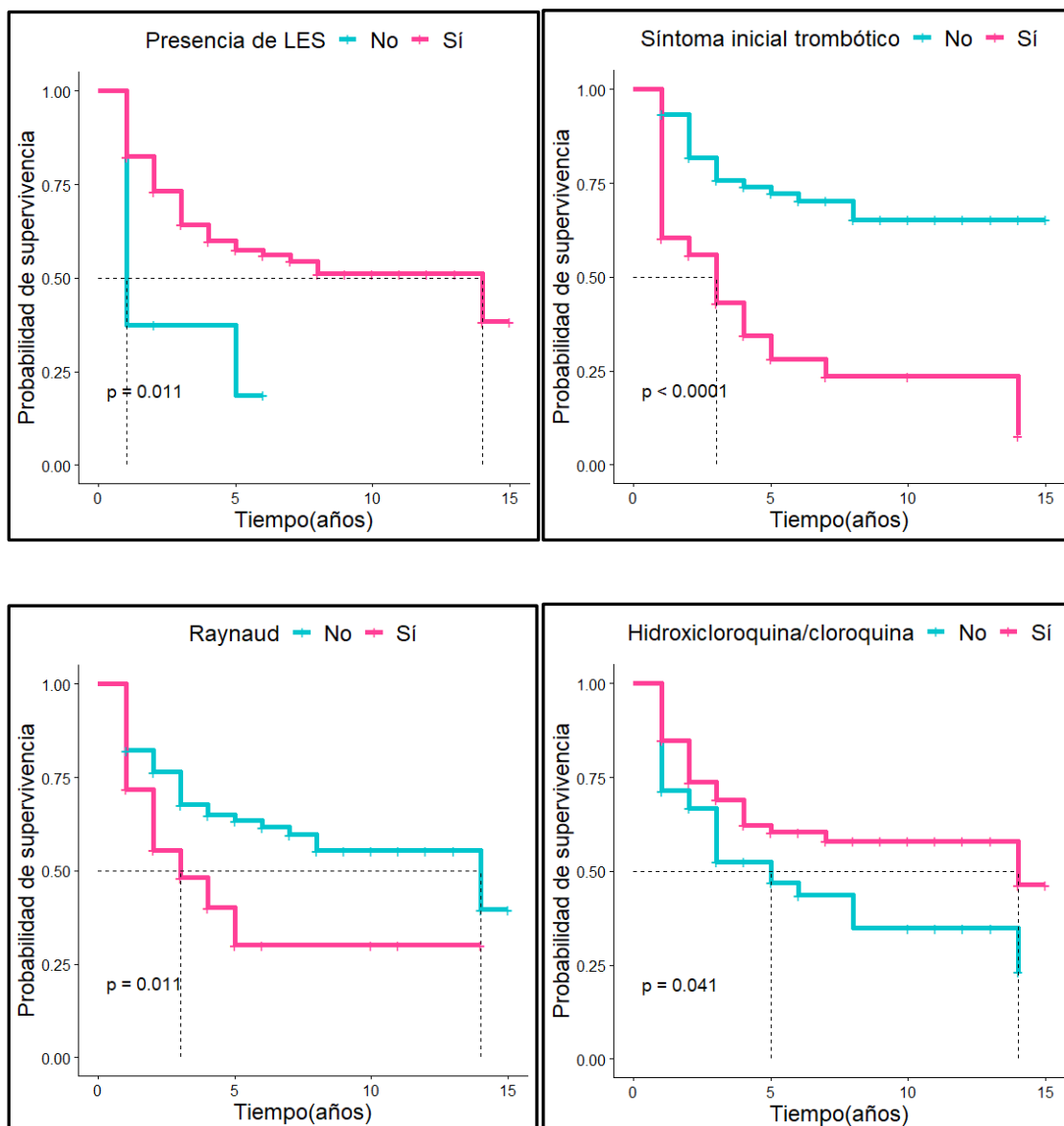
Fuente: Historia clínica

^a Subgrupos de comparación



Fuente: Tablas 15 y 16

Fig.7. Curvas de Kaplan Meier correspondientes a las variables que tienen aporte al evento daño
(continúa en la página siguiente)



Fuente: Tablas 15 y 16

Figura 7 Curvas de Kaplan Meier correspondientes a las variables que tienen aporte al evento daño (continuación de la página anterior)

Por otra parte Uludag *et al.*⁽¹¹²⁾ analizaron el daño a través de diferentes conglomerados o clusters en pacientes con LES con o sin SAF, en 237 casos, con una media de seguimiento de 9,5 años. Los conglomerados con más daño fueron: el compuesto por pacientes con más edad, con trombosis arteriales y livedo reticularis (74 personas), el segundo con LES/SAF, con trombocitopenia y alteraciones valvulares, (70 personas). El tercero y último con manifestaciones sin criterio de SAF. Al calcular el DIAPS, obtuvieron que los pacientes con LES/SAF (n=123) tenían un DIAPS más alto, es decir, un mayor número de sistemas afectados, aunque esto no influyó en la mortalidad.

Contrariamente en este estudio la no presencia de LES llevó a una menor supervivencia al daño porque fueron, precisamente, los que no tenían otra enfermedad asociada, SAF primario, aquellos que presentaron un curso más severo y daño más rápidamente en el tiempo, con diferencias genéticas definidas con el SAFs.

Navarro Carpentieri *et al.* ⁽⁹⁰⁾ analizaron 677 eventos trombóticos en 386 pacientes con SAF, la obesidad y la DM tipo 2 resultaron estar asociadas con las trombosis venosas y no precisamente con las arteriales; y por otra parte, no hubo diferencias significativas con las demás variables sociodemográficas, ni clínicas o de laboratorio, excepto el AL que se halló significativamente más elevado en los eventos venosos.

Pérez de Alejo *et al.* ⁽¹²³⁾ en un estudio sobre las variables relacionadas con la presencia de la HTA en pacientes con LES, concluyen que el aumento del colesterol, el daño renal y la obesidad son los factores de riesgo que contribuyeron a las cifras elevadas de tensión arterial.

El tabaquismo se ha relacionado en varios estudios con la presencia de aAFs en la población general, en un estudio se observó una interrelación positiva entre exfumadores y la presencia de AL positivo, mientras que en otras investigaciones en pacientes con LES y pacientes jóvenes con eventos vasculares había un mayor riesgo de trombosis arterial entre las pacientes femeninas con aAFs positivos y que eran también fumadoras.⁽⁴⁾

Gustafsson *et al.* ⁽¹²⁴⁾ en la investigación sobre tabaquismo, aAFs, eventos vasculares y LES, concluyen que los pacientes fumadores tienen asociación importante con los más patogénicos; AL, aCL IgG y B2GP1 IgG, mientras que otros anticuerpos propios del LES, no. La combinación del tabaquismo con los aAFs está fuertemente asociada con eventos venosos.

Además corrobora positividad triple de los anticuerpos AL y el tabaquismo en los pacientes con trombosis venosas previas. En teoría, el tabaquismo está ligado a títulos elevados de aCL IgG de aoxLDL IgG que son potentes fuentes de oxidantes que inducen alteraciones oxidativas en lipoproteínas como LDL o hipotéticamente en B2GP1, el mayor autoantígeno en el SAF.⁽¹²⁴⁾

3.8 Conclusiones del análisis de supervivencia a través de las curvas de Kaplan Meier en relación con el evento DOA

El DOA fue descrito en 58 casos durante 15 años de seguimiento, con una supervivencia libre de daño de 36,8% y una media de años inferior a la RT. Según este estudio el daño se desarrolla en dos momentos del estudio los primeros años después del diagnóstico y se relaciona con la presencia de una trombosis inicial, con FRCV, con el sexo masculino y con el SAF no asociado al LES.

El daño se produjo en dos momentos del estudio antes de los 7 años y al final del estudio, relacionado con factores que ya se han mencionado de RT que por supuesto influyen, además de otros que aparecen directamente afectando como el sexo masculino, si tenemos en cuenta el LES, con gran peso en esta serie, se sabe que el sexo masculino representa un peor pronóstico, pero por otra parte existe una dicotomía en el espectro clínico evolutivo porque además los que tienen SAF no asociado al LES presentaron menor supervivencia al daño, en el cual puede influir también el no empleo de la prednisona como en la RT.

3.9 Funciones de supervivencia global (SG) y sus determinantes con relación al evento muerte

La Figura 8 muestra el comportamiento de la supervivencia en relación con los años de seguimiento y se observa la mayor disminución en los primeros cinco años, a partir de los cuales continúa decreciendo, pero de forma menos acentuada, para estabilizarse a los 15 años. Esto demuestra que la muerte ocurrió con más frecuencia durante los primeros cinco años de evolución de la enfermedad, periodo en que son más frecuentes los eventos adversos

La mortalidad en el SAF ha sido estudiada en cohortes de referencia y estudios poblacionales como los de Rodziewicz *et al.*⁽¹²⁵⁾ quienes reportaron un rango de mortalidad de 1.49 y 1.33 en mujeres y hombres respectivamente comparados con la mortalidad general, en Inglaterra.

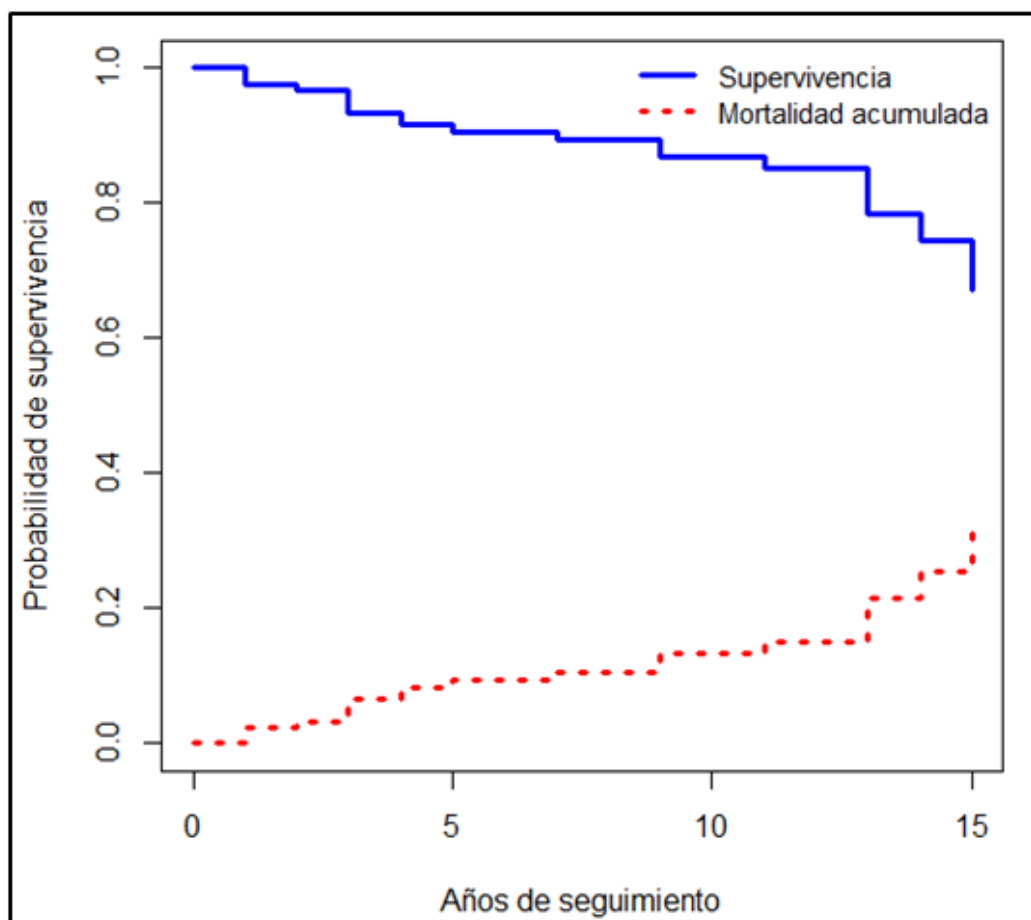
Otro estudio en Estados Unidos mostró un rango de mortalidad de 1.61 y una supervivencia a los 10 años de un 80% comparado con la población general.⁽⁸⁶⁾

En un estudio de casos y controles realizado en pacientes cubanos con SAF, el análisis multivariado a través de un árbol de decisiones mostró asociación de la

mortalidad con las variables de daño renal, daño neurológico, tromboembolia pulmonar, la serología falsa positiva y la trombosis arterial.⁽¹²⁶⁾

La supervivencia en la presente serie fue menor a la que reportan Serrano et al.⁽⁸⁵⁾ de un 93,8%, pero en pacientes con SAFp, los cuales difieren en su evolución, en sus características demográficas, étnicas y socioeconómicas. La ausencia de LES en su serie confirma los resultados de otros estudios donde esta enfermedad incidió en una evolución desfavorable.

Otra investigación que compara el daño en pacientes con SAFp y SAFs, al LES, halló que en el primero, el daño aparece tempranamente, mientras que en el segundo está asociado al daño a largo plazo, y la demora en el diagnóstico se relacionó con mayor daño.⁽¹⁰⁾



Fuente: Resultados del procedimiento de Kaplan-Meier

Número de eventos = 19

Media del tiempo supervivencia = 13,37 años

Porcentaje de supervivencia global = 67,1%

Tiempo (años)	Número de eventos	Probabilidad de supervivencia	Intervalo de confianza (95%)
3	8	0,934	0,891 - 0,979
5	3	0,906	0,855 - 0,961
10	3	0,868	0,804 - 0,937

Fig.8. Análisis de la supervivencia global en relación al evento muerte

Gavris *et al.*⁽¹²⁷⁾ al igual que Ulugad *et al.*⁽¹¹²⁾ plantearon que con el avance de la edad, el paciente con SAF desarrolla otros factores de riesgo de trombosis, los cuales incluyen hipertensión y dislipidemias.

En el presente estudio la SG disminuyó inicialmente hasta un periodo aproximado de cinco años, posiblemente en relación con casos de SAF primario

donde el daño es más severo y temprano o con el diagnóstico tardío que incrementa la posibilidad de recurrencia por no estar indicada una anticoagulación permanente. Al final del tiempo de observación la curva mostró otra disminución de la SG, lo cual está en relación con la incidencia de otros eventos adversos como la RT y el DOA, además con la presencia de FRCV, implicados en las complicaciones trombóticas.

3.10 Variables por subgrupos comparativos en relación con el evento muerte

Según el estudio de supervivencia de los estadígrafos de comparación interestratos (Log-Rank); expuestos en las Tabla 17 y Tabla 18 e ilustrado en la Figura 9. Dentro de las variables predictoras se constató el color de la piel no blanca (X^2 : 6,902 con p: 0,009); seguido del no uso de aspirina (X^2 : 6,250 con p: 0,012); de la nefropatía por SAF X^2 : 5,475 con p: 0,019, de la trombosis venosa X^2 : 4,657 con p: 0,031, de las alteraciones de las válvulas cardíacas X^2 : 4,444 (P: 0,035) y de las úlceras en las extremidades X^2 : 4,231 (p: 0,040).

Los pacientes con color de la piel no blanca tuvieron una supervivencia de 10,72 años, la más baja en relación con las demás variables predictoras. En el gráfico se observa que la curva desciende por disminución de la supervivencia sobre todo en los cinco primeros años, luego se mantuvo estable hasta cerca de los 14 años del seguimiento, donde desciende de nuevo la curva.

En las alteraciones de las válvulas cardíacas se presentó una supervivencia de 12,10 años, con una curva de Kaplan Meier que desciende hasta los cinco años, luego alcanza una meseta y vuelve a descender entre los 13 y 14 años, al igual que la nefropatía por SAF, la que tuvo una de las supervivencias más bajas con 12,23 años.

Las úlceras en miembros inferiores muestran 12,26 años como promedio de supervivencia, la cual disminuye a partir de los ocho o nueve años según el descenso brusco de la curva a partir de ese tiempo.

Los pacientes que no usaron aspirina alcanzaron 12,52 años presentaron una curva de supervivencia que disminuyó progresivamente durante los años del seguimiento.

Tabla 17. Análisis de las variables epidemiológicas y clínicas por subgrupos comparativos en relación al evento muerte

Variables	Estratos ^a	Estadígrafos de la comparación interestratos (Log-Rank)	
		χ ²	p
Epidemiológicas			
Edad al inicio de los síntomas	3	0,583	0,747
Sexo	2	0,472	0,492
Color de la piel	2	6,902	0,009
Tiempo al diagnóstico	2	1,652	0,199
<i>Factores de riesgo cardiovascular</i>			
Tabaquismo	2	0,189	0,664
Hipertensión arterial	2	0,522	0,470
Hiperlipidemia	2	0,527	0,468
Diabetes mellitus	2	0,134	0,715
Obesidad	2	0,106	0,745
Clínicas			
Presencia de LES	2	0,031	0,860
<i>Criterios trombóticos del SAF</i>			
Trombosis arterial	2	2,289	0,130
Trombosis venosa	2	4,657	0,031
<i>Manifestaciones extracriterios y otras</i>			
Alteraciones de válvulas cardíacas	2	4,444	0,035
Úlcera en miembros inferiores	2	4,231	0,040
Livedo reticularis	2	0,124	0,725
Raynaud	2	0,000	0,986
Migraña	2	1,002	0,317
Epilepsia	2	1,118	0,290
Trombocitopenia	2	1,643	0,200
Nefropatía	2	5,475	0,019
Anemia hemolítica autoinmune	2	0,360	0,549

Continúa en la página siguiente

Tabla 17. Análisis de las variables demográficas y clínicas por subgrupos comparativos en relación al evento muerte (continuación)

Variables	Estratos ^a	Estadísticos de la comparación interestratros (Log-Rank)	
		X ²	p
Clínicas			
<i>Perfil inmunológico</i>			
ANA	2	0,599	0,439
AntiDNA	2	0,720	0,396
Serología baja reactiva	2	0,804	0,370
Complemento bajo (C3 o C4)	2	1,925	0,165
Prueba de Coombs positiva	2	0,002	0,966
<i>Tratamientos</i>			
Aspirina	2	6,250	0,012
Hidroxicloroquina/Cloroquina	2	1,318	0,251
Warfarina	2	0,596	0,44
Prednisona	2	0,063	0,801

Fuente: Historia clínica

^a Subgrupos de comparación

La presencia de una trombosis venosa profunda previa logró 12,75 años de supervivencia, la mejor dentro de las variables predictoras.

En relación a la significación de la variable color de la piel no blanca, los resultados alcanzados son relevantes y similares a los de Abu- Zeinah *et al.*⁽¹²⁸⁾

El color de piel no blanca en el LES tiene un peor pronóstico y en ambas cohortes mencionadas anteriormente predominaron los pacientes con esta enfermedad.

Las diferencias raciales y étnicas han sido estudiadas recientemente entre blancos, negros, hispanos y asiáticos en el primer estudio epidemiológico (California Lupus Surveillance Project), en Estados Unidos, en este se analizaron las disímiles manifestaciones de severidad en una serie de 724 pacientes con LES, se hallaron variaciones sustanciales donde los negros, asiáticos e hispanos tienen un riesgo mayor de desarrollar nefritis lúpica, trombocitopenia y SAF, tempranamente, después del diagnóstico de LES.⁽¹²⁹⁾

Tabla 18. Categorías de las variables que tienen aporte al evento muerte

Variables	Estratos ^a	Estadígrafos			
		Casos en el estrato	Fallecidos	% supervivencia	Media ^b de supervivencia
Color la piel	No blanca	17	6	46,1	10,72
	Blanca	111	13	69,6	13,77
Trombosis venosa	Sí	68	14	43,8	12,75
	No	60	5	89,2	14,01
Alteraciones de válvulas cardíacas	Sí	25	7	40,2	12,10
	No	103	12	79,0	13,67
Úlcera de miembros inferiores	Sí	25	8	79,1	12,26
	No	103	11	43,9	13,68
Nefropatía	Sí	34	11	56,7	12,23
	No	94	8	72,0	13,98
Aspirina	Sí	67	4	85,7	14,23
	No	61	15	52,6	12,52

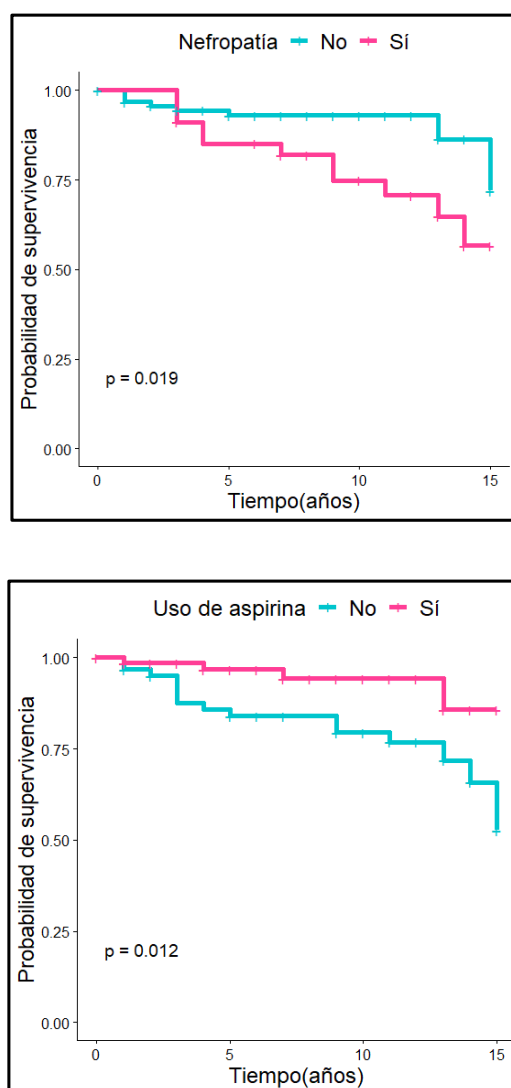
Fuente: Historia clínica.

^a Subgrupos de comparación.^b años

En esta serie se encontró asociación estadísticamente significativa entre el no uso de aspirina con el evento muerte y menor supervivencia, a diferencia de los resultados de Dall' Ara et al.⁽⁷¹⁾ quienes no reportaron asociación entre ninguno de los tratamientos farmacológicos y la mortalidad.

European League Against Rheumatism (EULAR) recomienda el uso de bajas dosis de aspirina en pacientes asintomáticos con perfil de riesgo de AAF en: portadores sanos, pacientes con LES sin manifestaciones obstétricas ni trombóticas, pacientes con historia solamente de SAF obstétrico, en embarazadas con antecedentes de SAFO en combinación con heparina, en pacientes con trombosis arteriales o venosas recurrentes además de los

anticoagulantes orales; también en mujeres con antecedentes de SAF obstétrico en combinación con heparina en dosis profilácticas.⁽⁶¹⁾



Fuente: Tablas 17 y 18

Fig.9. Curvas de Kaplan Meier correspondientes a las variables que tienen aporte al evento muerte
(continuación de la página anterior)

La nefropatía fue un clasificador importante relacionado con la muerte en este estudio. En la mayoría de los pacientes con SAFs a LES resulta difícil discernir si la afectación renal es atribuible al daño provocado por la actividad lúpica o resultado de los aAFs.

Algunos autores enfatizan que la afectación renal en el SAF puede estar dada por trombosis o estenosis de la arteria renal, trombosis venosa, pérdida del injerto renal o por trombosis después del trasplante y microangiopatía trombótica

por SAF. Todavía no está claro si los aAFs están implicados o si este daño es causado principalmente por procesos trombóticos o inflamatorios.⁽⁵¹⁻⁵³⁾

En esta investigación el compromiso renal estuvo altamente relacionado con las trombosis arteriales, por lo que pudiera jugar un papel importante la nefropatía por SAF.

En una cohorte de pacientes con LES se reportó que la nefropatía por SAF estuvo presente en el 14% de todas las biopsias renales; en la mitad, 7%, estuvo unida a la nefritis lúpica, y en el otro 7% apareció aislada.^(130,131)

La trombosis en este estudio fue una de las variables independientes más relevantes relacionadas con el evento muerte y la menor supervivencia. Estos resultados son similares a los que reportaron Medina et al.⁽¹⁰⁾ 71 casos de trombosis venosa en su muestra estuvo relacionado con daño de órgano.

Por su parte, Serrano *et al.*⁽⁸⁵⁾ solo describieron 27 eventos trombóticos (16, 9%) en su serie, encabezados por el infarto cerebral y la endocarditis trombótica, y en tercer lugar, la trombosis venosa; tales resultados no coinciden con los del presente estudio.

La trombosis aguda arterial o venosa representa la principal causa de muerte en los países desarrollados, y una de sus causas, aunque rara, es la presencia del SAF, lo cual le añade complejidad a su diagnóstico y a la elección de su tratamiento.⁽¹³²⁾

El compromiso cardíaco en esta serie fue significativo, particularmente la presencia de valvulopatías, que incrementaron la probabilidad de fallecer. Actualmente se plantea que la formación de los complejos inmunes de B2GPI/aAF pueden depositarse y dañar la superficie valvular, además conducen a la disfunción hemodinámica y a los eventos tromboembólicos.⁽¹³³⁾

Otra investigación afirma que se ha observado en las válvulas cardíacas depósitos de inmunoglobulinas que incluyen aCL y componentes de complemento, lo que sugiere que el proceso inflamatorio es iniciado por el depósito de aAFs.⁽¹³⁴⁾

En una extensa cohorte de pacientes con SAF se reporta asociación importante de enfermedad cerebrovascular y valvulopatías.⁽¹³⁵⁾

La embolia cerebral en el SAF puede estar asociada a anomalías de las válvulas izquierdas y menos frecuentemente a trombos intracardiacos. La incidencia de compromiso cardíaco evaluado por ecocardiograma transesofágico es de 75.9%

a 82%. Esto incluye engrosamiento de las válvulas por depósito de inmunocomplejos, vegetaciones (endocarditis de Libman-Sacks) y disfunción valvular. La válvula más afectada es la mitral. La historia de trombosis arterial y la presencia de títulos elevados de aCL se asocian a enfermedad valvular y son predictores de mala evolución (aún bajo tratamiento antitrombótico adecuado).⁽⁹⁵⁾

Se constató como resultado de este trabajo que la presencia de úlceras cutáneas en las extremidades se asoció a la mayor probabilidad de fallecer.

Estas lesiones son observadas en el 5.5% de los 1000 pacientes europeos estudiados por Cervera *et al.* ⁽⁷³⁾ de ellos el 3.9% como manifestación inicial del SAF.

Las úlceras en los miembros inferiores son ocasionadas generalmente en pacientes con historia de trombosis, sobre todo de tipo recurrentes, además generan daño por discapacidad, causa de amputación en algunos casos y son una fuente primaria de infección, todo lo cual puede asociarse a la evolución fatal.

En la presente investigación se encontró que los pacientes que tenían baja reactividad para la serología VDRL tenían una media de años de supervivencia menor que los demás. Este resultado se asocia con frecuencia a la positividad de otros aAFs, como el aCL, como se mencionó anteriormente, por lo tanto su impacto en la mortalidad pudiera ser una expresión de la presencia de más de un aAFs, esta sospecha puede alertar al médico a predecir la presencia de éstos en aquellas circunstancias en que no sea posible realizar todos los anticuerpos antifosfolípidos como está establecido.

3.11 Conclusiones del análisis de supervivencia a través de las curvas de Kaplan Meier en relación con el evento muerte

Las variables más relevantes que aportaron a la mortalidad en relación con menor supervivencia fueron: el color de la piel no blanca, el no uso de aspirina, la nefropatía, la trombosis venosa, las alteraciones de las válvulas cardíacas y las úlceras en las extremidades; en coincidencia con la mayoría de los autores con respecto a la alta incidencia de manifestaciones sin criterio SAF que están relacionadas con graves complicaciones y alta mortalidad. Aunque en general las investigaciones realizadas son muy heterogéneas: unas en series de SAFp,

otras en series de SAFs, otras en pacientes con LES, por lo cual no se han alcanzado conclusiones definitivas.

3.12 Análisis multivariado y construcción del modelo predictivo de supervivencia a la RT

El modelo predictivo de supervivencia a la recurrencia aparece en la Tabla 19 y está compuesto por tres predictores: la edad de inicio de los síntomas de 28-45 con HR: 2,676 y p: 0,013; la HTA (HR: 2,027, p: 0,038) y el no uso de prednisona con HR: 2,217, p: 0,050. Se utilizó en todos un intervalo de confianza de 90,0%.

Tabla 19. Variables del modelo predictivo de supervivencia a la recurrencia

Variables	B	ET	Wald (z)	p	Hazard ratio (HR)	IC (90,0%) HR Inferior	Superior
X₁ - Edad de 28 a 45 años	0,984	0,397	2,479	0,013	2,676	1,393	5,142
X₂ - Hipertensión arterial	0,706	0,340	2,076	0,038	2,027	1,158	3,548
X₃ - No uso de prednisona	0,796	0,406	1,958	0,050	2,217	1,136	4,326

Fuente: Resultado de la regresión de Cox.

 $\alpha=0,10$

ET - Error estándar

IC - Intervalo de confianza

Modelo de Cox de riesgos proporcionales

$$h(t) = h_0(t) e^{(0,984X_1+0,706X_2+0,796X_3)}$$

h(t) : Riesgo de recurrencia para el momento t (años)

h₀(t): Riesgo línea baseFunción de supervivencia: $S(t)=e^{-h(t)}$

Tiempo (t)	h ₀ (t)	
0	0,0033	Concordancia: 0,651 (ET=0,043)
1	0,0394	
2	0,0520	Prueba de razón de verosimilitud: 14,17 gl=3 p=0,003
3	0,0897	
4	0,1080	Prueba de Wald: 12,73 gl=3 p=0,005
5	0,1315	
6	0,1420	Prueba logrank: 13,60 gl=3 p=0,004
7	0,1539	
8	0,1820	Prueba de Schoenfeld: 3,68 gl=3 p=0,298
9	0,1820	
10	0,2304	Prueba de Gronnesby y Borgan: 2,80 gl=9 p=0,838
11	0,2636	
12	0,3004	
13	0,3413	
14	0,6120	
15	1,1120	

Cuando se analiza la variable predictora de recurrencia, edad de inicio de los síntomas de 28 a 45 años, puede ser explicado porque, tanto en el SAFp como el SAF asociado al LES, las placas ateroscleróticas aparecen tempranamente y están asociadas con un número de FRCV tradicionales, que pueden repercutir en eventos trombóticos recurrentes. ⁽¹³³⁾

La HTA también fue encontrada en las recurrencias trombóticas con una prevalencia entre 15% y 32%.⁽⁹³⁾

El no uso de la prednisona debe estar en relación, con la presencia o no de LES, porque generalmente los SAF que no utilizan esteroides en su tratamiento son los primarios, en los cuales la recurrencia es a edades más tempranas.

Se analizaron las correspondientes pruebas que avalan el rendimiento de este modelo, dentro de ellas, las más importantes fueron el Log Rank (13,6 gl=3) $p=0,004$ y la prueba de verosimilitud (14,17 gl=3 $p=0,003$). Se calculó el Hazard ratio que se representó a través del gráfico de Forest (Figura 10), con lo cual se comprueba la proporcionalidad de los riesgos a través del tiempo; los resultados de las covariables se alejaron del 1.

Los residuos de Schoenfeld se emplearon para medir la proporcionalidad de los riesgos con los siguientes resultados (3,68 gl=3 $p=0,298$) Figura 11. (ANEXO 9)

3.13 Análisis multivariado y construcción del modelo predictivo de supervivencia al DOA

El modelo predictivo de supervivencia al daño (Tabla 20) quedó integrado por el síntoma inicial trombótico con un HR de 3,588 y $p < 0,001$; el tabaquismo (HR: 2,162, $p 0,022$); la obesidad (HR: 2,099, $p 0,015$) y la no presencia de LES con HR: 2,886 y $p 0,018$.

Las secuelas por isquemia de tejidos y disfunción de órganos a consecuencia de las trombosis son causa de daño sobre todo si éste es el síntoma inicial del SAF. Se armoniza con Jiang H *et al.*⁽⁸⁹⁾ quienes estudiaron la presencia de recurrencia trombótica en pacientes que habían tenido como síntoma inicial un evento obstétrico aislado y en los que habían tenido un evento trombótico aislado; ellos constataron que a pesar de la similitud en los perfiles de aAFs, la trombosis recurrió en pacientes con un evento trombótico aislado, mayor edad y FRCV como la obesidad y el hábito de fumar, y solo encontraron relación con la presencia aislada del aB2GP.

Tabla 20. Variables del modelo predictivo de supervivencia al daño

Variables	B	ET	Wald (z)	p	Hazard ratio (HR)	IC (90,0%) HR Inferior Superior
X₁ - Síntoma inicial trombótico	1,228	0,287	4,279	<0,001	3,413	2,129 5,471
X₂ - Tabaquismo	0,803	0,336	2,388	0,017	2,232	1,284 3,881
X₃ - Obesidad	0,611	0,320	1,909	0,056	1,841	1,088 3,117
X₄ - No Lupus	0,974	0,458	2,129	0,033	2,649	1,248 5,624
X₅ - Sexo masculino	0,966	0,456	2,118	0,034	2,628	1,241 5,566

Fuente: Resultado de la regresión de Cox.

$\alpha=0,10$

ET - Error estándar

IC - Intervalo de confianza

Modelo de Cox de riesgos proporcionales

$$h(t) = h_0(t) e^{(1,228X_1+0,803X_2+0,611X_3+0,974X_4+0,966X_5)}$$

$h(t)$: Riesgo de recurrencia para el momento t (años)

$h_0(t)$: Riesgo línea base

Función de supervivencia: $S(t)=e^{-h(t)}$

Tiempo (t)	$h_0(t)$	
0	0	Concordancia: 0,736 (ET=0,036)
1	0,0692	
2	0,1140	Prueba de razón de verosimilitud: 42,17 gl=5 p<0,001
3	0,1711	
4	0,2044	Prueba de Wald: 43,74 gl=5 p<0,001
5	0,2375	
6	0,2525	Prueba logrank: 52,88 gl=5 p<0,001
7	0,2704	
8	0,3132	Prueba de Schoenfeld: 3,39 gl=4 p=0,512
9	0,3132	
10	0,3132	Prueba de Gronnesby y Borgan: 32,46 gl=9 p<0,001
11	0,3132	
12	0,3132	
13	0,3132	
14	0,4543	
15	0,4543	

Las pruebas estadísticas que comprobaron con mayor exactitud la capacidad predictiva del modelo y la proporcionalidad de los riesgos de las diferentes

covariables a través del tiempo: fueron la razón de verosimilitud (38,30 gl=4 $p<0,001$), la prueba de Log Rank (44,15 gl=4 $p<0,001$) que fue importante en este modelo, las pruebas de Wald (38,1 gl=4 $p<0,001$) y la de Grønnesby y Borgan (21,95 gl=9 $p=0,009$). Se calculó el Hazard ratio representada en el gráfico de Forest. Figura 12 (ANEXO 9)

Todos los valores de las covariables fueron diferentes de 1; de ahí su importancia para comprobar la proporcionalidad de los riesgos, a pesar de los resultados de los residuos de Schoenfeld donde se obtuvo 3,39 gl=4 $p=0,495$ Figura 13 (ANEXO 9)

3.14 Análisis multivariado y construcción del modelo predictivo de SG

Saber identificar los factores pronósticos de mortalidad de una enfermedad es una de las habilidades que refleja la competencia profesional del médico; para lograrlo en este estudio se combinaron las variables predictoras a partir del estudio multivariado de la regresión de Cox.

El análisis de los factores identifica las variables que componen el modelo predictivo de supervivencia a la muerte (Tabla 21), lo integran la trombosis venosa $p: 0,008$ HR: 2,755; las alteraciones de las válvulas cardíacas $p: 0,06$ HR: 2,466; las úlceras en miembros inferiores $p: 0,09$ HR: 2,251; serología baja reactiva $p: 0,09$ HR: 2,970; el no uso de aspirina $p: 0,03$ HR: 3,482; y el color de la piel no blanca con $p: 0,02$ HR: 3,249.

Dentro de los elementos de este modelo de predicción están la trombosis venosa que forma parte de los criterios de este síndrome; y por tanto, se explica su importancia; el no uso de la aspirina que se ha documentado ampliamente como antiagregante plaquetario, sobre todo, para evitar la recurrencia en la trombosis de tipo arterial; y el color de la piel no blanca como factor de mal pronóstico que en el LES es conocido y aquí se reafirma.

Un estudio retrospectivo de una cohorte multicéntrica de 179 pacientes franceses describió la prevalencia y características de las manifestaciones con criterio extra y su valor pronóstico: el 24% presentó al menos una manifestación sin criterio durante el seguimiento, dentro de ellas: las citopenias autoinmunes (39%), las manifestaciones neurológicas (27,9%), el livedo reticularis (18,6%), la endocarditis de Libman Sacks (11,6%) y la nefropatía (9,3%). Los pacientes con

manifestaciones sin criterio SAF tuvieron más trombosis arterial que los que no las tenían (n = 24; 55.8% vs n = 48; 35.3%; p = 0.027).

Tabla 21. Variables del modelo predictivo de supervivencia a la muerte.

Variables	B	ET	Wald (z)	p	Hazard ratio (HR)	IC (90,0%) HR Inferior	Superior
X₁ - Trombosis Venosa	1,033	0,582	1,776	0,076	2,811	1,080	7,320
X₂ - Alteraciones valvulares	0,914	0,488	1,871	0,061	2,494	1,117	5,569
X₃ - Úlcera en extremidades ^a	0,833	0,476	1,750	0,080	2,301	1,051	5,034
X₄ - Serología baja reactiva	1,156	0,646	1,790	0,073	3,176	1,098	9,187
X₅ - No uso de Aspirina	1,270	0,574	2,213	0,027	3,561	1,386	9,154
X₆ - Color de piel no blanca	1,204	0,518	2,322	0,020	3,333	1,421	7,820

Fuente: Resultado de la regresión de Cox.

α=0,10

^a miembros inferiores ET - Error estándar

IC - Intervalo de confianza

Modelo de Cox de riesgos proporcionales

$$h(t) = h_0(t) e^{(1,033X_1+0,914X_2+0,833X_3+1,156X_4+1,270X_5+1,204X_6)}$$

h(t) : Riesgo de muerte para el momento t (años)

h₀(t): Riesgo línea base (basal)

Función de supervivencia: $S(t)=e^{-h(t)}$

Tiempo (t)	h ₀ (t)	
0	0	Concordancia: 0,818 (ET=0,055)
1	0,0020	
2	0,0027	Prueba de razón de verosimilitud: 23,73 gl=6 p<0,001
3	0,0064	
4	0,0084	Prueba de Wald: 21,70 gl=6 p=0,001
5	0,0094	
6	0,0094	Prueba logrank: 25,69 gl=6 p<0,001
7	0,0106	
8	0,0106	Prueba de Schoenfeld: 4,78 gl=6 p=0,570
9	0,0132	
10	0,0132	Prueba de Gronnesby y Borgan: 4,95 gl=9 p=0,838
11	0,0147	
12	0,0147	
13	0,0202	
14	0,0234	
15	0,0296	

El SAFC fue más frecuente en los pacientes con manifestaciones sin criterio. La recaída de trombosis y los perfiles de riesgo de laboratorio fueron más significativos en el grupo con manifestaciones sin criterio, y por tanto, señala la necesidad de terapias adicionales para su tratamiento.⁽⁹⁸⁾

A pesar que las manifestaciones con criterio extra no fueron las mismas encontradas en este trabajo, si coinciden en su valor pronóstico en la aparición de los eventos adversos.

Desde el punto de vista de la patogenia de esta enfermedad la presencia de manifestaciones con criterio extra de SAF se asocia con la presencia de complejos inmunes IgG/IgM unidos a la B2GPI, vinculadas con trombocitopenia, leucopenia y consumo de complemento.⁽¹⁰²⁾

En este modelo se realizaron las correspondientes pruebas que avalan su rendimiento como la prueba de Log Rank (25,69 gl=6) $p<0,001$. Se calculó el Hazard ratio que se representó a través del gráfico de Forrest Figura 14 (ANEXO 9) con lo cual se comprueba la proporcionalidad de los riesgos a través del tiempo ya que ninguna de las covariables estudiadas presenta valores donde se incluye al 1. Los residuos de Schoenfeld 4,78 gl=6, $p<0,001$ Figura 15 (ANEXO 9) comprobó también la proporcionalidad de los riesgos.

3.15 Valoración del rendimiento aparente del modelo predictivo de RT

A diferencia del modelo de muerte, el de recurrencia obtuvo la mejor capacidad de discriminación para predecir la probabilidad de supervivencia los 10 años con un AUC de 0,82 como se muestra en la Figura 16.

Esto significa que el modelo se hace más exacto para pronosticar la supervivencia a la recurrencia a los 10 años del diagnóstico de la enfermedad, el área bajo la curva aumenta a través del tiempo y su capacidad predictora también Figura 17 (ANEXO 9)

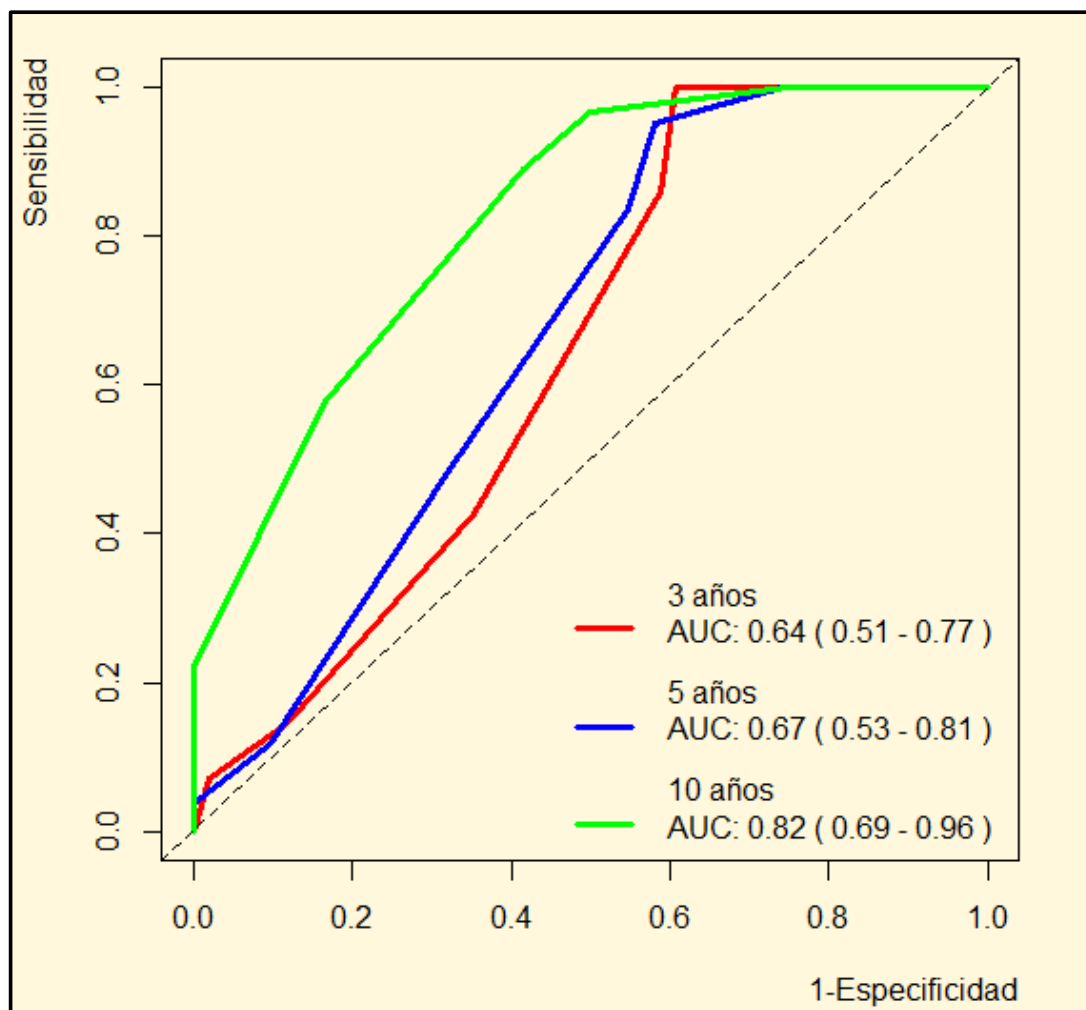


Fig.16. Curvas ROC dependientes del tiempo para el evento recurrencia

3.16 Valoración del rendimiento aparente del modelo predictivo de DOA

Las curvas de ROC para el modelo de predicción de la supervivencia al daño también evidencian mejor rendimiento para los cinco y 10 años en la evolución de estos pacientes con un AUC de 0,80 y de 0,81, respectivamente. La capacidad de discriminación del modelo se muestra en la Figura 18.

Esto significa que el modelo se hace más exacto cuando se va a pronosticar la supervivencia a partir de los 5 años, donde el AUC disminuye inicialmente y a partir de los cinco años se incrementa paulatinamente en el tiempo. Figura 19 (ANEXO 9)

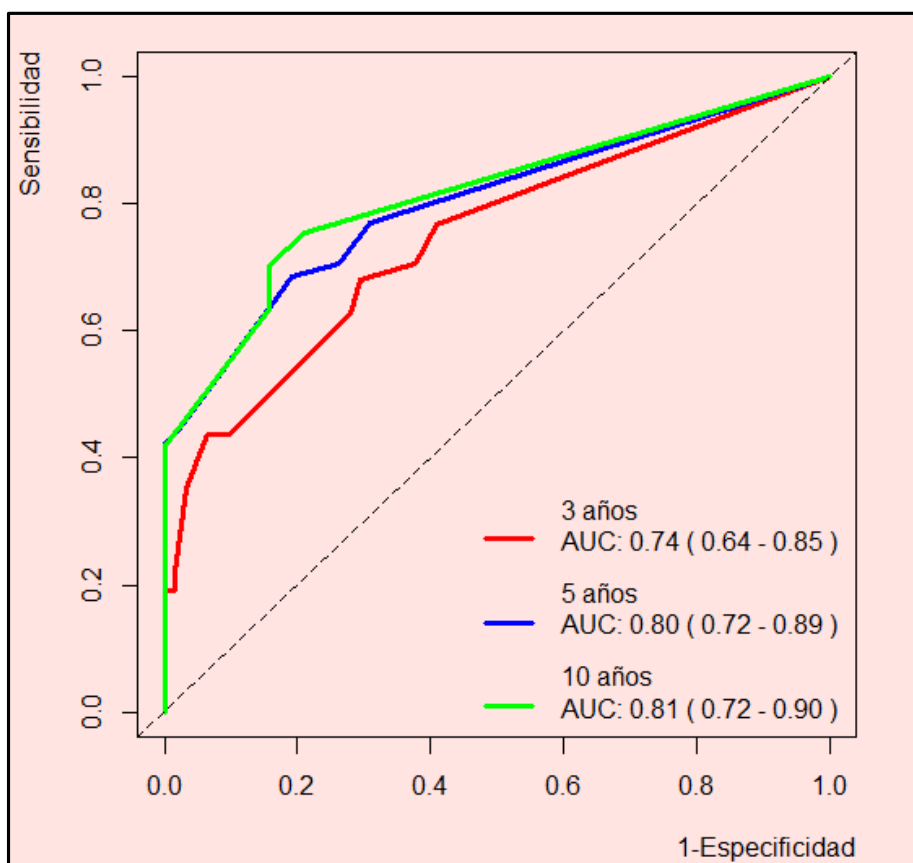


Fig.18. Curvas ROC dependientes del tiempo para el evento daño

3.17 Valoración del rendimiento aparente del modelo predictivo de SG

Los parámetros más comunes para medir el rendimiento de un modelo son su capacidad de discriminación y su calibración.

La capacidad de discriminación del modelo se muestra en la Figura 20. Se comprobó el alto rendimiento del modelo con un AUC de 0,96 para la predicción a los tres años, que fue el más elevado; a los cinco años, con 0,82 y a los 10 años con 0,76, todos significativos para aportar eficiencia al modelo de muerte. Esto significa que el modelo se hace más exacto cuando se va a pronosticar la supervivencia a la muerte antes de los 3 años de haberse diagnosticado la enfermedad, luego de lo cual el área bajo la curva disminuye lentamente a través del tiempo y su capacidad predictora también. Figura 21 (ANEXO 9)

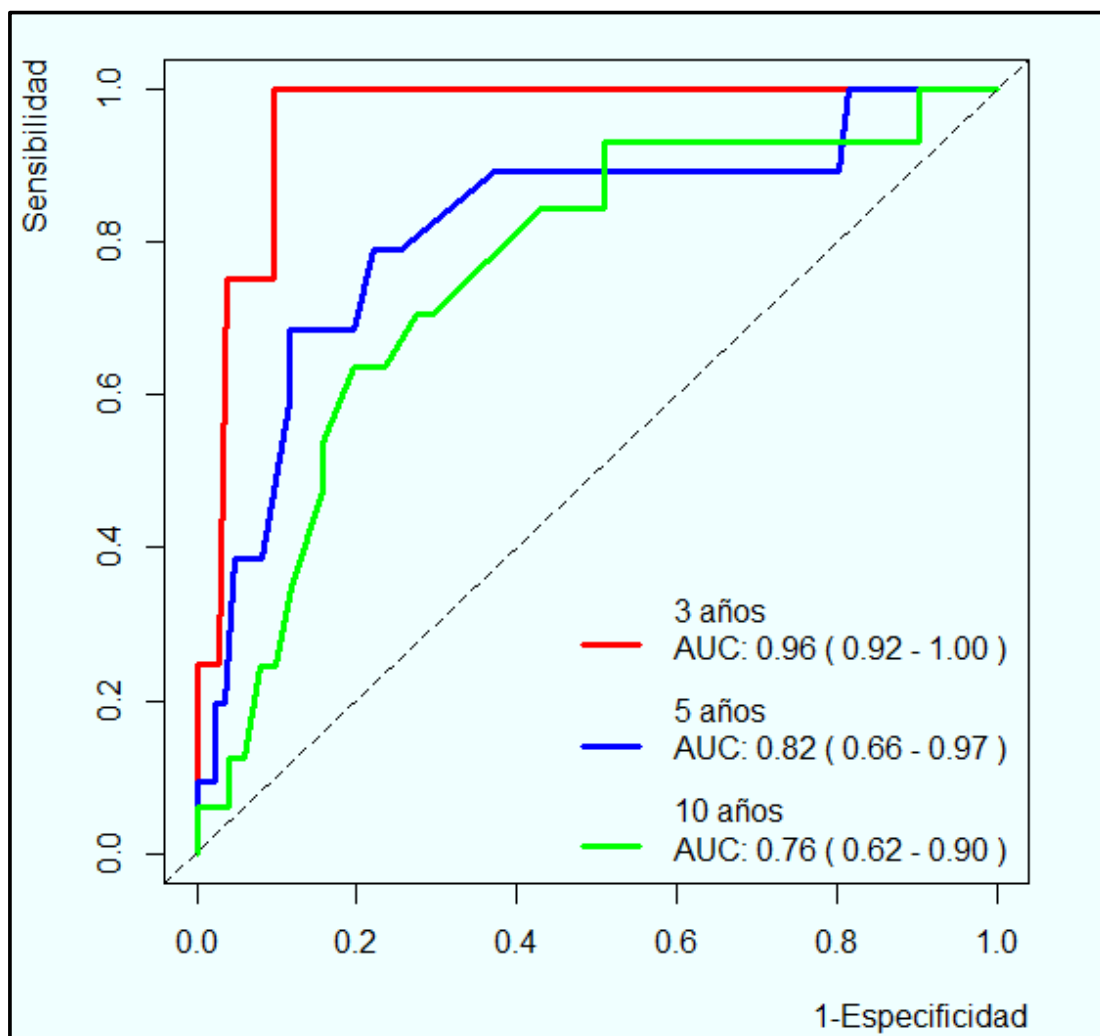


Fig.20. Curvas ROC dependientes del tiempo para el evento muerte

3.18 Desarrollo del nomograma predictivo de supervivencia a la RT (SAFSCORE-R)

Para utilizar de forma práctica los modelos estadísticos obtenidos para la predicción de la probabilidad de supervivencia global, a la recurrencia y al daño se realizaron los nomogramas para su representación gráfica.

Al prevenir la recurrencia de eventos trombóticos en los pacientes con SAF, también se pueden prevenir el daño y la muerte. Este nomograma que aparece en la Figura 22, permite calcular la probabilidad de la supervivencia a la recurrencia, para lo cual deben emplearse en su cálculo los puntajes correspondientes a cada predictor: para la edad de 28 a 45 años es 10, para la HTA es 7,2 y en el caso de no uso de prednisona es de 8,1.

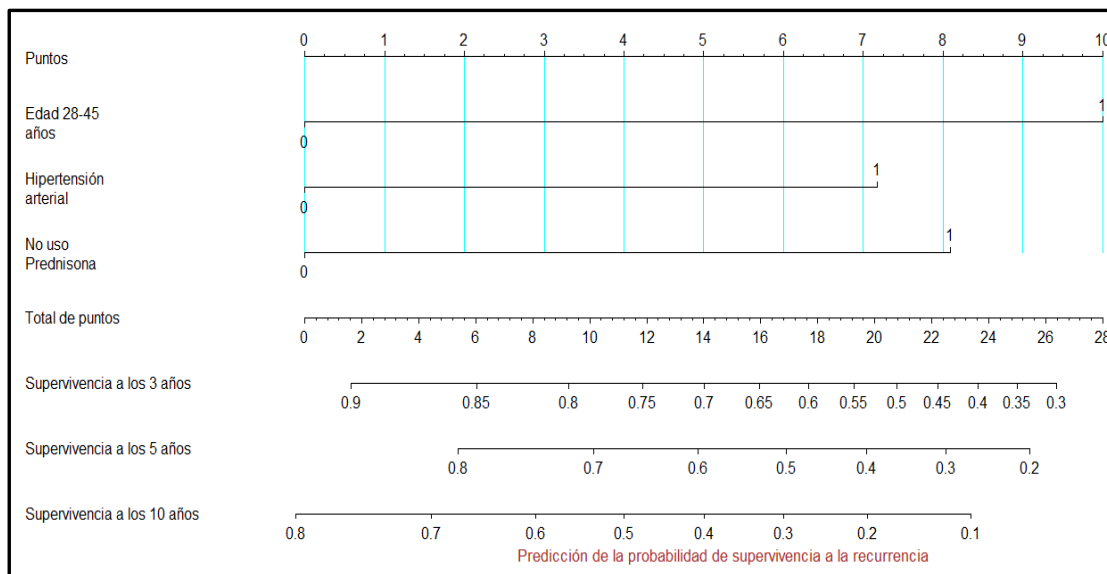
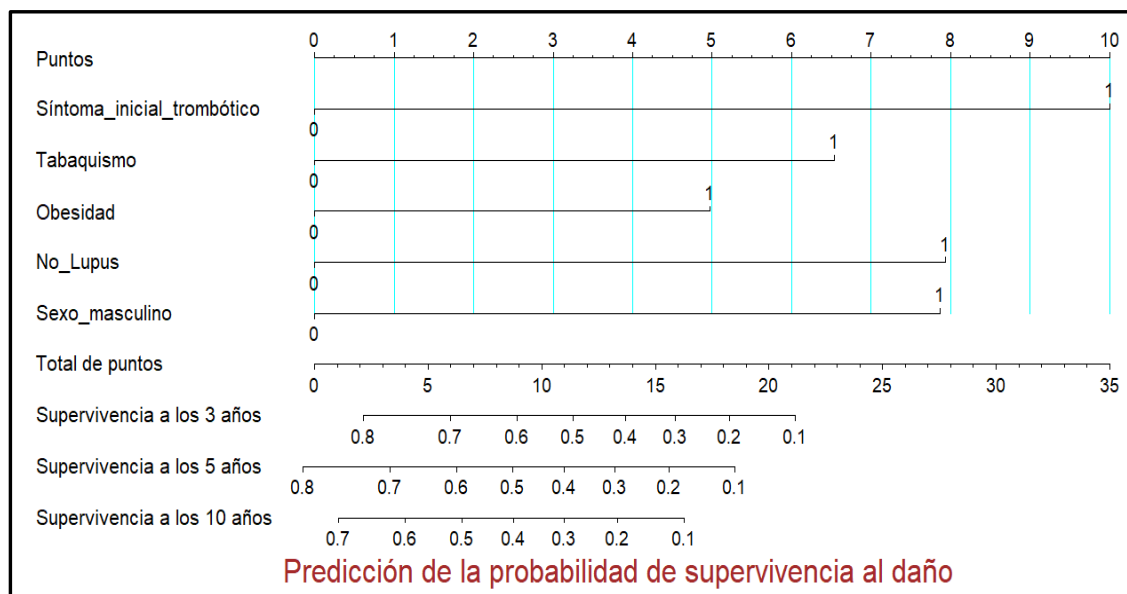


Figura 22. Nomograma SAFSCORE-R para la predicción de la supervivencia a la recurrencia trombótica

<u>Predictores</u>	<u>Puntajes</u>
Edad de 28 a 45 años	10
Hipertensión arterial	7,2
No uso de Prednisona	8,1

3.19 Desarrollo del nomograma predictivo de supervivencia al daño (SAFSCORE-D)

Para la predicción de la probabilidad de supervivencia al daño se construyó este nomograma que aparece en la figura 23 con el que se puede realizar el cálculo a partir de los puntajes de los predictores que posea el paciente. Para la presencia del síntoma inicial trombótico el puntaje es de 10, el tabaquismo será calculado con un puntaje de 6, la obesidad y la no presencia de LES con 5,8 y 8,3 respectivamente. En dependencia del tiempo al cual se pronostica el evento para tres, cinco y 10 años, los resultados pueden diferir porque el tiempo en este estudio tiene un valor relevante.

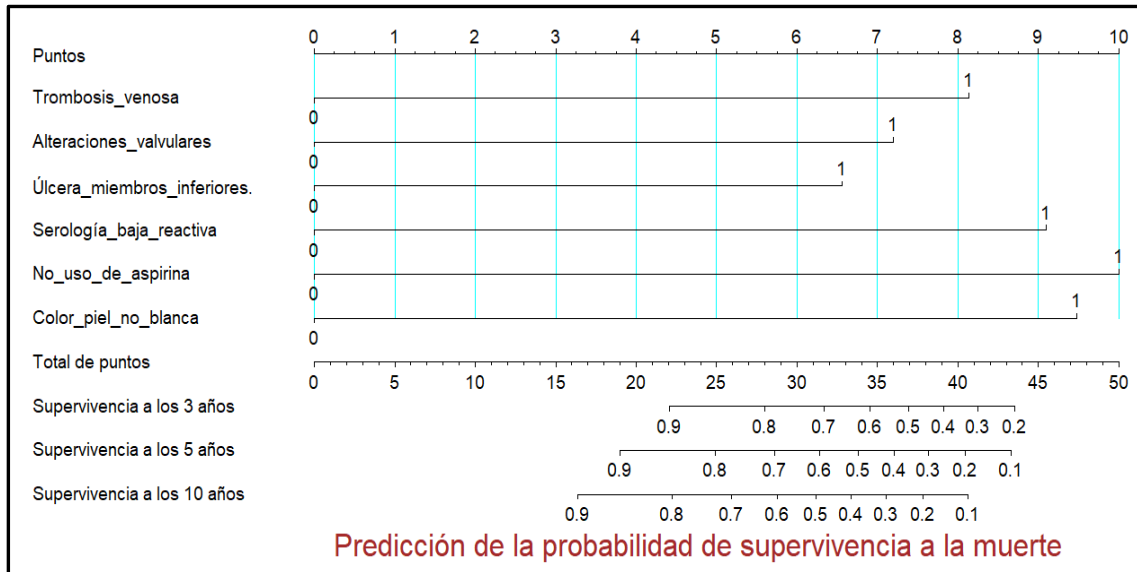


Predictores	Puntajes
Síntoma inicial trombótico	10
Tabaquismo	6.5
Obesidad	5
No Lupus	7,9
Sexo Masculino	7,9

Fig.23. Nomograma SAFSCORE-D para la predicción de la supervivencia al daño

3.20 Desarrollo del nomograma predictivo de SG (SAFSCORE-M)

En la Figura 24 se muestra el nomograma para la predicción de la supervivencia a la muerte, donde los predictores muestran sus puntajes: para la trombosis venosa 8,1, las alteraciones valvulares 7,2, la úlcera en miembros inferiores 6,6, la serología baja reactiva 9,1, el no uso de aspirina 10 y el color de la piel no blanca 9,5. Además este nomograma ofrece la posibilidad de calcular la probabilidad de supervivencia a la muerte a los tres, cinco y 10 años, lo que permitirá pronosticar la aparición del evento adverso y tomar las medidas oportunas con el suficiente tiempo para prevenirlo con un basamento científico.



<u>Predictores</u>	<u>Puntajes</u>
Trombosis venosa	8,1
Alteraciones valvulares	7.2
Úlcera de miembros inferiores	6.6
Serología baja reactiva	9,1
No uso de aspirina	10
Color de la piel no blanca	9,5

Fig.24. Nomograma SAFSCORE-M para la predicción de la supervivencia a la muerte

A pesar de que a través de los nomogramas se pueden calcular las probabilidades de supervivencia a la muerte, a la recurrencia y al daño a los tres, cinco y 10 años, en este trabajo se ofrece la posibilidad de su cálculo; si es necesario, para otros tiempos que no se estudian aquí. Para esto se ofrecen los comandos correspondientes en el software libre de R. (Tabla 25) Además de los resultados obtenidos para las curvas en el supuesto paciente que se utilizó como ejemplo. (Figura 25)

3.21 Validación interna del modelo predictivo de supervivencia a la RT

El índice C y la prueba de K- folder cross validation presentaron resultados similares al evaluar la validez del modelo predictivo de supervivencia a la RT, con un índice C de 0,651 original, con resultado de 0,630 por el bootstrapping y muy similar por la prueba de K-folder cross validation 0,634, sin embargo superó grandemente a la Dxy de Sommers en sus resultados, como refleja la tabla 24.

3.22 Validación interna del modelo predictivo de supervivencia al DOA

En la tabla 25 se registran los resultados de la validación del modelo predictivo de DOA. El índice C (un equivalente al AUC), también el más valioso para validar el modelo predictivo de supervivencia al DOA, alcanzó 0,732 original, que según la prueba de remuestreo de Bootstrapping fue de 0,720 y no suficientemente superado por los resultados alcanzados por el K- folder cross validation con 0,733. Además se comprueba que la prueba de Dxy de Sommers también fue de utilidad en este estudio, al mostrar resultados similares entre la predicción original y la corregida.

3.23 Validación interna del modelo predictivo de supervivencia a la muerte

En la tabla 23 se muestra la validación interna del modelo predictivo de supervivencia a la muerte que se llevó a cabo a través de dos métodos: el bootstrapping o método de remuestreo y el método de K-folder cross-validation. El primero con 1000 repeticiones y el segundo con una K de 5. Se constató para el índice de Dxy de Sommers un valor original de 0,636 y uno corregido con la prueba de Bootstrapping de un 0,522 y para el K-folder cross validation de 0,500; mientras que para el índice C, la cifra original fue de 0,818, la corregida por bootstrapping de 0,761 y por K- folder cross validation de 0,750. Estos resultados evidencian que la validación del modelo de supervivencia a la muerte presentó un mejor rendimiento con el índice C y el método de bootstrapping. Este modelo exhibe una validación con un elevado puntaje según las pruebas realizadas, lo que confirma su elevada eficiencia

3.24 Conclusiones del capítulo 3

En la muestra estudiada predominaron los pacientes con SAFs al LES. A través de las curvas de Kaplan Meier y con el análisis multivariado de la regresión de Cox se constató que la supervivencia a la recurrencia fue el más bajo, relacionado en el modelo pronóstico con las variables epidemiológicas de edad de inicio de los síntomas entre 28 y 45 años, HTA y el no uso de prednisona. La supervivencia libre de daño fue también baja, vinculada a dos FRCV como el tabaquismo y la obesidad, al síntoma inicial trombótico, al sexo masculino y la no presencia de lupus.

Por último la supervivencia global fue alta con dos momentos en sus curvas decrecientes al inicio y al final del seguimiento. Los elementos que formaron parte del modelo pronóstico incluyó al color de la piel no blanca, la trombosis, el no uso de aspirina y dos características extracriterio: las alteraciones de las válvulas cardíacas y las úlceras en miembros inferiores. Se realizó la calibración y discriminación de los tres modelos y se demostró la eficiencia de los modelos con la validación interna.

3.25 Limitaciones de la investigación

-No fue posible realizar en todos los pacientes los tres aAFs, por falta de disponibilidad en el laboratorio, lo que explica que la mayoría de los pacientes tenían el AL positivo y no otro aAF.

-Además no se estudiaron los factores de trombofilia hereditaria que pueden influir sobre todo en la recurrencia de trombosis (por no disposición de los estudios de coagulación necesarios), ni otros contribuyentes, especialmente para las trombosis venosas.

-No fueron recogidos los cambios de medicamentos ni el efecto de los anticoagulantes y antiagregantes en el tratamiento a largo plazo.

-La carencia de una cohorte diferente para la validación externa puede limitar la robustez de los resultados y su generalización futura.

CONCLUSIONES

El estudio de supervivencia demostró que además de los FRCV, las manifestaciones extracriterio y las características clínicas y el tratamiento, pueden impactar en el pronóstico de los eventos adversos de RT, DOA y muerte. La supervivencia libre de RT fue la más baja y la supervivencia global más elevada, comparadas con la supervivencia al daño, lo que indica que estos tres sucesos pueden ocurrir de forma independiente y están influenciados por diferentes factores.

El modelo pronóstico de supervivencia libre de recurrencia trombótica lo integraron las variables: edad de inicio de los síntomas entre 25 y 45 años, HTA y el no uso de prednisona. El síntoma inicial trombótico, la no presencia de lupus, el tabaquismo y la obesidad, quedaron incluidos en el modelo pronóstico de supervivencia libre de daño orgánico y el modelo pronóstico de supervivencia global lo conformaron el color de la piel no blanca, la presencia de trombosis venosa, las alteraciones de las válvulas cardíacas, las úlceras en miembros inferiores, la serología baja reactiva y el no uso de aspirina.

Los altos índices de rendimiento en la discriminación y calibración de los modelos desarrollados permiten que los nomogramas de supervivencia a la recurrencia (SAFSCORE-R), al daño (SAFSCORE-D) y a la muerte (SAFSCORE-M) sean empleadas como herramientas pronósticas para ofrecer una atención médica personalizada y una estrategia de tratamiento oportuna a los pacientes con SAF. El sistema pronóstico integral compuesto por los tres eventos adversos presentó una capacidad predictiva excelente para el modelo pronóstico de supervivencia global a los tres y cinco años de evolución, una capacidad predictiva muy buena para la supervivencia libre de recurrencia de trombosis a los 10 años y de supervivencia libre daño orgánico a los cinco y 10 años.

RECOMENDACIONES

Validar el sistema integral de los eventos adversos en una cohorte externa de pacientes con SAF.

Proponer la inclusión de los nomogramas (SAFSCORE-R), (SAFSCORE-D) y (SAFSCORE-M) en los protocolos del manejo de los pacientes con SAF como una herramienta para contribuir al pronóstico de sucesos adversos y por tanto a individualizar acciones terapéuticas más precisas.

Realizar investigaciones, sobre todo multicéntricas de supervivencia, que incluyan estudios de otros aAFs, patrones de trombofilia hereditaria y evalúen factores como la eficacia del tratamiento en diferentes periodos de tiempo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lirola Cruz MJ, Camacho Lovillo M. Síndrome antifosfolípido. *Protoc Diagn Ter Pediatr* [internet]. 2020 [citado 20 enero 2023];2:[aprox. 14 p.]. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/12_sind_antifosfolipido.pdf
2. Sayar Z, Moll R, Isenberg D, Cohen H. Thrombotic antiphospholipid syndrome: A practical guide to diagnosis and management . *Thrombosis Res* [internet]. 2021 [citado 20 enero 2023];198:[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.10.010>
3. Knight JS, Kanthi Y. Mechanisms of immunothrombosis and vasculopathy in antiphospholipid syndrome. *Seminars Immunopathol* [internet]. 2022 [citado 21 enero 2023];44:[aprox. 23 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00281-022-00916-w>
4. Liu M LG, Song X, Fan Y, Li C. Prevalence, risk factors, and prognosis of central nervous system manifestations in antiphospholipid syndrome. *Scientific Reports* [internet]. 2023 [citado 21 enero 2023];13:[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-35955-2>
5. Svenungsson E, Antovic A. The antiphospholipid syndrome – often overlooked cause of vascular occlusions? *J Int Med* [internet]. 2020 [citado 21 enero 2023]; 287:[aprox. 30 p.]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/joim.13022>
6. Ghembaza A, Saadoun D. Management of Antiphospholipid Syndrome. *Biomedicines* [internet]. 2020 [citado 20 enero 2023]; 8(11):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9059/8/11/508>
7. Liu M, Li G, Song X, Fan Y, Li C. Prevalence, risk factors, and prognosis of central nervous system manifestations in antiphospholipid syndrome. *Scientific Reports* [internet]. 2023 [citado 7 junio 2023];13:[aprox. 8p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-35955-2>
8. Zhanna Arapbaevna K, Ardak A, Gulbanu Abzhanovna A, Anara Bahitkerevna D, Alma Uringalievna B, Elmira Izbasarovna K. et al. Modern diagnostic approaches for early detection of antiphospholipid syndrome. *Arch Venezolanas Farmacol Terapéutica* [internet]. 2021 [citado 21 enero

2023];40(2):[aprox. 15 p.]. Disponible en:
<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55969713012>

9. Rodríguez-Pintó I, Espinosa G, Cervera R. Precision medicine and the antiphospholipid syndrome: what is the future? *Clinical Rheumatology* [internet]. 2020 [citado 20 enero 2023]; 39:1015-7. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32060811/>

10. Medina G, Cime Ake EA, Vera-Lastra O, Saavedra MA, Cruz-Dominguez MDP, Amigo MC, et al. Damage index for antiphospholipid syndrome during long term follow-up: Correlation between organ damage accrual and quality of life. *Lupus* [internet]. 2021 [citado 21 de febrero 2023];30(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0961203320970651>

11. Gaspar P, Cohen H, Isenberg DA. The assessment of patients with the antiphospholipid antibody syndrome: where are we now? *Rheumatology* [internet]. 2020 [citado 21 enero 2023];59:[aprox. 6 p.]. Disponible en:
<https://doi:10.1093/rheumatology/keaa172>

12. Amigo MC, Goycochea-Robles MV, Espinosa-Cuervo G, Medina G, Barragán-Garfias JA, Vargas A. Development and initial validation of a damage index (DIAPS) in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome (APS). *Lupus* [internet]. 2015 [citado 20 enero 2023];24(9):[aprox. 8 p.]. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25767071/>

13. Pérez de Alejo Rodríguez MM, Reyes Hernández DL, Pérez Dueñas Y, Pérez de Alejo Rodríguez AJ, Cruz Vizcaíno BR. Experiencia novedosa sobre el uso del foro chat en la enseñanza del síndrome antifosfolípido. *EDUMECENTRO* [internet]. 2022 [citado 20 enero 2023];14:e2443. Diponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2077-28742022000100065

14. Radin M, Grazietta Foddai S, Barinotti A, Cecchi I, Rubini E, Sciascia S, et al. Reducing the diagnostic delay in Antiphospholipid Syndrome over time: a real world observation. *Orphanet J Rare Dis* [internet]. 2021 [citado 20 enero 2023];16:[aprox. 3 p.]. Disponible en:
<https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-021-01906-1>

15. Walter IJ, Klein Haneveld MJ, Titia Lely A, Maria Bloemenkamp KW, Limper M, Kooiman J. Pregnancy outcome predictors in antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity Reviews* [internet]. 2021

[citado 21 enero 2023];20(10):[aprox. 7 p.]. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34280554/>

16. Dabit JY, Valenzuela-Almada MO, Vallejo-Ramos S, Duarte-García A. Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome in the General Population. Curr Rheumatol Rep [internet]. 2022 [citado 20 enero 2023];23(12):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34985614/>

17. Ioannou Y, Beukelman T, Murray M, Erkan D. Incidence of antiphospholipid syndrome: Is estimation currently possible?. Eur J Rheumatol [internet]. 2023 [citado 20 enero 2023];10(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36880810/>

18. Reyes-Llerena GA, Guibert-Toledano M, Penedo-Coello A, Pérez-Rodríguez A, Baez-Dueñas RM, Charnicharo-Vidal R, et al. Community -based study to estimate prevalence and burden of illness of rheumatic disease in Cuba: a COPCORD study. J Clin Rheum [internet]. 2009 [citado 20 enero 2023];15(2):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19265344/>

19. Pérez de Alejo Rodríguez MM, Silverio Martínez E, Martínez Delgado JF. Comportamiento del Síndrome Antifosfolípidos Primario y Secundario en el Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro de Villa Clara. (1991-2008). Rev Cubana Reumatol [internet]. 2009 [citado 20 enero 2023];11:[aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/74/94>

20. Tumian NR, Hunt BJ. Clinical Management of Thrombotic Antiphospholipid Syndrome. J Clin Med [internet]. 2022 [citado 20 enero 2023];29(11):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35160188/>

21. Rendón-Macías ME. Metodología para la elaboración de los estudios sobre pronóstico. Rev Alerg Mex [internet]. 2022 [citado 21 enero 2023];69(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/1100/1763>

22. Bonnett LJ, Snell KIE, Collins GS, Riley RD. Guide to presenting clinical prediction models for use in clinical settings. BMJ [internet]. 2019 [citado 21 enero 2023];365: [aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30995987/>

23. Otomo K, Atsumi T, Amengual O, Fujieda Y, Kato M, Oku K, et al. Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis Rheum* [internet]. 2012 [citado 20 enero 2023];64(2):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21953404/>
24. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology* (Oxford) [internet]. 2013 [citado 21 enero 2023];52(52):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23315788/>
25. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD Statement. *BMC Medicine* [internet]. 2015 [citado 20 enero 2023];13(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-014-0241-z>
26. Serrano A, Cervera R, Gris JC. Editorial: Primary Antiphospholipid Syndrome. *Front Immunol* [internet]. 2020 [citado 21 enero 2023];11:[aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7484724/>
27. Weiner JK, Hoy CK, Sarosh C, Madison JA, Ambati A, Tambralli A, et al. Predictors and Interrelationship of Patient-Reported Outcomes in antiphospholipid Syndrome: A Cross-Sectional Study. *ACR Open Rheumatol* [internet]. 2023 [citado 21 abril 2023];5(1):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acr2.11512>
28. Foddai SG, Radin M1, Barinotti A, Cecchi I, Rubini E, Sciascia S, Roccatello D. Quality of life in patients with antiphospholipid antibodies differs according to antiphospholipid syndrome damage index (DIAPS). *Ann Rheum Dis* [internet]. 2021 [citado 21 abril 2023];80:[aprox. 1p.]. Disponible en: <https://doi:10.1136/annrheumdis-2021-eular.4295>
29. Keith Wallace R. Ayurgenomics and Modern Medicine. *Medicina* [internet]. 2020 [citado 20 enero 2023];56:[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://doi:10.3390/medicina56120661>
30. Beriain IM. Medicina personalizada, algoritmos predictivos y utilización de sistemas de decisión automatizados en asistencia sanitaria. Problemas éticos. Dilemata [internet]. 2019 [citado 21 enero 2023];11(30):[aprox. 17 p.]. Disponible en: <https://www.dilemata.net/revista/index.php/dilemata/article/view/412000293>

31. Leal Rato M, Bandeira M, Romão VC, Aguiar de Sousa D. Neurologic Manifestations of the Antiphospholipid Syndrome -an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep* [internet]. 2021 [citado 20 enero 2023];21(8):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34125304/>
32. Urrego-Callejas T, Hernández A, Ruiz Giraldo S, Frade-Sosa B, Vanegas-García AL, Muñoz CH, et al. Importancia de los títulos de anticuerpos antifosfolípidos no criterio entre pacientes con síndrome antifosfolípido primario y pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Reumatología Clínica* [internet]. 2023 [citado 21 enero 2023];19(4):[aprox.7 p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1699258X22001607>
33. Perez de Alejo MM, González Gómez JA. Síndrome antifosfolípido catastrófico. En: *Terapia Intensiva de Caballero López A. 3ed. t. 3. La Habana: Ciencias Médicas; 2020. Disponible en: https://instituciones.sld.cu/socuenfhabana/files/2021/02/Terapia-intensiva.-Tomo-13.-Otras-Urgencias.pdf*
34. Pignatelli P, Ettore E, Menichelli D, Pani A, Violi F, Pastori D. Seronegative antiphospholipid syndrome: refining the value of “non-criteria” antibodies for diagnosis and clinical management. *Hematológica* [internet]. 2020 [citado 21 enero 2023];105(3):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://doi:10.3324/haematol.2019.221945>
35. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of international workshop. *Arth Rheum* [internet]. 1999 [citado 20 enero 2023];42(7):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10403256/>
36. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thrombosis and Haemostasis* [internet]. 2006 [citado 20 enero 2023];4(2): [aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16420554/>
37. Capozzi A, Manganelli V, Riitano G, Caissutti D, Longo A, Garofalo T, et al. Advances in the Pathophysiology of Thrombosis in Antiphospholipid Syndrome: Molecular Mechanisms and Signaling through Lipid Rafts. *J Clin Med* [internet].

2023 [citado 21 enero 2023];12(3):[aprox. 16 p.]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/3/891>

38. Cohen H, Cuadrado MJ, Erkan D, Duarte-Garcia A, Isenberg DA, Knight JS, et al. 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Treatment Trends. *Lupus* [internet]. 2020 [citado 20 enero 2023];29(12):[aprox. 20 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33100166/>

39. Uludag G, Onghanseng N, Tran AN, Hassan M, Sohail Halim M, Sepah YJ., et al. Current concepts in the diagnosis and management of antiphospholipid syndrome and ocular manifestations. *J Ophthalmic Inflamm Infect* [internet]. 2021 [citado 20 enero 2023];11(11):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33834305/>

40. Del Carpio-Orantes L, Rosas-Lozano AL, Sánchez-Díaz JS. Espectro clínico del síndrome antifosfolipídico y actualidades de tratamiento en un hospital general de segundo nivel. *Rev Hematol Mex* [internet]. 2019 [citado 20 enero 2023];20(3):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=92554>

41. Harifi G, Nour-Eldine W, Noureldine MHA, Berjaoui MB, Kallas R, Khoury R, et al. Arterial stenosis in antiphospholipid syndrome: Update on the unrevealed mechanisms of an endothelial disease. *Autoimmun Rev* [internet]. 2018 [citado 20 enero 2023];17(3):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29339317/>

42. Calcaterra I, Tufano A, Lupoli R, Iannuzzo G, Emmi G, Di Minno MND. Cardiovascular disease and antiphospholipid syndrome: how to predict and how to treat? *Polish Arch Int Medicine* [internet]. 2021 [citado 20 enero 2023];131(2):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491304/>

43. Lopez-Pedreria C, Barbarroja N, Patiño-Trives AM, Collantes E, Aguirre MA, Perez-Sanchez C. New Biomarkers for Atherothrombosis in Antiphospholipid Syndrome: Genomics and Epigenetics Approach. *Front Immunol* [internet]. 2019 [citado 21 enero 2023];10:[aprox. 5 p.]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/332445245 New Biomarkers for Atherothrombosis in Antiphospholipid Syndrome Genomics and Epigenetics Approaches](https://www.researchgate.net/publication/332445245_New_Biomarkers_for_Atherothrombosis_in_Antiphospholipid_Syndrome_Genomics_and_Epigenetics_Approaches)

44. Zuo YS, Naas S, Tsodikov A, Kmetova K, Kluge L, Ambati A, et al. Anti-Neutrophil Extracellular Trap Antibodies in Antiphospholipid Antibody-Positive Patients: results From the Antiphospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and International Networking Clinical Database Repository. *Arthritis Rheumatol* [internet]. 2023 [citado 21 mayo 2023];75(8):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.42489>
45. Zuo Y, Shi H, Li C, Knight JS. Antiphospholipid syndrome: a clinical perspective. *Chinese Med J* [internet]. 2020 [citado 21 enero 2023];133(8):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7176446/>
46. Pires-da-Rosa G, Espinosa G, Cervera R. Non criteria manifestations of antiphospholipid syndrome: An overview. *Span J Med* [internet]. 2021 [citado 20 enero 2023];1(2):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <https://doi.10.1097/CM9.0000000000000705>
47. Hashimoto R, Ogawa T, Tagawa A, Kato H. Corticobasal Syndrome Associated with Antiphospholipid Syndrome Secondary to Systemic Lupus Erythematosus. *Case Rep Neurol Med* [internet]. 2018 [citado 20 enero 2023];7:[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29854505/>
48. Riga JP, Leone A, Lambot F, Cappeliez O, Friart A. A microvascular myocardial infarction in a 16-year-old girl with antiphospholipid syndrome: a case report. *Acta Clin Belg* [internet]. 2019 [citado 20 enero 2023];74(5):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30160190/>
49. Santos Pérez LA, Pérez de Alejo Rodríguez M, González Fernández E. Atrofia blanca como manifestación primaria del síndrome antifosfolípido. Presentación de una paciente. *Acta Médica del Centro* [internet]. 2014 [citado 21 enero 2023];8(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/131/97>
50. Kontic M, Stojanovich L, Mijailovic-Ivkovic M, Velinovic M, Srnka J, Zdravkovic M. Are the cutaneous manifestations in patients with primary antiphospholipid syndrome a marker for predicting lung manifestations? *Clin Exp Rheumatol* [internet]. 2018 [citado 20 enero 2023];36(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28770705/>
51. Tektonidou MG. Antiphospholipid Syndrome Nephropathy: From Pathogenesis to Treatment. *Front Immunol* [internet]. 2018 [citado 20 enero 2023];9:[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29904380/>

52. Zdrojewski Z. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome - diagnostic and therapeutic problems. *Wiad Lek* [internet]. 2018 [citado 20 enero 2023];71(1 pt 1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29558350/>
53. De Azevedo FVA, Maia DG, de Carvalho JF, Rodríguez CEM. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Rheumatol Int* [internet]. 2018 [citado 20 enero 2023];38(10):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29730854/>
54. Zou X, Fan Z, Zhao L, Xu W, Zhang J, Jiang Z. Gastrointestinal symptoms as the first manifestation of antiphospholipid syndrome. *BMC Gastroenterol* [internet]. 2021 [citado 20 enero 2023];21(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33794795/>
55. Takkar B, Khokhar S, Kumar U, Venkatesh P. Necrotising scleritis, keratitis and uveitis in primary antiphospholipid syndrome. *BMJ Case Rep* [internet]. 2018 [citado 20 enero 2023];14[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29764818/>
56. Huang C, Zhao Y, Tian X, Wang Q, Hu C, Jiang N, et al. Early recognition of catastrophic antiphospholipid syndrome in patients with antiphospholipid syndrome based on a Chinese cohort study. *Clin Experim Rheumatol* [internet]. 2023 [citado 21 enero 2023];41(5):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36062744/>
57. Bradacova PS L, Ulehlova JS A, Ullrychova JPJ, Hlusi AM, Kriegova E. Current Promising Biomarkers and Methods in the Diagnostics of Antiphospholipid Syndrome: A Review. *Biomedicines* [internet]. 2021 [citado 20 enero 2023];9(2):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33567576/>
58. Sciascia S, Radin M, Cecchi I, Rubini E, Scotta A, Rolla R, et al. Reliability of Lupus Anticoagulant and Anti-phosphatidylserine/prothrombin Autoantibodies in Antiphospholipid Syndrome: A Multicenter Study. *Front Immunol* [internet] 2019 [citado 21 enero 2023];10:[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://doi:10.3389/fimmu.2019.00376>
59. Rosina S, Chighizola CB, Ravelli A, Cimaz R. Pediatric Antiphospholipid Syndrome: from Pathogenesis to Clinical Management. *Current Rheumatology*

Reports [internet]. 2021 [citado 20 enero 2023];23(10):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33511497/>

60. Liu T, Gu J, Wan L, Hu Q, Teng J, Liu H. "Non-criteria" antiphospholipid antibodies add value to antiphospholipid syndrome diagnoses in a large Chinese cohort. Arthritis Res Therapy [internet]. 2020 [citado 20 enero 2023]; 22(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32085759/>

61. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. Ann Rheum Dis [internet]. 2019 [citado 20 enero 2023];78(10):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31092409/>

62. Cohen H, Efthymiou M, Devreese KM. Monitoring of anticoagulation in thrombotic antiphospholipid syndrome. J Thromb Haemost [internet]. 2021 [citado 22 mayo 2023];19(4):[aprox. 16 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33325604/>

63. Anisur R. Management of antiphospholipid syndrome. Clin Rheumatol [internet]. 2020 [citado 21 enero 2023];39:[aprox. 12 p.]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-020-05183-4>

64. Limper M, De Leeuw K, Lely AT, Westerink J, Teng YKO, Eikenboom J, et al. Diagnosing and treating antiphospholipid syndrome: a consensus paper. The Netherlands J Med [internet]. 2019 [citado 21 febrero 2023];7(3):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://www.njmonline.nl/getpdf.php?id=2096>

65. Pérez de Alejo Rodríguez MM, Pérez de Alejo Rodríguez AJ, Jiménez Domínguez LJ, Mérida López FR. Impacto social del síndrome antifosfolípido: su incidencia en la calidad de vida de los pacientes. EDUMECENTRO [internet] 2022 [citado 24 febrero 2023];14:e2459. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2077-28742022000100098

66. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Ceberio-Hualde L, Shoenfeld y, de Ramón E., et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10- year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. Ann Rheum Dis [internet]. 2015 [citado 20 enero 2023];74(6):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24464962/>

67. Grika EP, Ziakas PD, Zintzaras E, Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG. Morbidity, Mortality, and Organ Damage in Patients with Antiphospholipid Syndrome. *J Rheumatol* [internet] 2012 [citado 20 enero 2023];39(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22247356/>
68. Kearon C, Parpia S, Spencer FA, Baglin T, Stevens SM, Bauer KA. Antiphospholipid antibodies and recurrent thrombosis after a first unprovoked venous thromboembolism. *Blood* [internet]. 2018 [citado 20 enero 2023];131(19):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29490924/>
69. Gaspar P, Cohen H, Isenberg DA. The assessment of patients with the antiphospholipid antibody syndrome -where are we now? *Rheumatol (Oxford)* [internet] 2020 [citado 23 febrero 2023];59(7):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32359070/>
70. Amigo MC, Khamashta MA, Cardiel M. Development and validation of an antiphospholipid damage index: a multicenter, binational project. *Lupus* [internet]. 1998 [citado 20 enero 2023];7(68):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0961203315576858?journalCode=lupa>
71. Dall'Ara F, Reggia R, Taraborelli M, Andreoli L, Taglietti M, Frassi M, et al. Patients with longstanding primary antiphospholipid syndrome: retrospective analysis of organ damage and mortality. *Lupus* [internet]. 2014 [citado 20 enero 2023];23(12):[aprox.4 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25228719/>
72. Taraborelli M, Reggia R, Dall'Ara F, Fredi M, Andreoli L, Gerosa M, et al. Longterm outcome in PAPS. *The Journal of Rheumatology* [internet]. 2017 [citado 20 enero 2023];44(8):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28572466/>
73. Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Kiss E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheumatic Dis* [internet]. 2009 [citado 22 enero 2022];68(9):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18801761/>
74. Hemingway H CP, Perel P, Hayden JA, Abrams K, Timmis A, et al. . Prognosis research strategy (PROGRESS) 1: a framework for researching

clinical outcomes. BMJ [internet] 2013 [citado 21 febrero 2023];346:e5595. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23386360/>

75. Kent P, Cancelliere C, Boyle E, Cassidy JD, Kongsted A. A conceptual framework for prognostic research. BMC Med Res Methodol [internet]. 2020 [citado 21 febrero 2023]; 20:[aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://bmcmmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12874-020-01050-7>

76. Nápoles Méndez D, Couto Núñez D. Utilización de los factores de riesgo y modelos clínicos predictivos para el diagnóstico de la enfermedad tromboembólica venosa. Medisan [internet]. 2015 [citado 20 enero 2023];19(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: https://medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/42/html_10

77. Sciascia S, Radin M, Sanna G, Cecchi I, Roccatello D, Bertolaccini ML. Clinical utility of the global anti-phospholipid syndrome score for risk stratification: a pooled analysis. Rheumatology [internet]. 2018 [citado 20 enero 2023];57(4):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29342292/>

78. Radin M, Schreiber K, Costanzo P, Cecchi I, Roccatello D, Baldovino S, et al. The adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score (aGAPSS) for risk stratification in young APS patients with Acute Myocardial Infarction. Int J Cardiol [internet]. 2017 [citado 22 marzo 2023];240:[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28385357/>

79. Justice AC, Covinsky K E, Berlin J A. Assessing the generalizability of prognostic information. Ann Intern Med [internet]. 1999 [citado 20 enero 2023];130(6): [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.acponline.org>

80. Sanchis J, Avanzas P, Bayes-Genis A, Pérez de Isla L, Heras M. Nuevos métodos estadísticos en la investigación cardiovascular. Rev Esp Cardiol <https://www.revespcardiol.org/es-pdf-S0300893211003435>

81. Molinero LM. Verificación de los modelos de supervivencia de Cox. 2004. [internet]. Asociación de La Sociedad Española de Hipertensión. Liga Española para la lucha contra la Hipertensión Arterial. 2004. Disponible en: <https://www.alceingenieria.net/bioestadistica/residuosCox.pdf>

82. Radin M, Ugolini-Lopes MR, Sciascia S, Andrade D. Extra-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome: Risk assessment and

management. Semin Arthritis Rheum [internet]. 2018 [citado 20 enero 2023];48(1):[aprox. 4 p.]. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29395258/>

83. World Medical Association. Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA [Internet]. 2013 [cited 13 enero 2021];310(20):[aprox. 5 p.]. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24141714/>

84. Ogata Y, Fujieda Y, Sugawara M, Sato T, Ohnishi N, Kono M, et al. Morbidity and Mortality in antiphospholipid syndrome based in cluster analysis: 10 year longitudinal cohort study. Rheumatology [internet]. 2021 [citado 20 enero 2023];60(3):[aprox. 7 p.]. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32944779/>

85. Serrano R, Pons-Estel GJ, Espinosa G, Quintana RM, Reverter JC, Tassies D, et al. Long-term follow-up of antiphospholipid syndrome: real-life experience from a single center. Lupus [internet]. 2020 [citado 20 enero 2023];29(9):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32536318/>

86. Duarte-García A, Pham MM, Crowson CS, Amin SM, Moder KG, Pruti RK, et al. The Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome. A Population Based Study. Arthritis Rheumatol [internet]. 2019 [citado 21 enero 2023];71(9):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30957430/>

87. Klein Haneveld MJ, Lemmen CH, Brunekreef TE, Bijl M, Jansen AJ, de Leeuw K, et al. ARCH Study Group Diagnosis and treatment of patients with antiphospholipid syndrome: a mixed-method evaluation of care in The Netherlands. Rheumatol Advances Pract [internet]. 2020 [citado 20 enero 2023];4(2):[aprox. 10 p.]. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32914046/>

88. Song X, Fan Y, Jia Y, Li G, Liu M, Xu Y, et al. A novel a GAPSS-based nomogram for the prediction of ischemic stroke in patients with antiphospholipid syndrome. Front Immunol [internet]. 2022 [citado 20 enero 2023];13:[aprox. 9 p.]. Disponible en:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.930087/full>

89. Jiang H, Wang CH, Jiang N, Jing Li, Chan-Yuan Wu, Qian Wang, Meng-Tao Li, et al. Clinical characteristics and prognosis of patients with isolated thrombotic vs. obstetric antiphospholipid syndrome: a prospective cohort study. Arthritis Res

& Ther [internet]. 2021 [citado 20 enero 2023];23(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33964976/>

90. Navarro-Carpentieri D, Castillo-Hernandez MC, Majluf-Cruz K, Espejo-Godinez G, Carmona-Olvera P, Moreno-Hernandez M, et al. Impact of Classical Risk Factors for Arterial or Venous Thrombosis in Patients With Antiphospholipid Syndrome. Clin Applied Thrombosis/Hemostasis [internet]. 2018 [citado 20 enero 2023];24(5):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28884609/>

91. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. Rheumatol [internet]. 2016 [citado 20 enero 2023];52(8):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23315788/>

92. Chen H-H, Lin C-H, Chao W-C. Risk of Systemic Lupus Erythematosus in Patients With Anti-phospholipid Syndrome: A Population-Based Study. Front Med [internet] 2021 [citado 23 febrero 2023];8:[aprox. 21 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34041252/>

93. Hughes GR, Harris NN, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. J Rheumatol [internet]. 1986 [citado 20 enero 2023];13(3):4[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3735270/>

94. Bustamante JG, Goyal A, Bansal P, Singhal M. Antiphospholipid Syndrome. Stat Pearls. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2021.

95. Jatuworapruk K, Bhoopat L, Hanvivadhanakul P. Clinical and immunological characteristics of antiphospholipid syndrome in an Asian population: a retrospective study. Asian Pac J Allergy Immunol [internet]. 2019 [citado 1 abril 2022];37(3):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://apjai-journal.org/wp-content/uploads/2019/09/7.pdf>

96. Garcia-Grimshaw M, Posadas-Pinto DR, Jimenez-Ruiz A, Valdes-Ferrer SI, Cadena-Fernandez A, Torres-Ruiz JJ, et al. Antiphospholipid syndrome-mediated acute cerebrovascular diseases and long-term outcomes. Lupus [internet]. 2022 [citado 8 febrero 2022];31(2):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35042376/>

97. Huang S, Ninivaggi M, Chayoua W, de Laat B. Platelets and the Antiphospholipid Syndrome. Int J Mol Sci [internet]. 2021 [citado 20 enero

2023];22(8):[aprox. 5 p.]. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33919627/>

98. Guédon AF, Catano J, Ricard L, Laurent C, de Moreuil C, Urbanski G, et al. Non-criteria manifestations in primary antiphospholipid syndrome: a French multicenter retrospective cohort study. *Arthritis Res Therapy* [internet]. 2022 [citado 20 enero 2023];24(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en:
<https://link.springer.com/article/10.1186/s13075-022-02726-9>

99. Tomasello RG, Romano F, Vaccarino F, Siragusa S, Lucchesi A, Napolitano M. Immune Thrombocytopenia in. *Antiphospholipid Syndrome: Is It Primary or Secondary?* *Biomedicines* [internet]. 2021 [citado 21 enero 2023];9:[aprox.4 p.]. [aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9091170>

100. Pardos-Gea J, Marques-Soares JR, Buján S, Ordi-Ros J, Alijotas-Reig J. Persistent thrombocytopenia predicts poor long-term survival in patients with antiphospholipid syndrome: a 38-year follow-up study. *Rheumatol* [internet]. 2022 [citado 20 enero 2023];61(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34115832/>

101. Pérez D, Stojanovich L, Naranjo L, Stanisavljevic N, Bogdanovic G, Serrano M, et al. Presence of Immune Complexes of IgG/IgM Bound to B2-glycoprotein I Is Associated With Non-criteria Clinical Manifestations in Patients With Antiphospholipid Syndrome. *Front Immunol* [internet]. 2018 [citado 20 enero 2023];9:[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30524428/>

102. Sánchez-Cano FM S-RY. Nefropatía asociada con síndrome antifosfolipídico: más allá de microangiopatía trombótica. *Med Int Méx* [internet]. 2020 [citado 20 enero 2023];36(3):[aprox. 4 p.]. Disponible en:
<https://doi.org/10.24245/mim.v36i3.3044>

103. Khawaja M, Magder L, Goldman D, Petri MA. Loss of antiphospholipid antibody positivity post-thrombosis in SLE. *Lupus Sci Med* [internet]. 2020 [citado 20 enero 2023];7(1): e000423. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33023978/>

104. Petri MA, Avci M, Magder LS. Evaluation of different ways to identify persistent positivity of lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med* [internet]. 2020 [citado 20 enero 2023];7(1):e000406. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33139453/>

105. Ahn SS, Min Jung S, Yoo J, Sang-Won L, Jungsik Song J, Yong-Beom P. Clinical characteristics of patients with systemic lupus erythematosus showing a false-positive result of syphilis screening. *Rheumatol Int* [internet]. 2019 [citado 20 enero 2023];39(11):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31468123/>
106. Durcan L, Petri M. The clinical and serological associations of hypocomplementemia in a longitudinal sle cohort. *Semin Arthritis Rheum* [internet]. 2020 [citado 20 enero 2023];50(5):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32916558/>
107. Abdulaziz N, Shah AR, McCune WJ. Hydroxychloroquine: balancing the need to maintain therapeutic levels with ocular safety: an update. *Curr Opin Rheumatol* [internet]. 2018 [citado 20 enero 2023];30(3):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29517495/>
108. Yagi S, Nishiyama S, Abe T, Sata M. Recurrent venous thromboembolism after discontinuation of rivaroxaban therapy in a patient with antiphospholipid syndrome. *BMJ Case Rep* [internet]. 2019 [citado 20 enero 2023];12(1):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30635311/>
109. Ortel TL, Meleth S, Catellier D, Crowther M, Erkan D, Fortin PR, et al. Recurrent thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies and an initial venous or arterial thromboembolic event: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* [internet]. 2020 [citado 20 enero 2023];18:[aprox. 13 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jth.14936>
110. Serrano A, Cervera R, Christophe Gris J. Editorial: Primary Antiphospholipid Syndrome. *Front Immunol* [internet]. 2020 [citado 20 enero 2023];11:[aprox. 11 p.]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.01993/full>
111. Liu ML, Li G, Song X, Fan Y, Li C. Prevalence, risk factors, and prognosis of central nervous system manifestations in antiphospholipid syndrom. *Scientific Reports* [internet]. 2023 [citado 21 enero 2023];13:[aprox.7 p.]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-35955-2>
112. Uludağ Ö, Çene E, Gurel E, Çetin Ç, Bektaş M, Yalçınkaya Y, et al. Description of damage in different clusters of patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus* [internet]. 2022 [citado 20 enero 2023];31(4):[aprox. 10 p.]. Disponible en:

<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/09612033221079781?icid=int.sj-full-text.similar-articles.6>

113. Pérez de Alejo Rodríguez MM, Pérez de Alejo Rodríguez AJ, Vázquez Gómez LA. Factores asociados al riesgo vascular en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Act Med Cent [internet]. 2013;7(4):[aprox. 8 p.]. Disponible en:

<https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/23/166>

114. Riancho-Zarrabeitia L, Martinez-Taboada V, Rua-Figueroa I, Alonso F, Galindo-Izquierdo M, Ovalles J, et al. Antiphospholipid syndrome (APS) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) implies a more severe disease with more damage accrual and higher mortality. Lupus [internet]. 2020 [citado 20 enero 2023];29(12):[aprox. 10 p.]. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32807021/>

115. Baños N, Castellanos AS, Barilaro G, Figueras F, Lledó GM, Santana M. Early Prediction of Adverse Pregnancy Outcome in Women with Systemic Lupus Erythematosus, Antiphospholipid Syndrome, or Non-Criteria Obstetric Antiphospholipid Syndrome. J Clin Med [internet]. 2022 [citado 22 febrero 2023];11:[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm11226822>

116. Medina G, Vera-Lastra O, Peralta-Amaro AL, Jimenez-Arellano MP, Saavedra MA, Cruz-Dominguez MP, et al. Metabolic syndrome, autoimmunity and rheumatic diseases. Pharmacol Res [internet]. 2018 [citado 20 enero 2023];133:[aprox. 11 p.]. [internet]. 2018 [citado 20 enero 2023];133:[aprox. 11 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29382608/>

117. Medina GV-L, O. Peralta-Amaro, A. L. Jimenez-Arellano, M. P. Saavedra, M. A. Cruz-Dominguez, M. P. Jara, L. J. Metabolic syndrome, autoimmunity and rheumatic diseases. Pharmacol Res. [internet]. 2018 [citado 20 enero 2023];133:[aprox. 8 p.]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=29382608

118. Tsigalou CV, Dalama M. Producción de autoanticuerpos en la obesidad: ¿Existe evidencia de un vínculo entre la obesidad y la autoinmunidad? Curr Obes Rep [internet]. 2020 [citado 20 enero 2023];9:[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13679-020-00397-8>

119. Amigo MC, Goycochea-Robles MV, Jara LJ. Development and initial validation of a damage index (DIAPS) in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome (APS). *Lupus* [internet]. 2015 [citado 22 febrero 2023];24(9):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203315576858>
120. Erkan D, Zarrabeitia LR, Taboada VM, Figueroa IR. Antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus leads to a more severe disease *Lupus Sci Med* [internet]. 2019 [citado 22 febrero 2023];6:[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://doi:10.1136/lupus-2019-lsm.81>
121. Bermúdez Bermejo PE, Sánchez Rodríguez A, Turrent Carriles A, Amigo Castañeda MC. Evaluación del daño crónico en pacientes con síndrome antifosfolípidos con el instrumento Damage Index in Antiphospholipid Syndrome (DIAPS) *An Med (Mex)* [internet] 2016 [citado 20 enero 2023];61(3): aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/analesmedicos>
122. Abdelrahman W, Sakr SA, Gohar NA. Impact of antiphospholipid syndrome on disease characteristics and outcome in patients with systemic lupus erythematosu. *The Egyptian Rheumatologist* [internet]. 2023 [citado 20 enero 2023];45(1):67-72. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S111011642200120X>
123. Pérez de Alejo Rodríguez MM, Martínez Delgado JF, Silverio Martínez E. Factores predictores de riesgo de hipertensión arterial en el lupus eritematoso sistémico. *Acta Med Cent* [internet]. 2010;4(4):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/533>
124. Gustafsson JT, Gunnarsson I, Källberg H, Pettersson S, Zickert A, Vikerfors A, et al. Cigarette smoking, antiphospholipid antibodies and vascular events in Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Rheum Dis* [internet]. 2015 [citado 20 enero 2023];74(8):1537-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24692586/>
125. Rodziewicz M, D'Cruz DP. An update on the management of antiphospholipid syndrome. *Ther Adv Musculoskel Dis* [internet]. 2020 [citado 20 enero 2023];12:[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32523633/>
126. Pérez de Alejo-Rodríguez MM, Hernández-Negrín H, Barreto-Fui EE, Jiménez-Domínguez LJ. Factores de pronóstico de mortalidad en pacientes con

- síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en una cohorte de pacientes cubanos. Med Int Mex [internet]. 2023;39(2):[aprox. 15 p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2023/mim232e.pdf>
127. Gavriş CM, Nedelcu LD, Pascu AM. Thrombotic risk in antiphospholipidic syndrome: From hypothesis to current evidence (Review). Experimental and Therap Med [internet]. 2021 [citado 21 enero 2022];21(3):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33603894/>
128. Abu-Zeinah G, Oromendia C, DeSancho MT. Thrombotic risk factors in patients with antiphospholipid syndrome: a single center experience. J Thromb Thrombolysis [internet]. 2019 [citado 20 enero 2023];48(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30835035/>
129. Drenkard C, Lim SS. Update on lupus epidemiology: advancing health disparities research through the study of minority populations. Curr Opin Rheumatol [internet]. 2019 [citado 20 enero 2023];31(6):[aprox. 7 p.]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31436582/>
130. Gerhardsson J, Sundelin B, Zickert A, Padyukov L, Svenungsson E, Gunnarsson I. Histological antiphospholipid-associated nephropathy versus lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus: an observational crosssectional study with longitudinal follow-up. Arthritis Res Ther [internet]. 2015 [citado 21 enero 2021];17(1):[aprox 6 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25927214/>
131. García Bello E, Torres de Taboada E. Manifestaciones hematológicas en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico. Rev Nac (Itaiguá) [internet]. 2019 [citado 20 enero 2023];11(1):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <scielo.iics.una.py/pdf/hn/v11n1/2072-8174-hn-11-01-5.pdf>
132. Ashorobi D, Atif Ameer M, Fernandez R. Thrombosis Updated 2022 May 15. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearlsPublishing; 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538430/>
133. Ruiz D, Oates JC, Kamen DL. Anti-phospholipid Antibodies and Heart Valve Disease in Systemic Lupus Erythematosus. Am J Med Sci [internet]. 2018 [citado 21 enero 2021];355(3):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29549933/>
134. Kolitz T, Shiber S, Sharabi I, Winder A, Zandman-Goddard G. Cardiac Manifestations of Antiphospholipid Syndrome With Focus on Its Primary Form.

Front Immunol [internet]. 2019 [citado 21 enero 2022];10:[aprox. 15 p.].
Disponibile en:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.00941/full>

135. Kolitz T, Shiber S, Sharabi I, Winder A, Zandman-Goddard G. Cardiac Manifestations of Antiphospholipid Syndrome With Focus on Its Primary Form.

Front Immunol [internet]. 2019 [citado 21 enero 2022];10:[aprox. 15 p.].
Disponibile en:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.00941/full>

ANEXOS

ANEXO 1

Criterios de Clasificación del SAF Sídney 2006 (revisados por Cervera)

Criterios clínicos

1. Trombosis vascular: uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos en cualquier tejido u órgano. La trombosis debe confirmarse por imagen o estudio Doppler o histopatología, con la excepción de la trombosis venosa superficial. Para la confirmación histopatológica la trombosis debe estar presente sin evidencia de inflamación en la pared del vaso

2. Morbilidad en el embarazo:

a. Una o más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal a las 10 semanas o más de gestación, documentando la morfología normal por ecografía o examen directo del feto.

b. Uno o más partos prematuros de un recién nacido morfológicamente normal de 34 semanas de gestación o menos, a causa de una preeclampsia o eclampsia grave o una insuficiencia placentaria grave.

c. 3 o más abortos espontáneos consecutivos inexplicables antes de las 10 semanas de gestación en los que se excluyan anomalías anatómicas u hormonales maternas y cromosomopatías maternas o paternas.

Criterios de laboratorios

1. aCL IgG o IgM en suero o plasma, presentes a título medio o alto (>40 GPL o MPL o >P99) en 2 o más ocasiones separados al menos 12 semanas medidos por ELISA

2. AL presente en plasma en 2 o más ocasiones separados por 12 semanas detectados según las guías de la Sociedad Internacional en Trombosis y Hemostasia :

a. Alargamiento de la coagulación dependiente de fosfolípidos demostrado por un test de screening (TPTa, tiempo de caolín, test de veneno de víbora de Russell diluido, TP, tiempo de texarina)

b. No se corrige el alargamiento de los tiempos de coagulación mezclándolo con plasma normal pobre en plaquetas.

c. Se corrige el alargamiento de los tiempos de coagulación con el test de screening que añade fosfolípidos.

d. Exclusión de otras coagulopatías (por ejemplo, inhibidor del factor VIII o heparina)

3. a β 2-GPI IgG o IgM isotipo en suero o plasma a título medio o alto (título >P99) presente en 2 o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia medido por ELISA.

Se define SAF si está presente al menos un criterio clínico y un criterio analítico

a. La trombosis venosa superficial no es un criterio clínico.

No se debería clasificar a un paciente como un SAF si el criterio analítico y la manifestación clínica están separados por menos de 12 semanas o más de 5 años

ANEXO 2

Atrofia Blanca o vasculitis livedoide en paciente con SAF



Figura 1a. *Máculas, pápulas, placas y ulceraciones con formas geométricas, policíclicas, redondeadas y ovales. Livedo racemoso sutil de fondo*

Fuente: Atrofia blanca como manifestación primaria del síndrome antifosfolípido. Presentación de una paciente. Santos Pérez, et al. Act Med Cent. 2014;8(2).



Figura 1b. *Ulceraciones con cicatrices atróficas rodeadas de algunas teleangiectasias. Las cicatrices son del tipo atrofia blanca de Milian, rodeadas de hiperpigmentación vicariante*

Fuente: Atrofia blanca como manifestación primaria del síndrome antifosfolípido. Presentación de una paciente. Santos Pérez, et al. Act Med Cent. 2014;8(2).

ANEXO 3

Recomendaciones para el tratamiento actualizado del SAF

1. La estratificación del riesgo de sujetos con aAF positivos debe incluir la determinación de perfil de alto riesgo (definido como: aAF múltiple positivos, LA positivo o persistencia de altos títulos de aAF), historiad de SAF trombótico y/o obstétrico, coexistencia de otra enfermedad autoinmune como el LES y la presencia de factores de riesgo cardiovasculares tradicionales.
2. Las medidas generales para los individuos con aAF deben incluir evaluación para un estricto control de factores de riesgo (abandono del hábito de fumar, manejo de la hipertensión, la dislipidemia y diabetes, así como actividad física regular), en todos los individuos especialmente en aquellos con perfil de riesgo elevado, evaluar y / o tratar los factores de riesgo de trombosis venosa, y el uso de heparina de bajo peso molecular en situaciones de alto riesgo como cirugías, hospitalización, inmovilización prolongada y el puerperio.
3. Educación y consejo a los pacientes sobre la adherencia al tratamiento, la monitorización del INR de los pacientes tratados con AVK, el uso preoperatorio con HBPM en pacientes que están con anticoagulantes orales, el uso de contraceptivos orales, el embarazo y el puerperio, la terapia hormonal posmenopáusica, cambio de los estilos de vida (dieta, ejercicios) son importantes en el manejo del SAF.

Tromboprofilaxis primaria en pacientes con aAF positivos

1. En portadores asintomáticos (que no cumplen con ningún criterio de clasificación por SAF trombótico u obstétrico) con perfil de anticuerpos de alto riesgo con o sin factores de riesgo tradicionales, es recomendado, tratamiento profiláctico con aspirina bajas dosis (75-100mg diarios).
2. En pacientes con LES sin historia de trombosis o complicaciones obstétricas: es recomendado aspirina a bajas dosis.
 - A. Con perfil de aAF de alto riesgo, es recomendado, aspirina a bajas dosis.
 - B. Con perfil de bajo riesgo, puede ser considerado tratamiento profiláctico con aspirina a bajas dosis.
3. En pacientes no embarazadas con una historia de SAF obstétrico solamente (con o sin LES), después de evaluar riesgo beneficio es recomendado tratamiento profiláctico con aspirina a bajas dosis

Tromboprofilaxis secundaria en el SAF

4. En pacientes con SAF definido y primer evento de trombosis venosa:
 - A. Se recomienda tratamiento con Antagonistas de la vitamina K con un INR entre 2 y 3.
 - B. El Rivaroxaban no debe ser usado en pacientes con positividad triple de aAF, debido al alto riesgo de eventos recurrentes. Debe ser considerado el uso de los nuevos anticoagulantes orales en pacientes que no son capaces de alcanzar el INR deseado a pesar de tener una

buena adherencia a la warfarina y en aquellos con contraindicación para los antagonistas de la vitamina K (alergia, o intolerancia).

C. En pacientes con el primer episodio de trombosis venosa espontánea, la anticoagulación debe continuarse de forma permanente.

D. En pacientes con el primer episodio de trombosis venosa no espontánea, el tratamiento debe continuar por el tiempo establecido en las guías internacionales para pacientes sin SAF. Anticoagulación más prolongada debe ser considerada en pacientes con perfil de aAF de alto riesgo repetido en varias ocasiones u otros factores de riesgo para recurrencia.

5. En pacientes con SAF definido y trombosis venosa recurrente a pesar del tratamiento con warfarina con un INR de 2 a 3:

A. Investigar, y educar en, adherencia a los antagonistas de la Vit K acompañado de monitoreo frecuente del INR, debe ser considerado.

B. Si el objetivo del INR de 2- 3 ha sido alcanzado, adicionar bajas dosis de aspirina, incrementar el INR entre 3- 4 o cambiar a heparina de bajo peso molecular puede ser considerado.

6. En pacientes con SAF definido y la primera trombosis arterial:

A. Tratamiento con antagonistas de la vitamina K mejor que el tratamiento con dosis bajas de aspirina solo.

B. Se recomienda tratamiento con antagonistas de la vitamina K con INR entre 2-3 o INR 3-4, considerando el riesgo individual de sangramiento y de trombosis recurrente. Se puede considerar también el uso de antagonista de la vitamina K con INR entre 2- 3 más aspirina a bajas dosis.

C. El rivaroxaban no debe ser usado en pacientes con triple positividad de aAF y eventos arteriales. No se recomienda el uso de los nuevos anticoagulantes orales en pacientes con SAF definido y eventos arteriales de acuerdo a las evidencias actuales debido al alto riesgo de trombosis recurrentes.

7. En pacientes con trombosis arterial recurrente, a pesar de un adecuado tratamiento con antagonistas de la vitamina K, después de descartar otras causas potenciales debe considerarse un incremento del INR para alcanzar como objetivo entre 3-4, adicionar bajas dosis de aspirina oral o cambiar para heparina de bajo peso molecular.

SAF Obstétrico

8. Durante el embarazo, en mujeres con perfil de aAF de alto riesgo, pero sin historia de trombosis o complicaciones del embarazo (con o sin LES), debe ser considerado el tratamiento con bajas dosis de aspirina oral (75-100mg).

9. En mujeres con historia de SAF obstétrico solamente (sin eventos trombóticos) previos, con o sin LES:

A. La combinación de tratamiento con aspirina a bajas dosis y heparina a dosis profiláctica está recomendado en pacientes con historia de ≥ 3 abortos espontáneos recurrentes < 10 semanas o historia de pérdida fetal de ≥ 10 semanas de gestación.

B. Se recomienda considerando perfiles de riesgo individual, tratamiento con bajas dosis de aspirina o bajas dosis de aspirina con heparina a dosis profiláctica en pacientes con historia de

partos <34 semanas de gestación, debido a eclampsia o preeclampsia severa o cuadro reconocido de insuficiencia placentaria.

C. Se recomienda tratamiento con dosis bajas de aspirina solo o en combinación con heparina en pacientes con SAF obstétrico con clínica “sin criterio” como la presencia de 2 abortos espontáneos recurrentes de menos de 10 semanas de gestación, o parto con ≥ 34 semanas de gestación debido a eclampsia o preeclampsia grave, basada en perfiles individuales de riesgo.

D. Debe ser considerado continuar el tratamiento con heparina profiláctica por 6 semanas después del parto, en las mujeres con SAF obstétrico tratadas durante el embarazo con dosis profiláctica de heparina, para reducir el riesgo de trombosis materna.

10. En las mujeres con “criterio” de SAF obstétrico con complicaciones recurrentes del embarazo a pesar del tratamiento combinado con bajas dosis de aspirina y heparina a dosis profiláctica debe ser considerado una de las siguientes opciones terapéuticas: incrementar la dosis de heparina a dosis terapéutica, o adicionar hidroxicloroquina, o dosis bajas de prednisona en el primer trimestre. El uso de inmunoglobulina intravenosa puede ser considerado en casos altamente seleccionados.

11. En mujeres con historia de SAF trombótico, está recomendado el tratamiento combinado con dosis bajas de aspirina y heparina a dosis terapéutica durante el embarazo.

SAFC

12. A. Se recomienda para prevenir el desarrollo del SAFC, el tratamiento rápido de las infecciones a través del uso temprano de antibióticos en todos los individuos con aAF positivos y la minimización en las interrupciones de la anticoagulación o bajo INR, en los pacientes con SAF trombótico.

B. Para el tratamiento del SAFC se recomienda como primera línea la combinación de glucocorticoides, heparina y recambio plasmático o inmunoglobulina intravenosa sobre estos agentes de forma aislada u otra combinación diferente a esta. Además, debe tratarse de acuerdo a los protocolos establecidos cualquier factor precipitante como infecciones, gangrena o neoplasia.

En pacientes con SAFC refractario deben ser consideradas las terapias con depresores de células B (ej. Rituximab) o inhibidores del complemento (ej. eculizumab). EULARednote

Finalmente, en un reporte de caso de un paciente con SAC con una respuesta limitada, con el uso de defibrotide (agonista del receptor de adenosina) se alcanzó la remisión completa.

Recomendaciones SHARE para manejo del síndrome antifosfolípido (SAF) y síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFC)

Recomendación Nivel de evidencia Fuerza Recomendaciones SAF

1. En pacientes con LESp y aPL, se debe considerar añadir tratamiento antiagregante a la hidroxicloroquina, como prevención primaria de trombosis 3C.
 2. Cuando un paciente presenta un evento venoso trombótico, está indicado tratamiento anticoagulante cuando las manifestaciones se relacionan con aPL.
 - 3 C 3. Cuando un paciente presenta un evento venoso trombótico asociado a aPL persistentemente positivos, está indicado tratamiento anticoagulante prolongado.
 - 3 C 4. Cuando un paciente presenta un evento trombótico arterial asociado a aPL persistentemente positivo, está indicado tratamiento anticoagulante prolongado o tratamiento combinado con anticoagulación y antiagregación 3 C.
 5. Cuando un paciente presenta un evento trombótico recurrente asociado a aPL persistentemente positivo, a pesar de anticoagulación oral con INR 2,0-3,0, está indicado tratamiento anticoagulante prolongado para alcanzar INR 3,0-4,0 o tratamientos alternativos como heparina de BPM a dosis terapéuticas 3 C
- Recomendaciones SAFC.
1. Se debe considerar tratamiento inmediato combinado con anticoagulación, corticoides, plasmaféresis con o sin IGIV 3 C.
 2. También debe considerarse como opciones de tratamiento rituximab u otros inmunosupresores 3 C/D.
 3. Existen algunos datos que apoyan el uso rutinario de tratamiento antiagregante 4 D

BPM: bajo peso molecular; LESp: Lupus eritematoso sistémico pediátrico; aPL: anticuerpos antifosfolípidos; IGIV: inmunoglobulinas intravenosas

ANEXO 4

Índice de daño para el síndrome antifosfolípidos (DIAPS)

DIAPS Damage index in antiphospholipid Syndrome

1. Peripheral vascular

- a. Deep vein thrombosis
- b. Intermittent claudication
- c. Tissue loss: minor Tissue loss: major
- d. Vascular venous insufficiency

2. Pulmonary

- a. Pulmonary infarction
- b. Pulmonary arterial hypertension
- c. Chronic thromboembolic
- d. pulmonary hypertension
- e. Respiratory insufficiency

3. Cardiovascular

- a. Coronary artery bypass
- b. Myocardial infarction
- c. Cardiomyopathy
- d. aPL-associated heart valve disease: (asymptomatic, symptomatic)
- e. aPL-associated heart valve disease requiring valvular replacement

4. Neuropsychiatric

- a. Cognitive impairment
- b. Seizures
- c. Ischemic stroke with hemiparesia
- d. Ischemic stroke with hemiplegia
- e. Multi-infarct dementia
- f. Cranial neuropathy
- g. Sudden sensorineural Hearing loss
- h. Transverse myelitis
- i. Optic neuropathy
- j. Peripheral neuropathy
- k. Abnormal movements: – Dystonia – Chorea – Parkinsonism

5. Ophthalmologic

- a. Retinal vaso-occlusive disease
- b. Blindness

6. Renal

- a. Chronic renal failure
- b. Proteinuria 24 h 3.5 g OR
- c. Renal thrombotic microangiopathy

7. Musculoskeletal

- a. Avascular necrosis

8. Cutaneous

- a. Chronic cutaneous ulcers

9. Gastrointestinal

- a. Mesenteric thrombosis
- b. Budd-Chiari syndrome
- c. Cirrhosis of the liver

10. Endocrine

- a. Suprarenal insufficiency
- b. Hypopituitarism
- c. Infertility

Cada acápite tiene valor de uno. Existe daño si la escala es igual o mayor a uno

ANEXO 5

Índice global para el síndrome antifosfolípido (GAPSS)

GAPSS (Global antiphospholipid syndrome score)	
Cardiovascular Hiperlipidemia	3
Hipertensión arterial	1
aFL ACL IgG/M	5
A β 2GPI IgG/M	4
aPS/PT*	3
AL	4
*anticuerpos antifosfatidilserina/protrombina (ednote guerrieri)	

ANEXO 6

PLANILLA DE RECOGIDA DE DATOS

Datos demográficos

- Nombre y Apellidos del niño (a) _____
- Fecha de nacimiento _____ CI: _____
- Edad de inicio de los síntomas (años) _____
- Sexo _____
- Color de la piel _____

Síntoma inicial: _____

Presencia de LES: Sí___ No___

Tiempo al diagnóstico de SAF: _____

Factores de riesgo cardiovasculares tradicionales:

- HTA: Sí___ No___
- Diabetes Mellitus: Sí___ No___
- Obesidad: Sí___ No___
- Hiperlipidemia: Sí___ No___
- Tabaquismo: Sí___ No___

Manifestaciones clínicas con criterio de SAF

- Trombosis arteriales: Sí___ No___
- Trombosis venosas: Sí___ No___
- Accidentes obstétricos
- Abortos de menos de 10 semanas: Sí___ No___
- Abortos de más de 10 semanas: Sí___ No___
- Muerte fetal, parto pretérmino: Sí___ No___
- Bajo peso al nacer: Sí___ No___
- Preclampsia: Sí___ No___
- Eclampsia: Sí___ No___

Manifestaciones clínicas sin criterio de SAF

- Livedo reticularis: Sí___ No___
- Trombocitopenia: Sí___ No___
- Anemia hemolítica autoinmune: Sí___ No___
- Úlceras en las extremidades: Sí___ No___
- Alteraciones de las válvulas cardíacas: Sí___ No___
- Fenómeno de Raynaud: Sí___ No___

Tipo de SAF:

- Trombótico: Sí___ No___

- Obstétrico: Sí___ No___
- Mixto: Sí___ No___

Tipos de eventos trombóticos:

- Arteriales: Sí___ No___
- Venosos Sí___ No___

Localización de las trombos: _____

Exámenes de laboratorio

- Serología baja reactiva: Sí___ No___
- ANA positivo Sí___ No___
- Anti DNA positivo : Sí___ No___
- Anticuerpo anticardiolipina positivo : Sí___ No___
- Anticoagulante lúpico positivo : Sí___ No___
- Complemento C3 y C4 bajos: Sí___ No___
- Crioglobulinas positivas: Sí___ No___
- Factor reumatoideo positivo : Sí___ No___
- Prueba de Coombs positivo: Sí___ No___

Medicamentos empleados:

- Uso de aspirina: Sí___ No___
- Uso de warfarina: Sí___ No___
- Uso de hidroxiclороquina / cloroquina: Sí___ No___
- Uso de prednisona: Sí___ No___
- Uso de metilprednisolona: Sí___ No___
- Uso de ciclofosfamida: Sí___ No___
- Uso de intacglobin: Sí___ No___

Causas de muerte. _____

Recurrencia de los eventos trombóticos: Sí___ No___

Daño crónico acumulado de órganos: Sí___ No___

Evolución final: vivo ___ fallecido___.

Tiempo de supervivencia a la recurrencia: _____

Tiempo de supervivencia al daño: _____

Tiempo de supervivencia a la muerte: _____

ANEXO 7

Pasos generales en el establecimiento de modelos de regresión multivariantes

1. Determinación del objetivo del modelo

- Predicción (modelos pronósticos).
- Magnitud del efecto (o modelos explicativos).
- Identificación del criterio de valoración verdadero.
- Minimización del error de clasificación de la variable de valoración.
- Se prefieren criterios de valoración «duros» para los modelos pronósticos.
- Si se usa una variable de valoración combinada, hay que asegurar que el sentido del efecto sea el mismo para todos los componentes.
- Considerar el uso de nuevos resultados.

2. Elección del método estadístico apropiado en función del resultado y el tipo de predicción

- Continuo: regresión lineal
- Binario: regresión logística.
- Binario con observaciones censuradas.
- Regresión proporcional de Cox.
- Regresión de supervivencia paramétrica.
- Riesgos en competencia.
- Variable de valoración longitudinal y tiempo hasta que ocurre el criterio de valoración: enfoque de modelado conjunto.
- Datos longitudinales con interés en variables de valoración intermedias: modelos de Markov multiestado.

3. Creación del modelo adecuado, incluida la validación interna

- Simplicidad frente a complejidad.
- Selección de las variables correctas.
- Precaución con el uso inapropiado de procedimientos escalonados.
- Uso de procedimientos retrógrados en vez de anterógrados. Ajuste de la regla de detención según el tamaño muestral¹.
- Evitación de la sobresaturación (regla de EPV).
- No dar por supuesta la linealidad de las variables continuas; transformarlas en caso necesario. Utilizar FPF o RCS para las funciones no lineales complejas.

4. Evaluar el rendimiento del modelo

- Validación interna (preferiblemente remuestreo). Parámetros a evaluar
- Medidas de rendimiento global (R², puntuación de Brier)
- Capacidad de discriminación (AUC, estadístico C, IDI, NRI)
- Calibración (prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow, gráfico de calibración, pendiente de calibración, prueba de Gronnesby y Borgan, calibración general)

- Validación externa. Los mismos parámetros, pero con datos externos.

5. **Necesidad de reducción del coeficiente de regresión**

- Si la evaluación de calibración muestra coeficientes excesivamente optimistas
- Aplicar una reducción de ajuste a la pendiente de calibración o
- Utilizar métodos de penalización más complejos como LASSO y MLE
- Presentación de los resultados
- Sin ajustar frente a ajustados
- Medidas relativas (OR, HR)
- Medidas absolutas (DRA, NNT)

DRA: diferencia de riesgo absoluto; AUC: área bajo la curva ROC; estadístico C: equivalente al AUC para datos censurados; EPV: número de eventos por variable; FPF: función polinómica fraccional; HR: razón de riesgos; IDI: índice de discriminación integrado; LASSO: least absolute shrinkage and selection operator; MLE: estimación de máxima verosimilitud; NNT: número que es necesario tratar; NRI: índice de reclasificación neta; OR: o

ANEXO 8

Modelo para el registro internacional de los pacientes con SAFC

“CAPS Registry” (2000)

Demographic characteristics

Age:

sex:

Year of diagnosis of Catastrophic APS:

Diagnosis: (Primary APS or associate to SLE etc)

Precipitating Factors:

Previous APS manifestation:

Evolution time: (days of development of manifestations (three or more organs involvement)

Organs involvement:

Peripheral major vessels involvement: Arterial and or venous thromboses:

Cardiac involvement

clinical

imaging

Biopsy *

Laboratory finding (Please specify value, unit and references)

Platelets	Ferritin
Hemolysis	ANA
Schistocytes	DNA
Coombs Test	ENAs
Prothrombin time (PT)	IgG aCL
Fibrinogen	IgM aCL
FDP'S (Fibrin degradation products)	LA
D-Dimer	

Treatment

Outcome

Recovery

or

Death (causes)

Author: name, affiliation, address and e-mail.

***Biopsy** includes either biopsy or necropsy. Any data is not recorded: NR

ANEXO 9

Tablas y figuras

Tabla 10. Eventos adversos en la evolución de los pacientes con síndrome antifosfolípido en los análisis de supervivencia

Eventos	Nº. pacientes en riesgo	Nº. de eventos	%
Muerte	128	19	14,84
Recurrencia trombótica	89	41	46,07
Daño	128	58	45,31

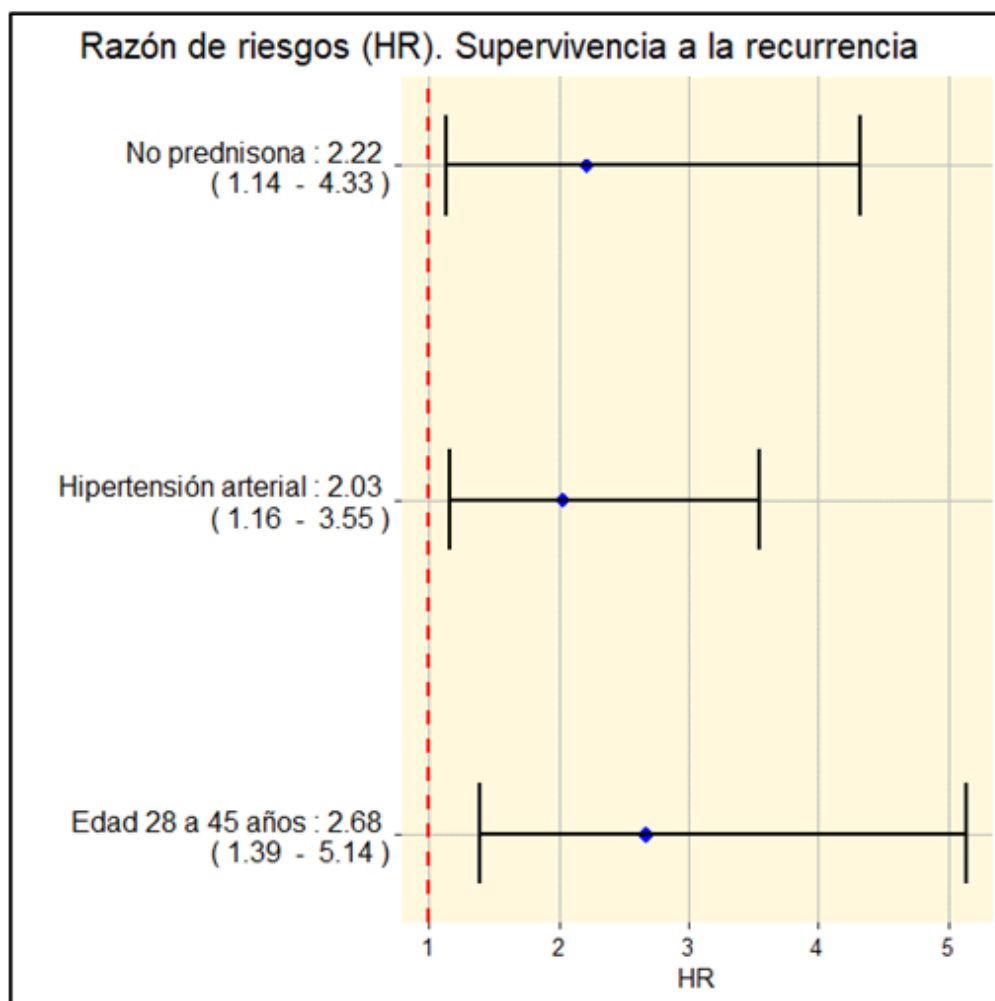
Fuente: Historia clínica

Tabla 12 . Estado del paciente al finalizar el período del estudio y causas de muerte

Estado/Causa de muerte	Nº.	%
Estado		
Vivo	109	85,16
Fallecidos	19	14,84
Causas de muerte		
TEP	6	31,58 ^a
Bronconeumonía	4	21,05 ^a
Infarto cerebral	3	15,79 ^a
Hemorragias	2	10,53 ^a
Infarto miocárdico agudo	1	5,26 ^a
Nefropatía por SAF	1	5,26 ^a
SAF catastrófico	1	5,26 ^a
Trombosis de las suprarrenales	1	5,26 ^a

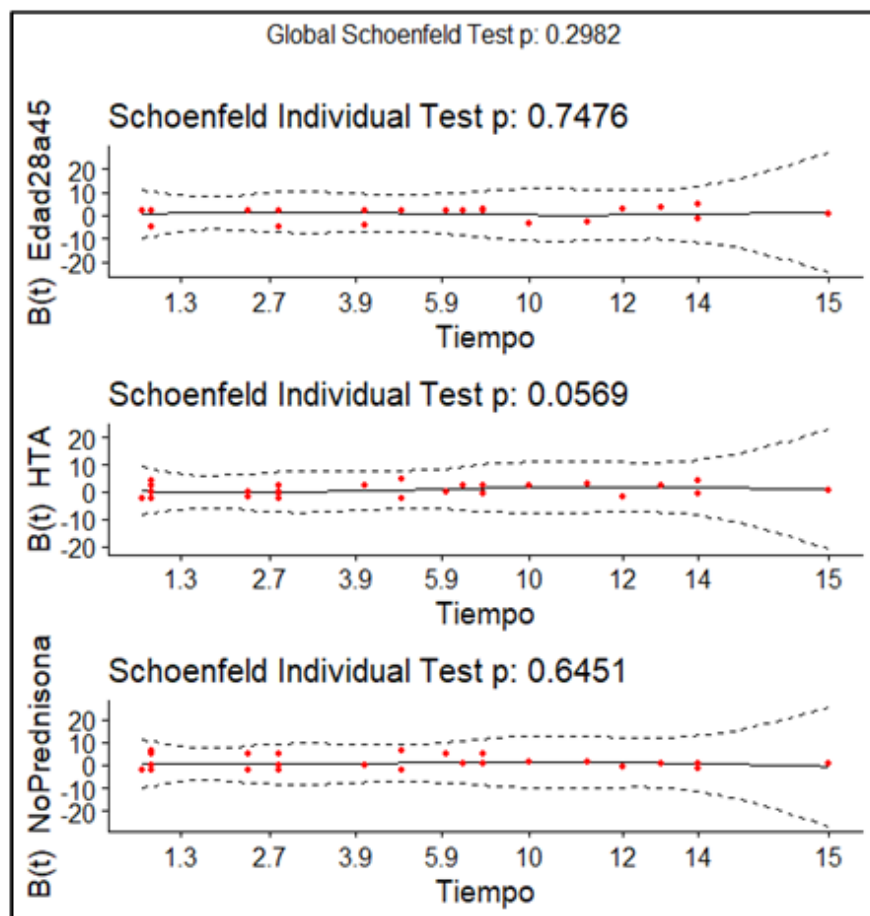
Fuente: Historia Clínica

^a % respecto al total de fallecidos (19)



Fuente: Tabla 19

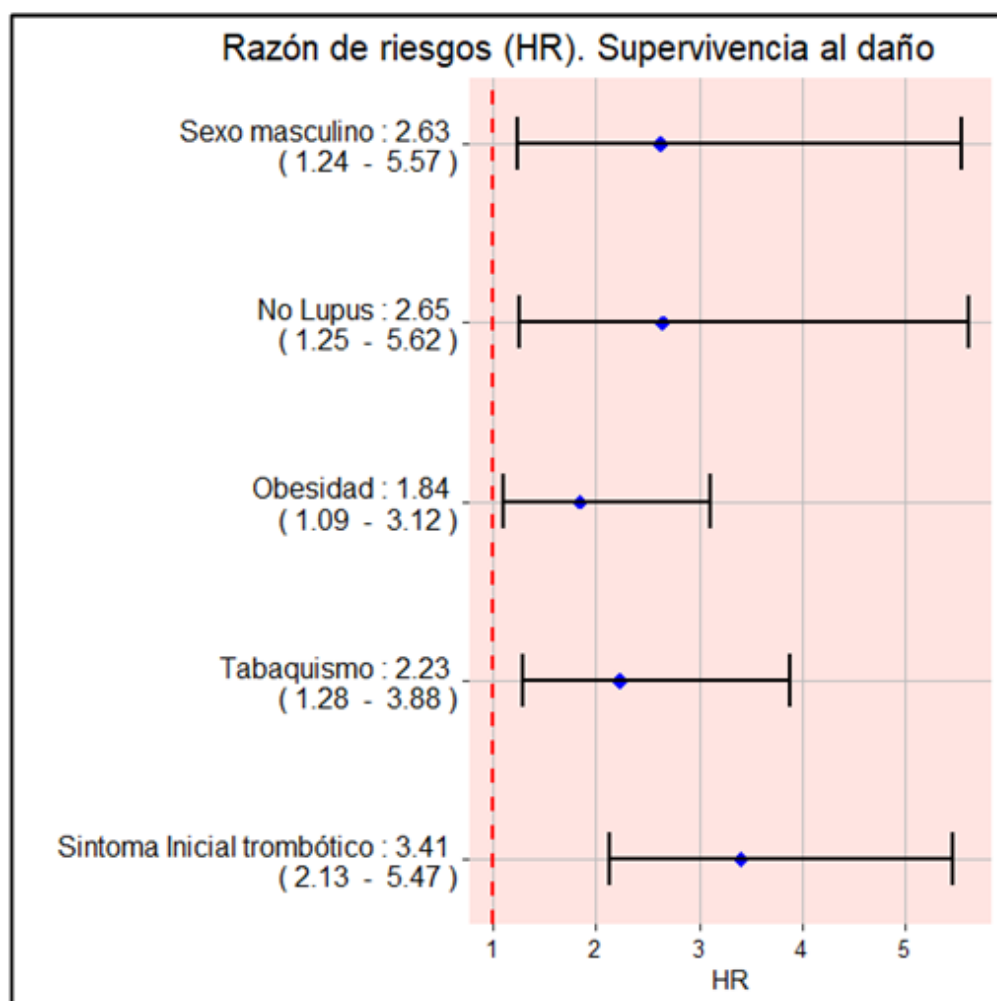
Fig.10. Razón de riesgos de los factores predictivos de la supervivencia a la recurrencia



Fuente: Resultados de la Prueba de Schoenfeld

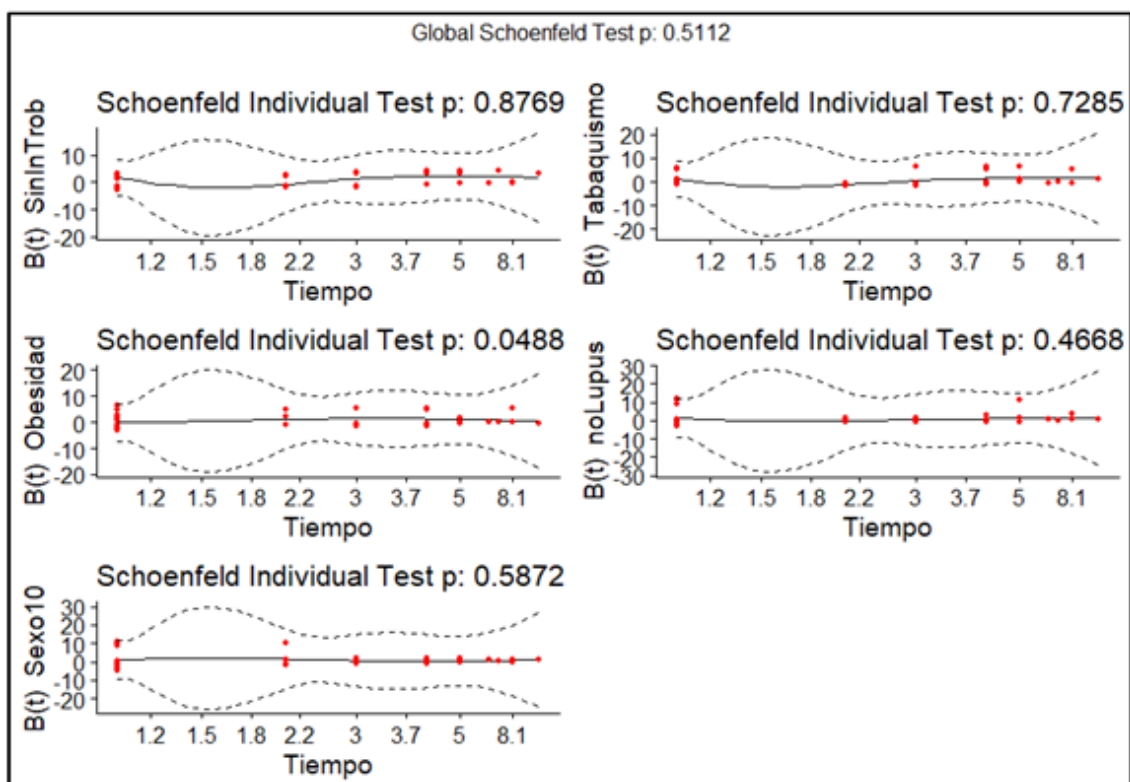
- Edad28a45: Edad de inicio de los síntomas de 28 a 45 años
- HTA: Hipertensión arterial
- NoPrednisona: No uso de prednisona

Fig.11. Comprobación del supuesto de proporcionalidad de los riesgos (recurrencia)



Fuente: Tabla 20

Fig.12. Razón de riesgos de los factores predictivos de la supervivencia al daño



Fuente: Resultados de la Prueba de Schoenfeld

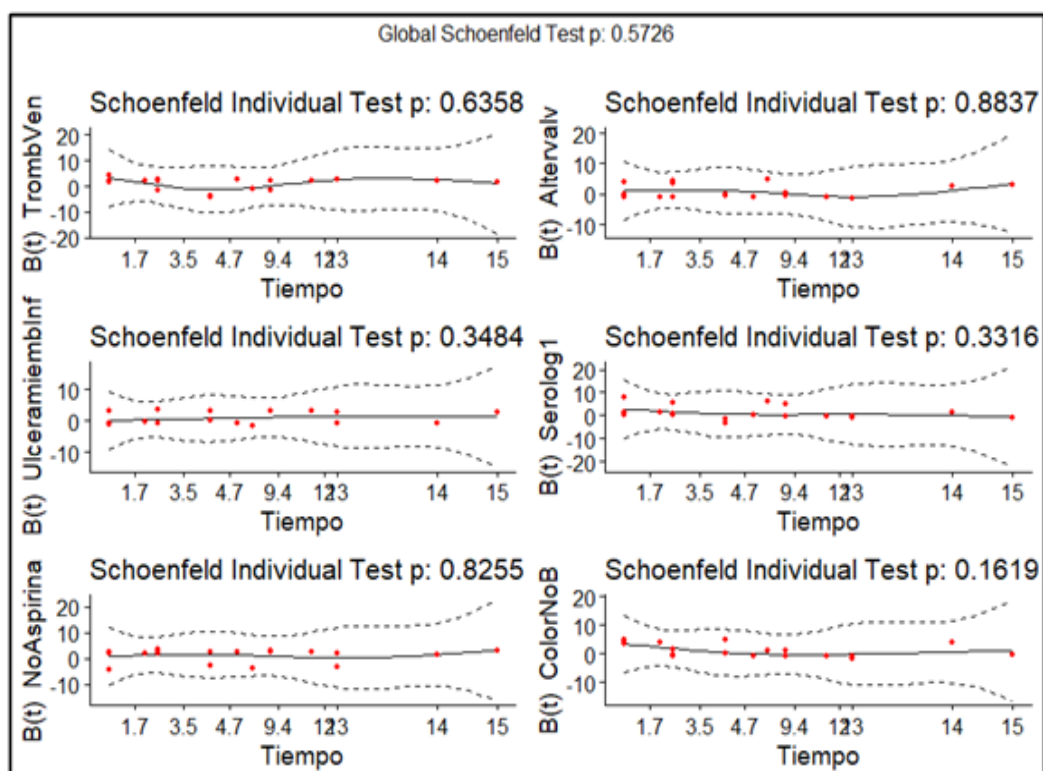
- SinInTrob: Síntoma inicial trombótico
- Sexo 10: Sexo masculino
- NoLupus: No lupus

Fig.13. Comprobación del supuesto de proporcionalidad de los riesgos (daño)



Fuente: Tabla 21

Fig.14. Razón de riesgos de los factores predictivos de la supervivencia a la muerte



Fuente: Resultados de la Prueba de Schoenfeld

- TrombVen: Trombosis venosa
- Altervalv: Alteraciones valvulares
- UlceramiembInf: Úlcera de miembros inferiores
- Serolog1: Serología baja reactiva
- NoAspirina: No uso de aspirina
- ColorNoB: Color de la piel no blanca

Fig.15. Comprobación del supuesto de proporcionalidad de los riesgos (evento muerte)

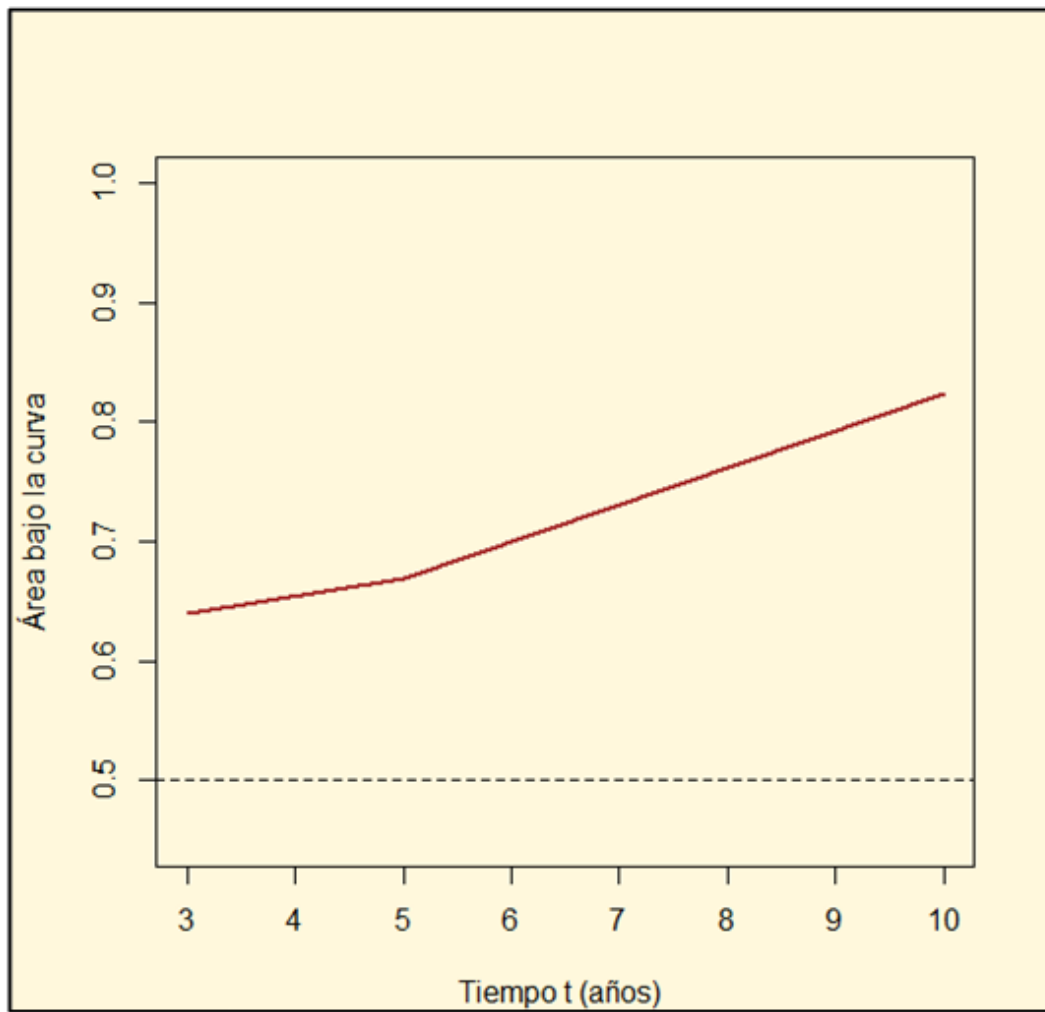


Fig.17. Áreas bajo las curvas ROC a través del tiempo. Evento recurrencia

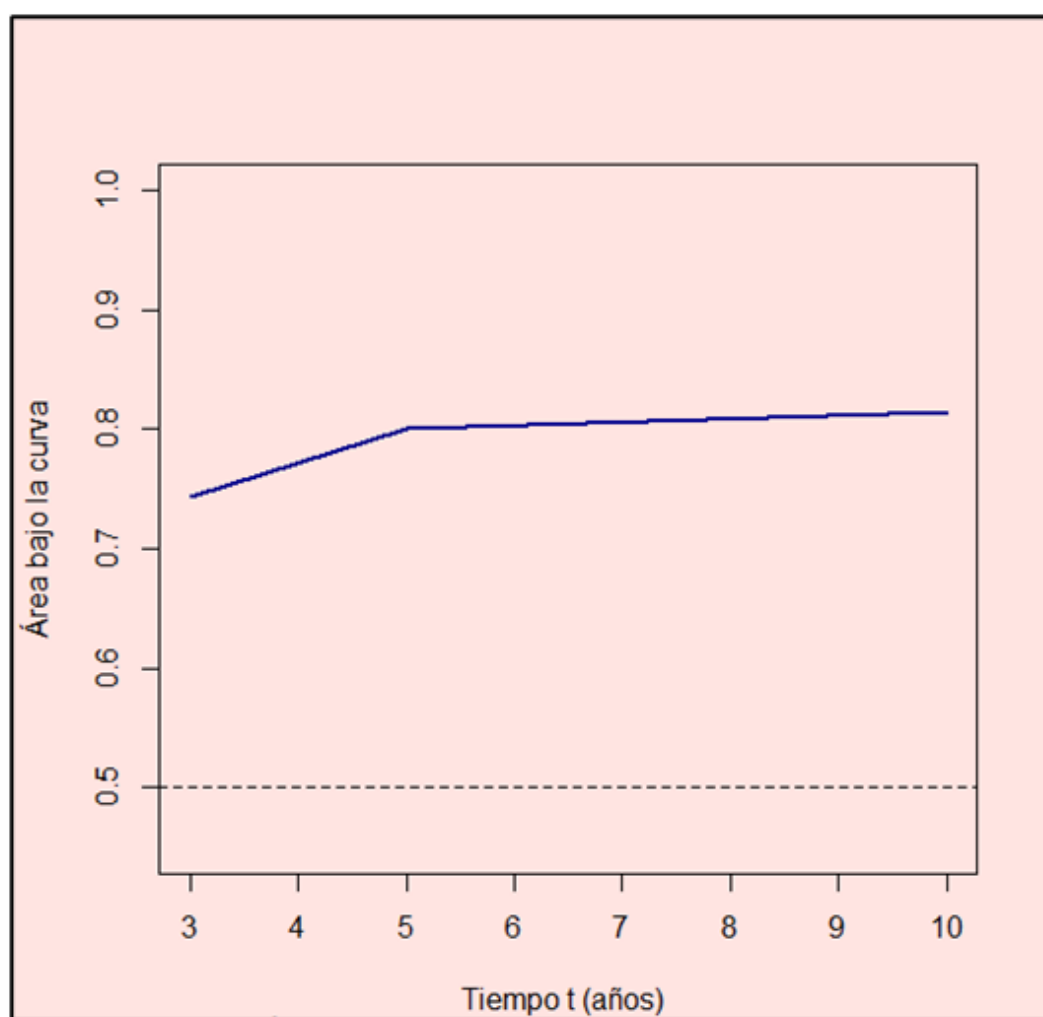


Fig.19. Áreas bajo las curvas ROC a través del tiempo. Evento daño

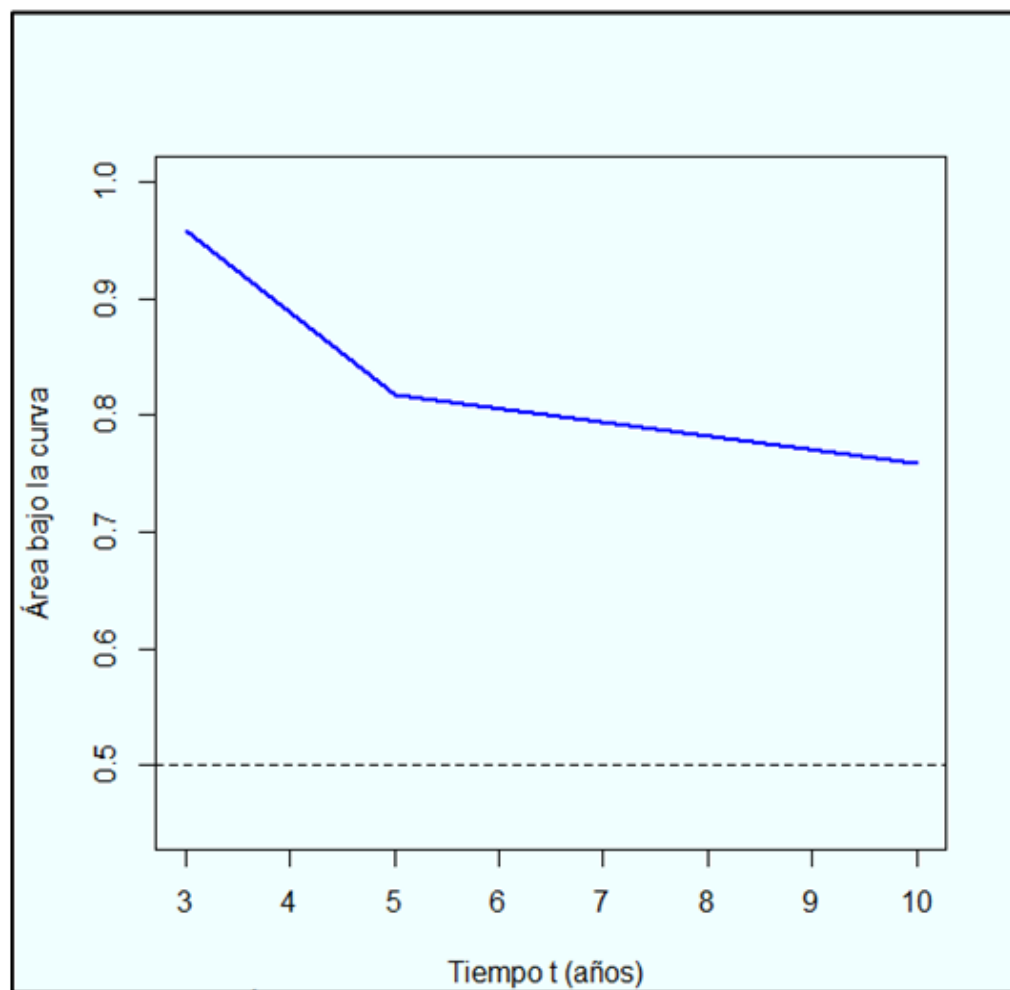


Fig.21. Áreas bajo las curvas ROC a través del tiempo. Evento muerte

Tabla 25. Predicción de la probabilidad de supervivencia, el tiempo medio de vida y el riesgo de muerte en pacientes con perfiles diferentes

Perfiles y resultados		Pacientes		
		1	2	3
P	Factores pronósticos (1- Presencia 0- Ausencia)			
E	Trombosis venosa (TrombVen)	1	0	0
R	Alteraciones valvulares (Alterval)	1	1	0
F	Úlcera de miembros inferiores (UlceramiembInf)	0	1	1
I	Serología baja reactiva (Serolog1)	1	0	1
L	No uso de aspirina (NoAspirina)	0	1	0
E	Color de la piel no blanca (ColorNoB)	1	0	0
S				
Probabilidad de supervivencia a:				
P	3 años	0,623	0,878	0,954
R	5 años	0,496	0,825	0,933
E	10 años	0,380	0,763	0,908
D				
I	Riesgo de muerte a:			
C	3 años	0,473	0,130	0,047
C	5 años	0,701	0,192	0,069
I	10 años	0,968	0,270	0,097
Ó				
N				
Tiempo promedio de supervivencia (años)		7,6	12,2	13,9

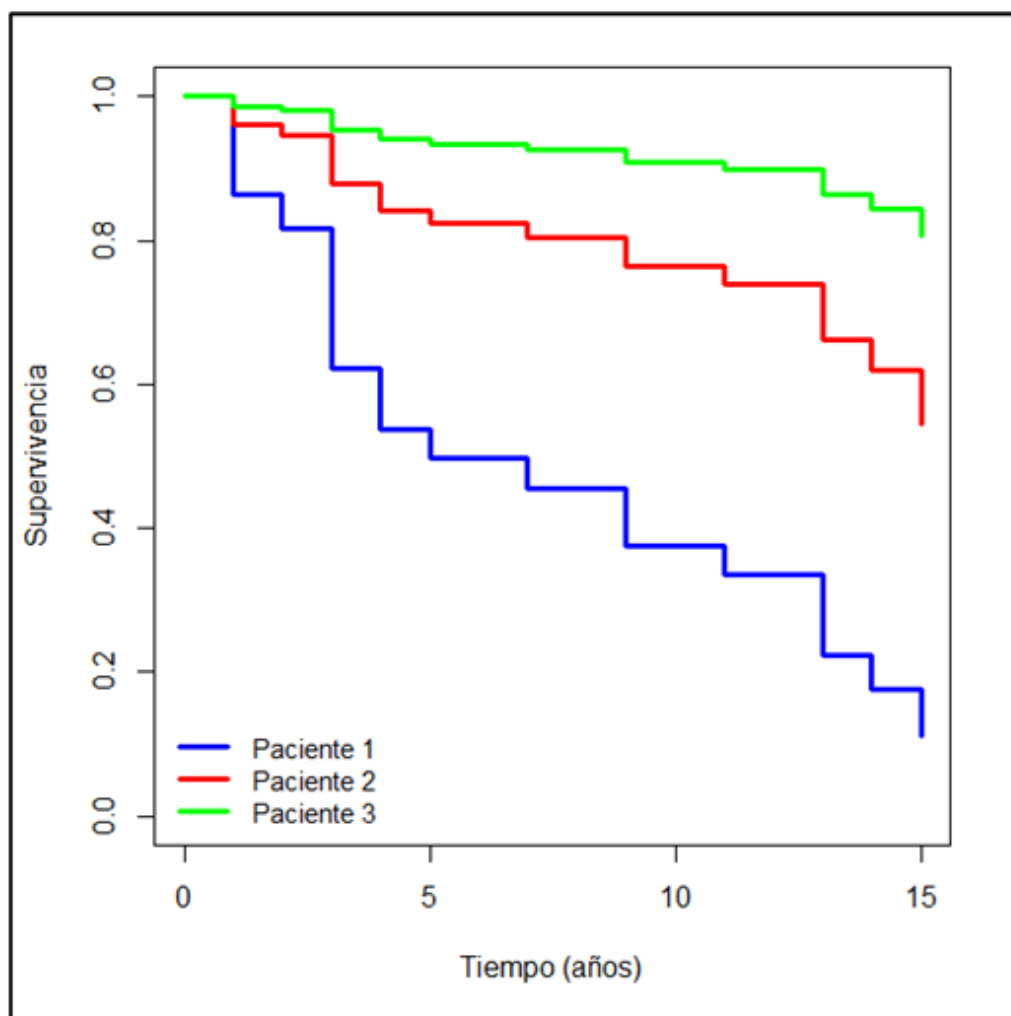
Funciones en R para la predicción

```

survObj<- Surv(datos$Sobrevida,datos$Fallecido)
coxmodel <- cph(survObj ~ TrombVen+Altervalv+UlceramiembInf+Serolog1
               + NoAspirina+ColorNoB,data=datos,surv=TRUE,x=TRUE,y=TRUE)
datosNuevos<- data.frame(TrombVen=c(1,0,0),Altervalv=c(1,1,0),
                          UlceramiembInf=c(0,1,1),Serolog1=c(1,0,1),
                          NoAspirina=c(0,1,0),ColorNoB=c(1,0,0))

# -- Predicción de la probabilidad de supervivencia a la muerte
predictSurvProb(coxmodel,newdata=datosNuevos,times=c(3,5,10))
# -- Predicción del riesgo de muerte
-log(predictSurvProb(coxmodel,newdata=datosNuevos,times=c(3,5,10)))
# -- Predicción del tiempo medio de vida
print(survfit(coxmodel,newdata=datosNuevos,x=T,y=T),print.rmean=T)

```



Fuente: Tabla 25

Figura 25. Curvas de supervivencia correspondientes a los pacientes a los que se realizó la predicción