



FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS
“DR. IGNACIO CHÁVEZ”
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Tesis:

**“Determinación de anticuerpos antifosfolípidos y su relación
a trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípido”**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS DE LA SALUD

P R E S E N T A:

Especialista en Medicina Interna y Reumatología
Armando Benitez Cabrera

Dirección de tesis:

D. en C. Martha Eva Viveros Sandoval



Morelia, Michoacán.
México
2016

“2015, AÑO DEL GENERALÍSIMO JOSÉ MARÍA MORELOS Y PAVÓN”

DICTAMEN DE AUTORIZACIÓN DE PROTOCOLO

FECHA: 15/MAYO/2016

DR. ARMANDO BENITEZ CABRERA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA Y REUMATOLOGIA
HOSPITAL REGION ISSSTE
PRESENTE.-

Es un honor anunciarle que el proyecto de investigación titulado “Determinación de Anticuerpos antifosfolipidos y su relación a trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípido” fue aprobado por unanimidad en la mesa del Comité Local de Investigación y Bioética de este nosocomio.

El número de aprobación y autorización quedo registrado con el número:

Sin otro particular quedo a sus órdenes.

A T E N T A M E N T E

ag
DR. JOSE ANTONIO SOTO GÓMEZ
COORDINACIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN Y BIOÉTICA.



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 1603
H GRAL ZONA NUM 8, MICHOACÁN

FECHA 18/06/2015

DR. ARMANDO BENITEZ CABRERA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Determinación de Células Progenitoras Endoteliales y su relación con presencia de Anticuerpos Antifosfolípidos en Pacientes con Síndrome Antifosfolípido

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2015-1603-14

ATENTAMENTE

DR.(A). GUSTAVO GABRIEL PÉREZ SANDI LARA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 1603

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

La presente investigación se realizó en la
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo
Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez”
División de estudios de posgrado
Laboratorio de Hemostasia y Biología Vascular

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
Hospital Regional Morelia
Servicio de Reumatología

Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
Hospital general Regional no. 1
Laboratorio de análisis clínico
Unidad de Reumatología

El comité tutorial designado por la división de estudios de posgrado de la facultad de
Ciencias Médicas y Biológicas “*Dr. Ignacio Chávez*” de la
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo aprobó la tesis que presentó:

Médico Especialista en Medicina Interna y Reumatología Armando Benitez Cabrera

Doctora en Ciencias Fisiológicas

Bertha Fenton Navarro

Doctor en Ciencias Químico Biológicas

Sergio Gutiérrez Castellanos

Reumatólogo Especialista

Miguel Ángel Álvarez Guerrero

Colaboraciones

Matemático

Carlos Gómez Alonso

Centro de Investigación Biomédica de Michoacán (CIBIMI). IMSS

Especialista en Medicina Familiar

Cleto Álvarez Aguilar

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dedicatorias:

A Dios y a mis padres: Flaviano Benitez (en paz descansa) y Carolina Cabrera, que con su amor y enseñanzas me dirigieron por el sendero del bien y me hicieron creer en la vida y las oportunidades que ella brinda.

A mis hermanos: cada uno diferente pero que siempre tenemos algo en común, la unión y el cariño que nos distingue.

A mi linda esposa y mi maravilloso hijo: que son la base firme de amor y el orgullo que me dan fuerza para continuar en todos mis proyectos en este mundo y hasta mi final...

A mis amigos: que de alguna manera aprendo oportunidades de seguir creciendo como persona.

Agradecimientos:

A la D. en C. Martha Eva Viveros Sandoval.

Por confiar en mí para la realización de este proyecto, por su dedicación, entusiasmo, su apoyo y amistad.

A mi comité tutorial: D.C. Bertha Fenton Navarro, D.C. Sergio Gutiérrez Castellanos y Dr. Miguel Ángel Álvarez Guerrero.

Por sus valiosas contribuciones y el tiempo que dedicaron a la realización de este proyecto, por su apoyo y compromiso.

A mis amigos y compañeros del laboratorio de Hemostasia y Biología Vascular.

Sandra, Nallely, Carolina, Venice, Laura Pérez y Daniel, por toda la ayuda que me brindaron durante este proceso.

A mis compañeros y amigos:

Christian, Manuel, Miguel, Andrés por todos los momentos que compartimos durante estos años, por su gran calidad humana, el cariño, amistad y apoyo que siempre me han dado.

A la Universidad:

Por brindarme la oportunidad de crecer personal y profesionalmente.

A todos los que participaron en este proyecto incluidos todos los pacientes y personas que muy amablemente decidieron colaborar en esta investigación.



FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS

“DR. IGNACIO CHÁVEZ”

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

RESUMEN



DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS Y SU RELACIÓN A TROMBOSIS EN PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO.

INTRODUCCIÓN. El Síndrome Antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune caracterizado por trombosis, abortos de repetición y producción de anticuerpos antifosfolípidos (AFL). Puede ser primario o secundario (a LES). Su prevalencia es variada: 0.3 a 1%. De gran impacto pues se presenta en pacientes jóvenes, en edad reproductiva y productiva, puede dejar serias secuelas y tener una morbimortalidad elevada. El conocimiento de los AFL ayuda a identificar grupos de riesgo.

OBJETIVO. Describir los AFL y su relación con manifestaciones trombóticas.

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio de cohorte prolectivo. Paciente con criterios de SAF del servicio de Reumatología del Hospital ISSSTE e IMSS de Morelia, Michoacán. Grupos: SAF primario y SAF secundario a LES. Se describe los anticuerpos antifosfolípidos (tomados mediante ELISA y coagulometría) y las características clínicas de pacientes, correlacionándolo con trombosis.

RESULTADOS: 35 pacientes, 21 de SAF primario y 14 SAF secundario. SAF primario: 80.9% del género femenino, edad media 41 ± 2.7 años. El 57.1% tuvieron eventos trombóticos y el 28.6% abortos. SAF secundario: 90.2% femenino, con una edad media de 41 ± 3.8 años. El 28.6% tuvieron trombosis. Correlación de trombosis con AFL: SAF triple positividad ($p=0.001$) y anti β 2GPI ($p=0.005$). RR triple positivo ($p=0.005$) en ambos grupos (RR 2.9, IC 1.75-4.7) y anti β 2GPI ($p=0.005$) con RR 2.9, IC 1.44-4.75.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES: Los resultados en nuestro estudio muestran una clara relación de trombosis con la triple positividad y con los anticuerpos anti β 2GPI como factores de riesgo, lo que sin duda ayuda a la mejor decisión terapéutica de estos pacientes y prevenir serias complicaciones y reducción en la morbimortalidad global.

Palabras Clave: (SAF, Síndrome Antifosfolípido; AFL, anticuerpos antifosfolípidos).



FACULTY OF MEDICAL SCIENCES AND BIOLOGICAL
“DR. IGNACIO CHÁVEZ”
GRADUATE STUDIES DIVISION



ABSTRACT

Determining antiphospholipid antibodies and its relationship to thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome.

INTRODUCTION. Antiphospholipid Syndrome (APS) is an autoimmune disease characterized by thrombosis, repeated abortions and production of antiphospholipid antibodies (AFL). It may be primary or secondary (SLE). Its prevalence is varied: 0.3 to 1%. Great impact as it occurs in young patients, reproductive and productive age, can leave serious sequelae and mortality. AFL knowledge helps indentify risk groups.

OBJECTIVE. Describe the AFL and its relationship with thrombotic manifestations.

MATERIAL AND METHODS. Prolective study cohort. SAF patient criteria Reumatology ISSSTE Hospital of Morelia, Michoacán. Groups: Primary and secondary to LES SAF. antiphospholipid antibodies (by ELISA and taken coagulometry) and clinical characteristics of patients, correlating with thrombosis described.

RESULTS: 35 patients, 21 primary and 14 SAF secondary. Primary SAF: 80.9% females, mean age 41 ± 2.7 years. 57.1% had thrombotic events and 28.6% abortions. secondary APS: 90.2% female, with a mean age of 41 ± 3.8 years. 28.6% had thrombosis. Correlation of thrombosis with AFL: SAF triple positivity ($p = 0.001$) and anti β 2GPI ($p = 0.005$). RR triple positive ($p = 0.005$) in both groups (RR 2.9, CI 1.75-4.7) and anti β 2GPI ($p = 0.005$) with RR 2.9, CI 1.44-4.75.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS: The results in our study show a clear relationship of thrombosis with triple positivity and the anti β 2GPI antibodies as risk factors, which certainly helps the best therapeutic decision of these patients and prevent serious complications and reduced overall morbidity and mortality.

Keywords: (SAF, antiphospholipid syndrome, AFL, antiphospholipid antibodies).

GLOSARIO

Anticoagulante lúpico	Prueba por método coagulométrico que identifica anticuerpos antifosfolipidos.
Anticuerpos anticardiolipina	Tipo de anticuerpo dirigido contra cardiolipinas que correlaciona con eventos trombóticos y apoya para la clasificación del SAF.
Anticuerpos anti beta2 GP 1	Tipo de anticuerpos dirigidos contra el cofactor beta2 glicoproteína tipo I que interviene en el sistema de coagulación.
Anticuerpos	Inmunoglobulinas producidas por los linfocitos B para dirigirse a un blanco y cumplir funciones inmunológicas
Autoanticuerpos	Tipo de anticuerpos dirigidos contra antígenos de tejidos propios.
Lupus eritematoso sistémico	Enfermedad autoinune caracterizada por artritis, rash malar, y la producción de multiples autoanticuerpos.
Velocidad de Sedimentación globular	Parámetro de laboratorio que se incrementa o retarda la sedimentación eritrocitaria en fases agudas de la respuesta inflamatoria.
Proteína C Reactiva	Proteína que ayuda como parámetro de laboratorio que incrementa en la fase aguda de la inflamación.
Trombosis	Formación de coágulo y obstrucción al flujo sanguíneo produciendo isquémia y necrosis de los mismos.
Artritis reumatoide	Enfermedad autoinmune caracterizada por artritis erosiva, rigidez matutina, etc.
Síndrome Antifosfolípidos	Enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de trombosis, abortos de repetición y anticuerpos antifosfolipidos.
Complemento	Proteínas enzimáticas con múltiples funciones inmunitarias y que disminuyen en presencia de fenómenos autoinmunitarios.
Inmunoglobulinas	Anticuerpos producidos por los linfocitos B en respuesta a un factor antigénico y que hay de diferentes tipos (IgA, IgG, IgM, IgE, IgD) con distintas funciones que les caracteriza.

ABREVIATURAS.

Abreviatura	Definición		
ACR	<i>American College of Reumathology</i>	LES	<i>Lupus Eritematoso Sistémico</i>
AFL	<i>Anticuerpos Antifosfolípido</i>	SAF	<i>Síndrome Antifosfolípido</i>
aCL	<i>(anticuerpos) Anticardiolipinas</i>	SLEDAI	<i>Systemic Lupus Erytematosus Activity Index</i>
AL	<i>(anticuerpos) Anticoagulante Lúpico</i>		
aB2-GP	<i>(anticuerpos) Antibeta 2 Glicoproteinas</i>		
Ab	<i>Anticuerpo (antibody)</i>		
AHF	<i>Antecedentes Heredo-Familiares</i>		
EULAR	<i>European League against Rheumatism</i>		
ISSSTE	<i>Instituto de seguridad y servicios sociales a los trabajadores del Estado.</i>		
VSG	<i>Velocidad de Sedimentación Globular</i>		
PCR	<i>Proteína C Reactiva</i>		
HGR No. 1	<i>Hospital General Regional Número 1</i>		
IMSS	<i>Instituto Mexicano del Seguro Social</i>		

RELACIÓN DE CUADROS

Cuadros	Páginas
I. Criterios clasificación de SAF, Sidney 2006.	4
II. Criterios de clasificación de LES de ACR.	7
III. Revisión 2012, criterios ACR/EULAR de LES.	9
IV. AFL clasificación por tipo antigénico.	11
V. Subclasificación de AFL.	14
VI. Proceso operacional de variables.	23
VII. Análisis estadístico por variables.	26
VIII. Características demográficas, bioquímicas y escala de riesgo cardiovascular Framingham.	32
IX. Comparación de manifestaciones no trombóticas en SAF primario y secundario.	35
X. Sitio, tipo y número de trombosis en pacientes con SAF primario y secundario.	37
XI. Prevalencia de abortos y complicaciones obstétricas	41
XII. Asociación de trombosis a AFL y su RR.	47
XIII. Asociación de trombosis a subclasificación.	48
XIV. Sensibilidad y especificidad de AFL en pacientes con trombosis vs sin trombosis	48
XV. Sensibilidad y especificidad de AFL en pacientes mono, doble y triple positividad	49
XVI. Tratamiento de los pacientes.	49

RELACIÓN DE FIGURAS.

Figuras	Páginas
I. Modelo celular de la coagulación.	1
II. Triada de Virchow.	2
III. Interacciones celulares, inflamatorias y procoagulantes.	2
IV. Configuración molecular de Antibeta2GPI.	13
V. Mecanismos fisiopatológicos de AFL.	15
VI. Múltiples interacciones de AFL.	15
VII. Relación de células endoteliales y AFL.	16
VIII. Grupo de pacientes en estudio.	20
IX. Proceso de selección de pacientes.	29
X. Frecuencia de género en SAF secundario.	30
XI. Frecuencia de género en SAF primario.	30
XII. Tiempo de evolución de la muestra.	31
XIII. Tiempo de evolución de pacientes con SAF primario y secundario.	31 32
XIV. Frecuencia de AHF en SAF primario.	33
XV. AHF en pacientes con SAF secundario.	34
XVI. AHF en pacientes con SAF primario y sec.	34
XVII. Casos de trombosis en pacientes con SAF.	36
XVIII. Frecuencia de trombosis en pacientes con SAF.	36
XIX. Número de eventos trombóticos en SAF primario y secundario.	37
XX. Frecuencia de trombosis en pacientes SAF.	38
XXI. Número de trombosis arteriales o venosas en pacientes con SAF.	38

XXII.	Frecuencia de trombosis arteriales o venosas en pacientes con SAF.	39
XXIII.	Sitio de trombosis en pacientes con SAF.	39
XXIV.	Frecuencia de sitio de trombosis.	40
XXV.	Casos y frecuencia de abortos en pacientes con SAF primario.	40
XXVI.	Casos de positividad de AFL SAF primario.	41
XXVII.	Frecuencia de positividad de AFL SAF primario.	42
XXVIII.	Número de casos positivos de AFL en SAF primario.	42
XXIX.	Frecuencia de casos positivos de AFL en SAF secundario.	43
XXX.	Frecuencia de AFL positivos en SAF primario y secundario.	43
XXXI.	Casos de mono, doble y triple positivo en SAF primario.	44
XXXII.	Frecuencia de mono, doble y triple positivo en SAF primario.	45
XXXIII.	Número de casos de mono, doble y triple positivo en SAF secundario.	45
XXXIV.	Frecuencia de casos de mono, doble y triple positivo en SAF secundario.	46
XXXV.	Comparación de casos mono, doble y triple positivos en pacientes con SAF primario vs secundario.	46

RELACIÓN DE ANEXOS

Anexos	Páginas
1. Oficio de aprobación de protocolo, ISSSTE.	62
2. Oficio de aprobación de protocolo, IMSS.	63
3. Carta de consentimiento informado.	64
4. Hoja de recolección de datos.	67
5. Escala SLEDAI.	70
6. Escala de riesgo cardiovascular Framingham.	71

ÍNDICE GENERAL

Contenido		Páginas
I.	Marco teórico	1
II.	Planteamiento del problema/pregunta de investigación	17
III.	Justificación	18
IV.	Hipótesis de trabajo	19
V.	Objetivos	19
VI.	Material y métodos	20
VII.	Resultados	29
VIII.	Discusión	52
IX.	Conclusiones	55
X.	Sugerencias y expectativas	55
XI.	Referencias bibliográficas	56
XII.	Anexos	61

Para ser exitoso no tienes que hacer cosas extraordinarias. Haz cosas ordinarias, extraordinariamente bien...

Autor desconocido.

**“DETERMICACIÓN DE ANTICUERPOS
ANTIFOSFOLÍPIDOS Y SU RELACIÓN A
TROMBOSIS EN PACIENTES CON SÍNDROME
ANTIFOSFOLÍPIDO”.**

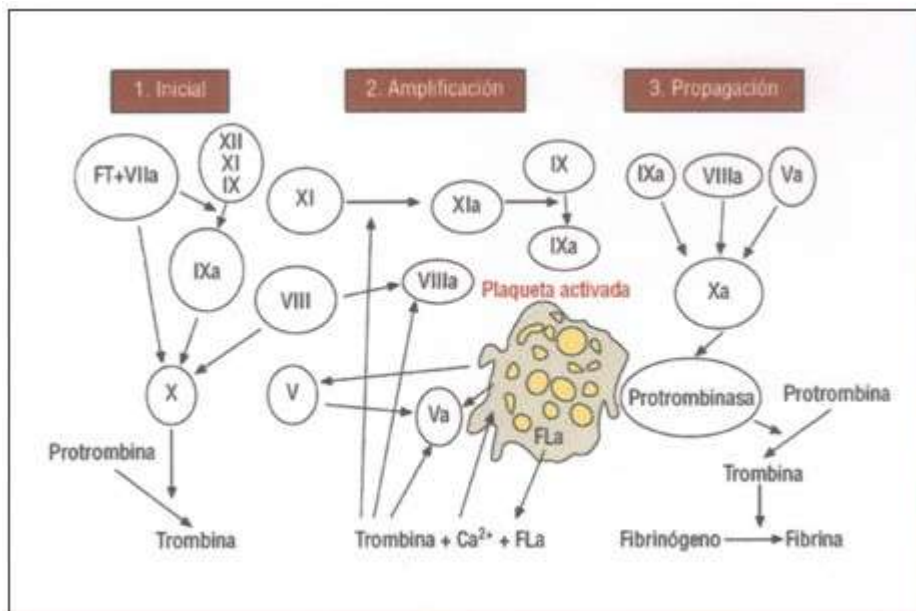
I. MARCO TEÓRICO.

HEMOSTASIA Y TROMBOSIS.

Hemostasia.

Es un sistema biológico de defensa donde intervienen múltiples elementos, tanto celulares como plasmáticos para obturar lesiones y mantener la sangre líquida dentro de los vasos. Este sistema interacciona con otros sistemas biológicos del organismo que funcionan de manera integrada a nivel de la microvasculatura, en la inflamación con generación de cininas, activación del complemento y en la respuesta inmune. Se divide en hemostasia primaria, donde interaccionan las plaquetas con el vaso sanguíneo; y la hemostasia secundaria, donde fundamentalmente participan los factores de la coagulación (1,2,3,).

Figura I. Modelo Celular de la Coagulación. Tres fases: iniciación, amplificación y propagación



Clinica. 2015; 234: 123-129.

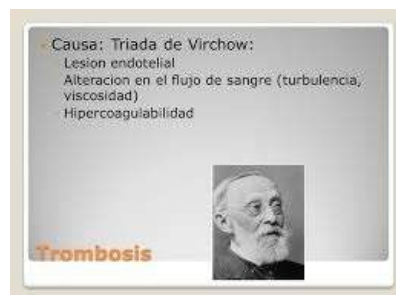
Determinación de anticuerpos antifosfolípidos y su relación a trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípido.

2016

Trombosis.

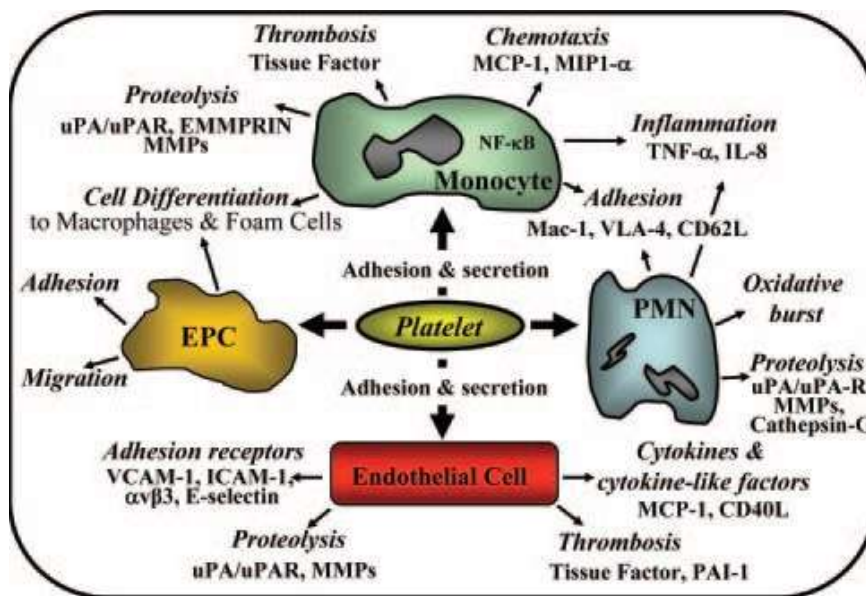
La trombosis es la obstrucción local del flujo de sangre por una masa en algún vaso arterial o venoso, por lo que los tejidos irrigados por este vaso sufren isquemia. Hay un desequilibrio en la inducción de un tapón hemostático en el lugar de la lesión, llevando a una inapropiada activación de los procesos homeostáticos normales, como la formación de trombos en la vasculatura no lesionada o la oclusión trombótica de un vaso tras una lesión menor. La formación de un trombo está influenciada por: la lesión endotelial, la estasis o turbulencia del flujo sanguíneo y la hipercoagulabilidad de la sangre (triada de Virchow) (1,4).

Figura II. Triada de Virchow.



Hemostasia 2012;2:34-39

Figura III. Múltiples interacciones entre células, factores inflamatorios, procoagulantes, etc., para mantener la hemostasia y homeostasia.



Hemostasia 2012;2:34-39

SÍNDROME ANTIFOSFOLIPIDO Y LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.

Síndrome Antifosfolípido.

El síndrome antifosfolípido (SAF), descrito en 1983 (5), se definió como una tríada compuesta por trombosis venosas/arteriales, de pequeño vaso, morbilidad en los embarazos (fundamentalmente abortos, pérdidas fetales recurrentes y prematuridad) y alteraciones hematológicas (trombocitopenia y anemia hemolítica), asociadas por un título elevado de anticuerpos antifosfolípido (AFL), anticoagulante lúpico (AL) y/o anticuerpos anticardiolipinas (aCL). Puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes (SAF secundario) o no (SAF primario) (6).

Su prevalencia se estima en 50 por 100 mil habitantes, y al igual que el Lupus eritematoso sistémico (LES), es una patología de mayor frecuencia en pacientes jóvenes, en edad reproductiva y que tiene gran impacto sobre la funcionalidad y calidad de vida en esta población y con alta morbimortalidad (6,7). En un estudio en México se estimó una prevalencia de 0.3 a 1% (6,7,8).

Existe una gran gama de manifestaciones clínicas, asociadas a trombosis y otras no tromboticas, como se observa en la cohorte de estudio prospectiva de Cervera et al (8), que reporta una frecuencia de: Trombosis venosa profunda (38,9%), pérdida fetal temprana (<10 semanas de gestación) (35,4%), pérdida fetal tardía (>10 semanas) (16,9%), preeclampsia (9,5%), trombocitopenia (29,6%), livedo reticularis (24,1%), engrosamiento o disfunción valvular (11,6%), anemia hemolítica (9,7%), embolia pulmonar (14,1%), hipertensión pulmonar (2,2%), vegetaciones valvulares (2,7%), compromiso renal (2,7%), migraña (20,2%), isquemia cerebral (19,8%), epilepsia (7%), corea (1,2%), úlcera de piernas (5,5%), y necrosis ósea avascular (2,2%).

Existen múltiples intentos por unificar criterios de clasificación para el SAF, que brinden mayor sensibilidad y especificidad. En la revisión más reciente de estos criterios de Sidney, en 2006 (8), se deciden nuevas modificaciones que incluyen a los anticuerpos anti β -GP I descritos en 1990 (9,10,11), especifican los puntos de corte del título de los autoanticuerpos y amplían el lapso de tiempo de seropositividad de seis a 12 semanas, limitando a cinco años el tiempo máximo transcurrido entre el resultado positivo y el evento clínico (8).

Determinación de anticuerpos antifosfolípidos y su relación a trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípido.

2016

Cuadro I. CONSENSO INTERNACIONAL MÁS RECIENTE SOBRE CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN EN SAF, SIDNEY 2006 (Se requiere un criterio clínico y un criterio de laboratorio).

CRITERIOS CLÍNICOS

1. Trombosis vascular: 1 o más episodios de trombosis arterial, venosa o de pequeño vaso confirmado por imágenes o histopatología. No debe haber inflamación de pared de los vasos. Se excluye trombosis venosa superficial.

MORTALIDAD OBSTÉTRICA

2. 1 o más muertes fetales de 10 semanas o más, en fetos morfológicamente normales y de causa inexplicada.
3. 1 o más nacidos prematuros de 34 semanas o menos debido a preeclampsia, eclampsia o insuficiencia placentaria grave.
4. 3 o más abortos consecutivos espontáneos inexplicados, antes de la semana 10 de gestación. Se excluyen anomalías anatómicas, hormonales maternas y cromosómicas.

CRITERIOS DE LABORATORIO

Positivo en dos ocasiones separados al menos por 12 semanas:

5. AL presente, efectuado de acuerdo a las guías clínicas.
6. aACL IgG o IgM a títulos medianos o elevados (≥ 40 GPL o percentil 99), medidos por ELISA
7. anti $\beta 2$ GP1 IgG o IgM (\geq percentil 99) medido por ELISA.

Miyakis S. et al. Sidney 2006.

Determinación de anticuerpos antifosfolípidos y su relación a trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípido.

2016

Tratamiento

Es muy controvertido debido a la falta de criterios y factores predictores. En general se utilizan antiagregantes plaquetarios cuando no ha habido eventos trombóticos pero hay factores de riesgo y positividad de anticuerpos. Anticoagulante tipo heparina u oral según la circunstancia clínica, pero siempre que hay un evento trombótico, se deben usar inmunosupresores como hidroxiclороquina, azatioprina, ciclofosfamida, etc. Acorde a la complicación existente (43, 44).

Nuevos conocimientos.

Recientemente se ha intentado identificar nuevos marcadores para predecir una trombosis u otras complicaciones no trombóticas del SAF, tal es el caso de la subclasificación de los anticuerpos antifosfolípidos por el número de positivos en el paciente y se les ha atribuido de mayor riesgo a los pacientes que tienen un triple positivo. También se ha estudiado en enfermedades cardiacas el comportamiento de la Células Progenitoras Endoteliales (CPE), en reumatología se ha estudiado en LES y AR, sin embargo en SAF solamente existen un par de estudios donde han descrito disminución de estas células reparadoras de endotelio (33-38).

Lupus Eritematoso Sistémico

El LES es una enfermedad de causa desconocida, caracterizada por la aparición de manifestaciones clínicas multisistémicas y, casi invariablemente, por la presencia en la sangre de anticuerpos dirigidos contra uno o más componentes del núcleo y otros antígenos intracelulares. Puede presentarse en cualquier edad, pero, por lo general, afecta a mujeres entre los 16 y los 55 años (12).

La prevalencia de la enfermedad en la población general se encuentra entre 4 y 250 casos por cada 100.000 habitantes; sin embargo, estas estadísticas varían a través del mundo, encontrándose que en Norteamérica, Asia y en el norte de Europa afecta a 40 de cada 100.000 habitantes, con una mayor incidencia entre la población hispana y afroamericana (12). En México estas cifras son muy similares (8).

Varios factores están implicados en su fisiopatología; sexo: la mayoría de los pacientes con LES son mujeres, generalmente al inicio de la edad reproductiva. Algunas

Determinación de anticuerpos antifosfolípidos y su relación a trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípido.

2016

condiciones como menstruación, embarazo, posparto o el uso de anticonceptivos orales a base de estrógenos sintéticos son importantes para la reactivación. Raza: Existe una mayor prevalencia y morbilidad en negros asiáticos y nativos americanos, en comparación con caucásicos. Genética: La susceptibilidad para LES está determinada por factores genéticos, se ha determinado que las moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad DR2 y DR3 presentan una asociación con LES. Alteraciones inmunológicas: son múltiples e involucran virtualmente a todos los componentes del sistema inmune humoral, celular y de presentación antigénica. La alteración principal es la hiperreactividad de las células B, caracterizada por secreción indiscriminada de inmunoglobulinas. Existe también disminución de los linfocitos T supresores. Factores ambientales: Se ha implicados infecciones virales, luz ultravioleta y fármacos (13, 14,15).

El LES presenta múltiples manifestaciones clínicas e inmunológicas representando en ocasiones todo un reto diagnóstico. No existe una prueba inequívoca para el diagnóstico del LES. Por ello, generalmente se recurre a los criterios de clasificación propuestos por el Colegio Americano de Reumatología (American College of Rheumatology: ACR) (16) a pesar de que estos criterios fueron diseñados con fines de investigación para permitir la comparación entre grupos homogéneos de pacientes involucrados en estudios clínicos, son ampliamente utilizados a nivel internacional para la clasificación clínica (17). Para ser clasificado como LES, un paciente debe reunir cuatro o más criterios, sin embargo no se requiere que estén presentes simultáneamente. Es preciso enfatizar que estos criterios no son diagnósticos, ya que inicialmente puede haber compromiso de uno o pocos órganos y pueden pasar meses o años antes de que el paciente cumpla con cuatro criterios para su clasificación como LES. Por el contrario, en algunas ocasiones, enfermedades como la lepra o la endocarditis bacteriana subaguda pueden tener cuatro o más de los criterios y ser equivocadamente considerados como pacientes con LES. El diagnóstico diferencial del LES incluye otras enfermedades autoinmunes, procesos infecciosos, tumorales, hematológicos, etc. Otras manifestaciones clínicas que hacen sospechar la presencia de LES, pero no están incluidas en los criterios de clasificación son la presencia de fiebre prolongada, malestar general, alopecia, fenómeno de Raynaud y vasculitis (12). Al final, el diagnóstico de LES se hace tras una

Determinación de anticuerpos antifosfolípidos y su relación a trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípido.

2016

cuidadosa revisión de la historia clínica y del examen físico, asociada a exámenes de laboratorio de rutina y pruebas inmunológicas especializadas En el cuadro 2, se presentan los 11 criterios propuestos por la ACR (18,19).

En el 2012 se crean y revalidan nuevos criterios clasificatorios realizados por el grupo de Colaboración Clínica Internacional de Lupus Sistémico, con el fin de mejorar la sensibilidad y la especificidad en la clasificación de estos pacientes (cuadro 3) (20).

CUADRO II. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DEL ACR PARA LES.

Se requieren 4 de 11 criterios:

1. RASH MALAR. Eritema fijo plano o elevado sobre la eminencia malar con tendencia a respetar los pliegues nasolabiales.
2. RASH DISCOIDE. Placas eritematosas elevadas con escamas queratósicas adherentes y tapones foliculares; a veces retracción en las lesiones antiguas.
3. FOTOSENSIBILIDAD. Rash cutáneo como resultado de reacción anormal a la luz solar, según historia clínica o examen físico.
4. ÚLCERAS ORALES. Ulceración oral o nasofaríngea, habitualmente indolora, observada por un médico.
5. ARTRITIS. No erosiva en 2 ó más articulaciones periféricas. Caracterizada por:
 - hipersensibilidad al tacto dolor a la presión
 - hinchazón
 - derrame articular.
6. SEROSITIS.
 1. Pleuritis:
 - Historia de dolor pleurítico, o
 - roce pleural, o
 - derrame pleural.
 2. Pericarditis:
 - Documentada por EKG, o
 - roce pericárdico, o

- derrame pericárdico.

7. TRASTORNOS RENALES.

1. Proteinuria persistente. Mayor de 0,5 grs/día o mayor de 3 + si no se cuantifica, o
2. Cilindros celulares: Eritrocitos, Hb, granulares, tubulares o mixtos.

8. TRASTORNOS NEUROLOGICOS.

1. Convulsiones. En ausencia de toxicidad medicamentosa y alteraciones metabólicas conocidas como uremia, cetoacidosis y alteraciones electrolíticas, o
2. Psicosis. En ausencia de todos los factores descritos en párrafo anterior.

9. TRASTORNOS HEMATOÓGICOS.-

1. Anemia hemolítica con reticulocitosis, o
2. Leucopenia menor de 4000 en 2 ó más ocasiones, o
3. Linfopenia menor de 1500 en 2 ó más ocasiones, o
4. Trombocitopenia menor de 100.000 en ausencia de toxicidad medicamentosa.

10. TRASTORNOS INMUNOLÓGICOS.-

1. Células LE positivas, o
2. Anticuerpos anti DNA nativo, o
3. Anticuerpos anti Sm, o
4. Pruebas serológicas falsas positivas para sífilis:
 - por lo menos 6 meses consecutivos.
 - confirmadas por: inmovilización Treponema; FTA anticuerpos.

11. ANTICUERPOS ANTINUCLEARES. Un título anormal de Anticuerpos. Antinucleares por inmunofluorescencia o por una prueba equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos implicados en Síndrome Lupus inducido.

Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982;25:1271-1277. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. Arthritis Rheum 1997;40:1725.

CUADRO III. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DEL GRUPO DE COLABORACIÓN CLINICA INTERNACIONAL DE LUPUS SISTEMICO. Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)

CRITERIOS CLINICOS

Lupus cutáneo agudo, incluyendo lupus rash malar, lupus rash fotosensible, etc

Lupus cutáneo crónico, incluyendo lupus discoide y otras

Úlceras orales

Alopecia

Sinovitis involucran 2 o más articulaciones o sensibilidad en dos o más articulaciones y por lo menos con 30 minutos de rigidez matinal

Serositis

Compromiso Renal: proteinuria ($>0 = 500$ mg proteínas/24 horas) o hematuria

Compromiso neurológico (por ejemplo, convulsiones, psicosis, neuritis, neuropatía, etc)

Anemia hemolítica

Leucopenia o linfopenia

Trombocitopenia

CRITERIOS INMUNOLÓGICOS

ANA nivel por encima del rango de referencia de laboratorio

Anti-dsDNA de anticuerpos nivel por encima del rango de referencia de laboratorio (o mayor de 2 veces el rango de referencia en caso de prueba de ELISA)

Anti-Sm: Presencia de anticuerpos contra el antígeno Sm nuclear

Anticuerpos antifosfolípidos positivos

Complemento bajo

Resultado positivo de Coombs directo

De acuerdo con la regla SLICC para la clasificación de SLE, el paciente debe

Determinación de anticuerpos antifosfolípidos y su relación a trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípido.

2016

satisfacer por lo menos 4 criterios, incluyendo al menos un criterio clínico y un criterio inmunológico o el paciente debe tener una biopsia para la nefritis lúpica en la presencia de anticuerpos antinucleares o anti-dsDNA.

Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. ArthritisRheum. 2012 Aug;64(8):2677-86.

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO.

Los anticuerpos antifosfolípido (AFL) son un grupo heterogéneo de inmunoglobulinas (Ig), fundamentalmente IgG, IgM e IgA, dirigidas contra complejos fosfolípido-proteína, principalmente cardiolipina, y proteínas plasmáticas del sistema de coagulación. Estas proteínas son fundamentalmente beta 2-glicoproteína I (β 2-GPI) y protrombina, aunque existen otros anticuerpos (Ab) que van dirigidos contra proteína C, proteína S, Anexina V y antitrombina III, entre otros (21,22).

Pueden aparecer Anticuerpos (Ab) capaces de ligarse directamente a fosfolípidos sin la presencia de proteínas plasmáticas. Esto suele ocurrir en situaciones como infecciones, ingesta de fármacos (hidralazina, etanercept, etc) o neoplasias, estos anticuerpos no se asocian con fenómenos trombóticos. Los anticuerpos antifosfolípido se determinan en el laboratorio de dos formas: a) por su interferencia con las pruebas de coagulación fosfolípido-dependientes: anticoagulante lúpico (AL), o b) mediante pruebas inmunológicas, principalmente ELISA (ACL, anti-beta2GP1 y otros (23,24). Mediante esta segunda forma podemos detectar anticuerpos dirigidos contra el complejo fosfolípido-proteína plasmática utilizando el fosfolípido como antígeno (fundamentalmente cardiolipina): anticuerpos anti-cardiolipina (aCL), o utilizando directamente extractos purificados de proteína como antígeno (fundamentalmente la B2-GP1): anticuerpos anti beta 2-glicoproteína1 (anti B2-GP1) (25,26,27). Estas determinaciones deberán estar basadas en las guías existentes para su mejor identificación (guías de la Sociedad Internacional sobre Hemostasia y Trombosis).

Determinación de anticuerpos antifosfolípidos y su relación a trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípido.

2016

Cuadro IV. CLASIFICACIÓN ACORDE A COFACTOR Y ANTÍGENO.

Tipo de anticuerpo antifosfolípido	antígeno
Falso positivo biológico (serología luética +)	Cardiolipina
Anticuerpos anticardiolipina	Cardiolipina / β_2
Tipo A con actividad anticoagulante	glicoproteína I
Tipo B sin actividad anticoagulante	
Anticoagulante lúpico	Fosfolípido / protrombina
Anti fosfolípidos verdaderos	Fosfolípido sin cofactor
Anticuerpos anti cofactor:	
Anti β_2 – glicoproteína I	β_2 glicoproteína I
Anti protrombina	Protrombina
Anti proteína C	Proteína C
Anti proteína S	Proteína S
Anti anexina V	Anexina V
Anti trombomodulina	Trombomodulina

ThromHaemot. 2006; 4: 295-306.

Anticoagulante lúpico.

Su determinación debe realizarse siguiendo los criterios dictados por la sociedad internacional de trombosis y hemostasia (24). Esta prueba detecta tanto Abs contra B2-GP1 como protrombina. En pacientes con enfermedad autoinmune los asociados a anti β_2 -GP1 parecen correlacionarse mucho mejor con trombosis. Se están estudiando métodos para poder discriminar entre ambos Ab y confirmar este dato (28,29). Es más específico pero menos sensible que los aCL, y su correlación con el riesgo de trombosis y morbilidad obstétrica es muy alta, sobre todo en pacientes con lupus eritematoso

Determinación de anticuerpos antifosfolípidos y su relación a trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípido.

2016

sistémico (LES). En sujetos en tratamiento con anticoagulantes orales su determinación puede ser imposible.

Anticuerpos anti-cardiolipina.

Detecta tanto anticuerpos ligados a complejos fosfolípido-proteína, como anticuerpos que se ligan directamente a fosfolípidos. Es una prueba más sensible, pero menos específica que el AL. En la reunión de Sídney se definió la cifra de 40 GPL o MPL como el límite entre títulos bajos, que no serían significativos, y medios/altos (8). Suelen determinarse los IgG e IgM que son los incluidos como criterios diagnósticos. En presencia de crioglobulinas y factor reumatoide pueden existir falsos positivos para aCL IgM a títulos bajos (23).

También se pueden detectar aCL IgM de forma transitoria y a títulos bajos en pacientes con procesos infecciosos, neoplasias e ingesta de algunos fármacos sin asociarse a fenómenos trombóticos. Estos anticuerpos suelen ligarse directamente a fosfolípidos sin la presencia de proteínas plasmáticas, y por ahora no hay técnicas habituales de laboratorio para poder diferenciarlos de otros anticuerpos que sí se asociarían a trombosis. Los aCL IgA parecen ser más frecuentes en un subgrupo de pacientes con enfermedad autoinmune, trombocitopenia, úlceras cutáneas y vasculitis, pero no se consideran criterio diagnóstico (23).

Anticuerpos anti β 2-glicoproteína I.

Suelen detectarse junto a otros AFL, aunque pueden aparecer aislados en el 3-10 % de los SAF. Tienen buen valor predictivo, incluso mejor que los aCL, del riesgo de trombosis y patología obstétrica sobre todo a títulos altos (25,26). Todavía se está estandarizando la titulación de sus niveles y por ahora se recomienda considerar positivos los superiores al percentil 99 de los controles. En el laboratorio se detectan los anticuerpos IgG e IgM. Los IgA no tienen aún bien establecida su utilidad clínica, y por ahora no se aconseja su determinación (8).

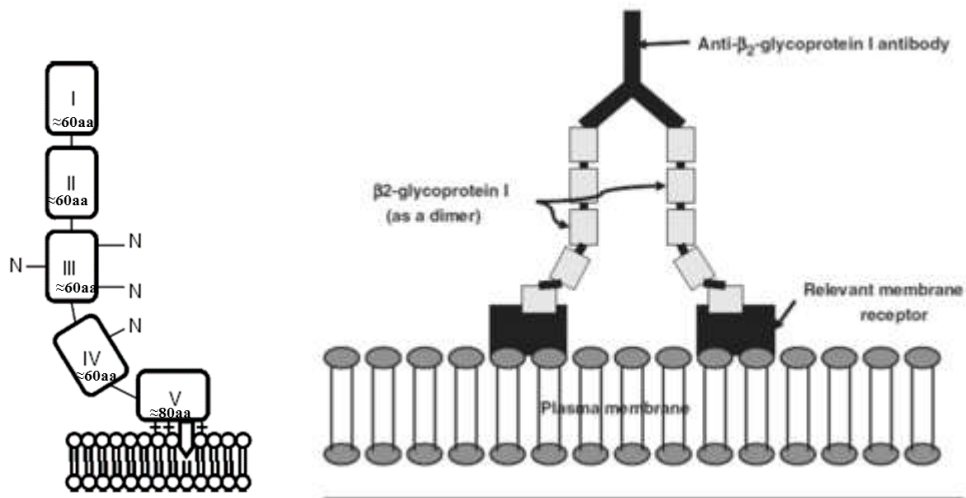
En pacientes con factor reumatoide positivo o crioglobulinas pueden existir falsos positivos, sobre todo para anticuerpos IgM. El significado de otros anticuerpos dirigidos contra proteínas diferentes de la B2-GP1 o antifosfolípidos diferentes de la cardiolipina no

Determinación de anticuerpos antifosfolípidos y su relación a trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípido. 2016

está claro, ni sus técnicas de detección en el laboratorio están bien estandarizadas por el momento. Se están investigando de forma especial anticuerpos contra protrombina, complejo protrombina-fosfatidilserina y antifosfatidil- etanolamina, pero aún no hay datos concluyentes respecto a su correlación con trombosis para recomendar su determinación (8,25).

La presencia o positividad de estos anticuerpos en un paciente con LES también traduce riesgo elevado de tener eventos tromboticos, en cuyo caso se debe considerar entidades asociadas con tratamiento específico (14).

Figura IV. Configuración molecular de los anticuerpos anti-beta2GPI.



ThromHaemot. 2006; 4: 295-306.

Recientemente se ha descrito que el perfil de positividad de los AFL es importante para definir el riesgo clínico de los pacientes. El concepto actual es que la triple positividad, confiere un mayor riesgo al desarrollo del primer evento de trombosis o a la recurrencia tromboembólica.

Cuadro V. SUBCLASIFICACIONES DE AFL.

CLASIFICACIÓN DE LOS aAFL:

- Sólidos (membrana), líquidos (solubles).

SUBCLASIFICACIÓN (riesgo de trombosis y re-trombosis):

- Triple positivo (AL, ACL, Anti β 2GPI): Incidencia acumulada: 45%.
- Doble positivo (Anti β 2GPI, AL): 41.95%., OR 4.1.
- Monopositivo:
 - AL, si asociado a trombosis y patología obstétrica.
 - Anti β 2GPI
 - ACL.

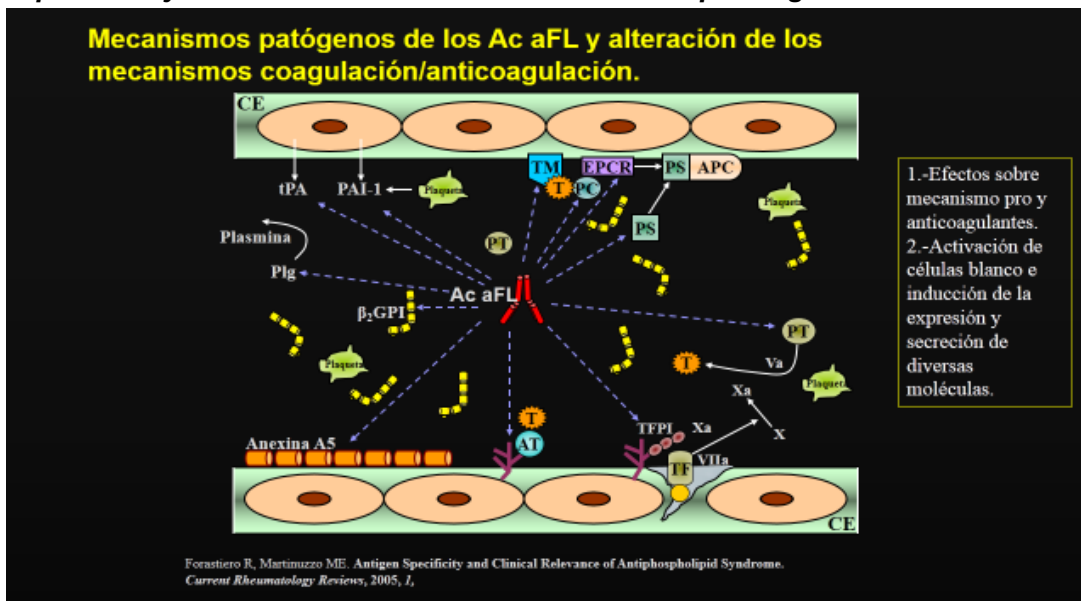
N Engl J Med 2013;368:1033-44.

MECANISMOS FISIOLOGIOPATOLÓGICOS DE LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS.

De acuerdo con el trabajo de Espinoza *et al* 2003, los posibles mecanismos patogénicos de los AFL se pueden agrupar de manera general en: 1) efecto sobre los mecanismos procoagulantes y anticoagulantes que se llevan a cabo en las membranas de algunas células y 2) activación de células blanco e inducción de la exposición y secreción de diversas moléculas (30,31).

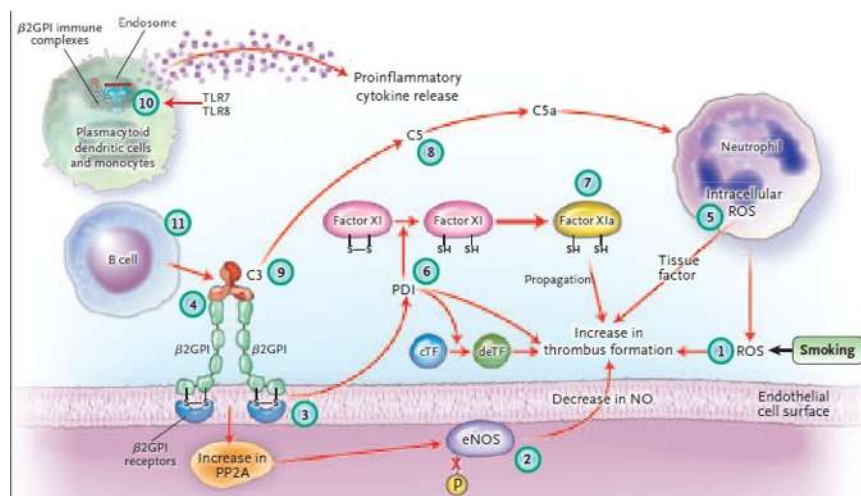
Otros mecanismos se han descrito recientemente, como: incremento en el estrés oxidativo, incremento en la activación y expresión del factor tisular, activación de los receptores por anticuerpos anti-beta2 GPI, disrupción de la anexina A5, activación de complemento C3 y C5 mediada por anticuerpo, incremento en la expresión de TLR7 (TollLike Receptor) y TLR8, activación del endotelio y sensibilización de agonistas de estos, entre otros en estudio (32).

Figura V. Mecanismos fisiopatológicos de los anticuerpos antifosfolípidos implicados y su interacción con otros elementos que originan trombosis.



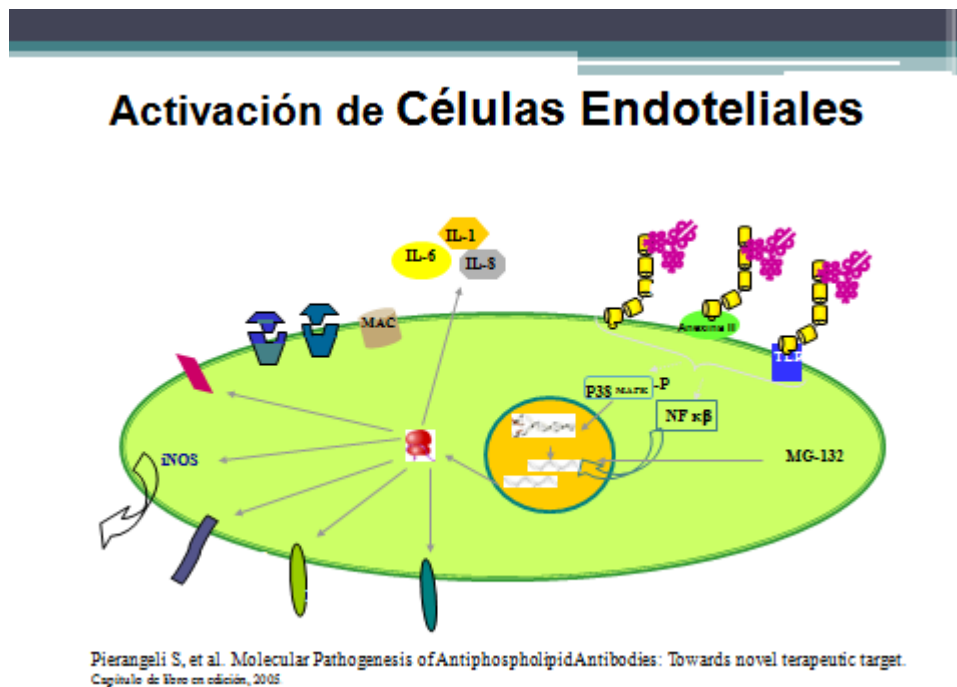
N Engl J Med 2013;368:1033-44.

Figura VI. Anticuerpos antifosfolípidos, múltiples interacciones y mecanismos que originan trombosis.



N Engl J Med 2013;368:1033-44.

Figura VII. Relación de los anticuerpos antifosfolípidos y las células endoteliales en la producción de trombosis.



N Engl J Med 2013;368:1033-44.

Recientemente se ha encontrado alteración de las células progenitoras endoteliales, se demuestra una reducción del número y funcionalidad de las mismas disminuyendo los efectos reparadores al endotelio y predisponiendo a la trombosis. No está claro el mecanismo ni la interacción con los anticuerpos antifosfolípidos (33-38).

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

A nivel mundial, las enfermedades autoinmunes son un problema de salud que impacta sobre pacientes jóvenes y todo lo que ello conlleva, con incidencia y prevalencia crecientes, con un mal pronóstico y un alto costo para las instituciones de salud, tal es el caso de LES y SAF.

En general, se ha descrito un incremento considerable de morbilidad cardiovascular por trombosis en pacientes con enfermedades autoinmunes, principalmente SAF y/o LES; esto, debido a la presencia de auto anticuerpos dirigidos contra proteínas de la coagulación. En los últimos años se ha observado que la triple positividad se relaciona a mayor riesgo de trombosis y por tanto los mecanismos antitrombóticos se encuentran alteradas en estos pacientes, posiblemente a la disminución en la capacidad reparadora del daño endotelial y mecanismo antiinflamatorios.

Estudios recientes demuestran un conjunto de mecanismos asociados al estado protrombótico e incremento al riesgo cardiovascular que se observa en SAF primario y secundario, donde existe una interacción con AFL (triple positividad) y trombosis. Por tal motivo para el desarrollo del presente protocolo nos hacemos la siguiente:

Pregunta de investigación:

¿La triple positividad de anticuerpos antifosfolípidos está relacionada con mayor riesgo de trombosis?

III. JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades reumáticas se presentan con relativa frecuencia en un grupo importante de la población, principalmente en mujeres jóvenes. Se ha observado un riesgo cardiovascular mayor en este tipo de pacientes, debido a mecanismos fisiopatológicos relacionados con autoinmunidad e inflamación (32). Una de las alteraciones frecuentemente encontrada son las relacionadas a la trombosis (41,42).

LES y SAF son enfermedades autoinmunes e inflamatorias y dicho mecanismo se ha relacionado con la aparición de hipercoagulabilidad, estasis, daño endotelial y por tanto incremento en el riesgo cardiovascular culminando en trombosis y otras manifestaciones importantes (1, 32, 41,42).

El impacto de SAF y/o LES sobre los pacientes está claro, ya que generalmente afecta a personas jóvenes, de género femenino, en edad reproductiva y productiva, mostrándose un incremento ponderal en la población general. Además, la complicaciones de estas enfermedades suelen ser severas dejando en la mayoría de los casos diferentes grados de discapacidad y altos costos a los sistemas de salud (43,44). Se ha descrito por tanto, un riesgo cardiovascular elevado en este grupo de pacientes, lo que nos lleva a la justificación de que los AFL y las manifestaciones tromboticas y no tromboticas podrían estar asociadas y que su determinación ayudará a identificar a pacientes con mayor riesgo de tener manifestaciones tromboticas y no tromboticas, optimizando el oportuno tratamiento. El método de clasificación y subclasificación (triple, doble y monopositivo) para la determinación de anticuerpos antifosfolípidos ha sido propuesto muy recientemente en estos pacientes. La correlación de las manifestaciones y los AFL incrementaría la detección de grupos de riesgo elevado de trombosis que ayudarán a la mejor toma de decisiones terapéuticas para la disminución subsecuente de secuelas, discapacidades y desenlaces fatales.

En México y Michoacán no se han llevado a cabo estudios en este aspecto y en el ámbito internacional los estudios son muy escasos, especialmente en pacientes con enfermedades autoinmunes (45-48).

IV. HIPÓTESIS

La triple positividad de anticuerpos antifosfolípido correlaciona positivamente con la presencia de trombosis en pacientes con SAF.

V. OBJETIVOS

Objetivo general. Describir la relación de los anticuerpos antifosfolípidos (triple positividad) y trombosis en paciente con Síndrome antifosfolípido.

Objetivos específicos:

- Integrar el grupo de estudio de pacientes con SAF y clasificarlos en SAF primario o secundario.
- Determinar la presencia de anticuerpos antifosfolípidos: AL (en plasma), ACL y anti β 2GP1 (en suero).
- Subclasificar a los pacientes en triple, doble o mono positivo según la presencia de los anticuerpos.
- Correlacionar pacientes triples, dobles o mono positivo con manifestaciones trombóticas y no trombóticas.

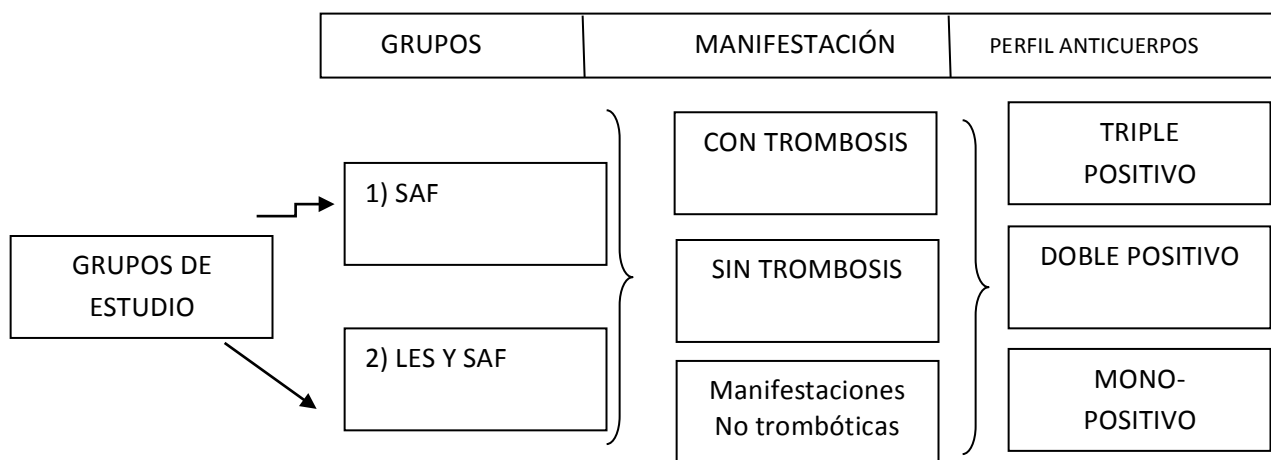
VI. MATERIAL Y MÉTODOS

➤ Tipo de estudio:

Estudio de cohorte prolectivo, transversal y analítico.

Para el estudio se formarán los siguientes grupos de pacientes:

FIGURA VIII. Formación de grupos.



Grupos de estudio, donde se correlacionará de cada grupo con manifestaciones trombóticas y no trombóticas, así como el perfil de anticuerpos en la subclasificación: triple positivo, doble positivo y monopositivo.

Sede del estudio

- HGR No. 1, IMSS de Charo Michoacán, ISSSTE HR Morelia, Michoacán.

Periodo de estudio

- Junio2015- Febrero 2016.

Determinación de anticuerpos antifosfolípidos y su relación a trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípido.

2016

Universo de estudio

- Pacientes SAF primario o secundario a LES de consulta externa del servicio de Reumatología HGR No1, IMSS de Charo, Michoacán. ISSSTE Morelia, Michoacán.

Unidad de análisis

- Pacientes con LES y/o SAF y anticuerpos antifosfolípidos.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años de edad.
- Género indistinto.
- Pacientes que acudan a consulta de reumatología en HGR No1, ISSSTE.
- Comorbilidades bajo control adecuado y que no se encuentren en estadios avanzados (como las mencionadas en los criterios de exclusión).
- Pacientes que acepten y firmen el consentimiento informado.
- Que cumplan con el criterio de clasificación según los criterios establecidos por ARC para LES y de Sidney 2006 para SAF.

Criterios de exclusión

- Enfermedades en estadios avanzados (insuficiencia renal crónica grado III, IV o V, insuficiencia cardiaca Clase funcional III o IV, insuficiencia hepática Child-pugh 2-3, cáncer con metástasis, entre otros).
- Pacientes con sépsis.
- Pacientes con anticoagulantes orales tipo cumarínicos.

Criterios de eliminación

Una vez seleccionados para el estudio:

- Expediente clínico incompleto.

Selección de pacientes.

De la lista nominal de pacientes de la consulta externa se registraron pacientes que cumplieron con criterios de inclusión para el estudio.

Selección de pacientes y tamaño de la muestra.

Se llevó a cabo un muestreo simple consecutivo.

Determinación de anticuerpos antifosfolípidos y su relación a trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípido.

2016

Se calculó tamaño de muestra de la siguiente manera:

Se utilizó la formula acorde a nuestro estudio con un nivel de confianza del 95%, un poder de la muestra del 80%, y una precisión del 0.05 (49):

$$n = \frac{2 (Z \text{ alfa} + Z \text{ beta})^2 \cdot p (1 - p)}{(p_0 - p)^2}$$

Se determinó el tamaño de la muestra en: **34**.

Variables incluidas en estudio

Variable dependiente: anticuerpos antifosfolípido: anti-beta 2 glicoproteína, AL, aCL.

Variables independientes: enfermedades autoinmunes LES y/o SAF.

Tipo de variables a utilizar:

Continuas, discretas y nominales

Demográficas: Edad, Género, Tabaquismo, Alcoholismo, Comorbilidades.

Analítica: Biometría hemática completa, PFH, QS, EGO, VSG, PCR, FR, ANA.

Anticuerpos antifosfolípidos: anti β 2 glicoproteína, AL y aCL.

Escala de actividad: SLEDAI para LES.

Determinación de anticuerpos antifosfolípidos y su relación a trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípido.

2016

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

CUADRO VI. PROCESO OPERACIONAL DE VARIABLES.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medida
VSG (velocidad de sedimentación globular).	Reactante de fase aguda relacionado a actividad	Se consideran altas o positivas cuando el resultado sea mayor a la mitad de la edad del paciente.	Cuantitativa	g/seg
PCR (proteína C reactiva)	Reactante de fase aguda relacionado a actividad	De acuerdo a los estándares del laboratorio del hospital se consideraran positivos cuando estén por arriba de 5	Cuantitativa	g/L
Fracción complemento C3	Proteínas del sistema del complemento relacionadas a actividad	Un nivel bajo se correlaciona a actividad de LES y SAF, acorde a laboratorio del hospital es bajo cuando es menor a 20	Cuantitativa	Mg/dL
Fracción complemento C4	Proteínas del sistema del complemento relacionadas a actividad	Un nivel bajo se correlaciona a actividad de LES y SAF, acorde a laboratorio del hospital es bajo cuando es menor a 80	Cuantitativa	Mg/dL
Anticuerpos anticoagulante lúpico	Inmunoglobulinas relacionadas a trombosis	Se considerará positivo cuando el índice del test 1 y test 2 sea mayor a 1.2	Cuantitativa	Positivo o negativo
Anticuerpos anticardiolipina	Inmunoglobulinas IgG, IgM relacionadas a trombosis dirigidos contra	Se considera positivo o alto cuando sea mayor a ≥ 40 GPL o percentil 99	Cuantitativa	≥ 40 GPL o percentil 99

Determinación de anticuerpos antifosfolípidos y su relación a trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípido.

2016

	fosfolípido cardiolípidina			
Anticuerpos anti beta2 GP 1	Inmunoglobulinas IgG, IgM relacionadas a trombosis dirigidos contra cofactor b2GPI	A aquellas concentraciones por percentil 99	Cuantitativa	≥ percentil 99
SAF (Síndrome Antifosfolípido)	Enfermedad autoinmune	Acorde a los criterios de clasificación de Sídney 2006 1 criterio clínico y uno inmunológico	Cualitativa	Criterios de Sídney
LES (Lupus Eritematoso Sistémico)	Enfermedad autoinmune	Acorde a los criterios de ACR para LES 4 criterios de 11	Cualitativa	Criterios ACR

DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO

Procedimientos

De la lista nominal de pacientes que acuden a la consulta externa de Reumatología se seleccionaron aquellos que cumplieron los criterios de inclusión.

Una vez obtenido el consentimiento verbal y escrito para participar en la presente investigación se realizó una historia clínica y un examen físico detallado por el investigador principal, buscando específicamente manifestaciones que pudieran tener relación directa con los anticuerpos. En todos los pacientes se obtuvo una muestra de sangre para la determinación de glucosa, creatinina sérica, mediante el método de química seca, y un examen general de orina, pruebas de función hepática los cuales se analizaron en el laboratorio clínico del HGR No1 e ISSSTE de acuerdo a los estándares de calidad regidos para los laboratorios de exámenes clínicos. Para cada caso en particular anticuerpos antifosfolípido y cofactores subclase antib β 2 glicoproteína y antitrombina, ANA, mediante ELISA. Para la determinación de los anticuerpos se siguieron las guías y recomendaciones de la ISTH. Para AL se utilizó (T1604) TriniClot Lupus screen 10x20 test (reactivo screening tiempo de veneno de Vívora Russell's diuido) y (T11605) TriniClot Lupus Confirm 10x1 (reactivo confirmatorio del Test de Veneno de

Determinación de anticuerpos antifosfolípidos y su relación a trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípido.

2016

Vívora Russell's diluido). Para anticardiolipina se utilizó el AphL-ELISA KIT (LAPL-K-HRP-00GM) Louisville APL Diagnostics, Inc. Para antibeta2GPI se utilizó QANTA LITE beta-2GP1 IgG, IgM.

El tratamiento farmacológico no estuvo controlado por el investigador principal, puesto que el médico tratante decidió que tratamiento utilizaron los pacientes. Se realizó además una hoja principal de recolección de datos, así como la aplicación de las distintas escalas de valoración de actividad, etc. Se correlacionaron las manifestaciones tromboticas y no tromboticas con la positividad o negatividad de cada uno de los anticuerpos tomados mediante ELISA de manera simultánea y principalmente cofactor anti- β 2GPI y antitrombina. Finalmente se recolectaron todos los datos y se realizó análisis estadístico mediante el paquete estadístico SPSS para Windows, versión 22.0, además de la utilización de los distintos programas de Microsoft Windows para finalmente obtener los resultados, discusión y conclusiones pertinentes.

Análisis estadístico

Los resultados se reportarán en medias \pm desviación estándar para las variables continuas, mientras que las variables categóricas se reportaron en porcentajes. Se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para analizar la distribución normal de los datos. Las diferencias en las medias de las variables continuas se analizaron mediante la prueba de *t Student* para muestras independientes y las diferencias en las variables categóricas con la prueba de χ^2 . Se realizó un análisis univariante y multivariante para estimar la influencia de cada una de las variables y una prueba de regresión logística múltiple para estimar asociación. Todos los cálculos se realizaron con el paquete estadístico SPSS. v.18 para Windows. Se consideró como significativo a un valor de $p < 0.05$.

Determinación de anticuerpos antifosfolípidos y su relación a trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípido.

2016

CUADRO VII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	MÉTODO ESTADÍSTICO DE ANÁLISIS
Edad	Cuantitativa discreta	Estadística descriptiva: frecuencias, medidas de tendencia central y dispersión. Muestras independientes: Chi-cuadrada.
Género	Cualitativa nominal	Estadística descriptiva: frecuencias, medidas de tendencia central y dispersión. Paramétrica, muestras independientes: T-Student para muestras independientes.
IMC (peso y talla)	Cuantitativa continua	Estadística descriptiva: frecuencias, medidas de tendencia central y dispersión. Paramétrica de escala para muestras relacionadas: T-Student. Paramétrica de escala (peso) para muestras independientes: T-Student. Correlación IMC y RCV no paramétrica Spearman.
Laboratorio: BH, QS, PFH, EGO, VSG, PCR, VCM, C3 y C4.	Cuantitativas continuas	Estadística descriptiva: frecuencias, medidas de tendencia central y dispersión. Paramétrica de escala para muestras relacionadas: T-Student. Independientes (SLEDAI): U de Mann-Whitney. Paramétrica de escala (peso) para muestras independientes: T-Student.

Determinación de anticuerpos antifosfolípidos y su relación a trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípido.

2016

		Correlación IMC y RCV no paramétrica Spearman.
RCV% Framinham	Cuantitativas ordinales	Estadística descriptiva. Muestras independientes: Chi-cuadrada. Correlación con IMC de escala paramétrica: Pearson.
AFL	Cuantitativas continuas	Estadística descriptiva: frecuencias, medidas de tendencia central y dispersión. Correlación con trombosis, paramétrico de escala Pearson (AL). Correlación con trombosis, no paramétrico ordinal (Antibeta2GPI y aCL) Spearman. Valoración del riesgo de trombosis con RR, regresión logística lineal y multiple.
Trombosis	Cuantitativa discreta	Estadística descriptiva: frecuencias, medidas de tendencia central y dispersión. Correlación con trombosis, paramétrico de escala Pearson (AL). Correlación con trombosis, no paramétrico ordinal (Antibeta2GPI y aCL) Spearman. Valoración del riesgo de trombosis con RR, regresión logística lineal y multiple.

ASPECTOS ÉTICOS

Se reservó el anonimato para todos los pacientes participantes en cuanto a su nombre y condiciones particulares, los datos personales de todos los individuos se manejó con confidencialidad de acuerdo a las exigencias internacionales como el Código de Nuremberg (50) y normativas Nacionales y éticas que se establecen en investigación para la salud en su Título quinto, Capítulo único del artículo 100 de la Ley General de Salud (51). Este estudio se realizará de acuerdo con la guía tripartita con los lineamientos para las Buenas Prácticas Clínicas según lo definió la Conferencia Internacional de Armonización y con base en los principios éticos subyacentes en las disposiciones contenidas en materia de Investigación para la Salud (52). Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud y de acuerdo con los principios Éticos establecidos en la Declaración de Helsinki (según se revisó por la 59ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial en Seúl, Corea, octubre 2008 (53).

Los investigadores responsables proporcionarán a las autoridades correspondientes de las Instituciones, los reportes de resultados, avances, actualizaciones y otra información, de acuerdo a los requerimientos regulatorios o procedimientos de la misma. Se entregará carta de consentimiento informado del paciente para participación en estudios de investigación clínica de acuerdo al formato propuesto por la CIS (Clave 2810-009-014) sin omitir información relevante del estudio. En el documento se especifican los beneficios que recibirá el paciente.

Por tanto la siguiente investigación se plantea como de Mínimo Riesgo. Se mantendrá discreción y privacidad de los resultados y pacientes.

ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

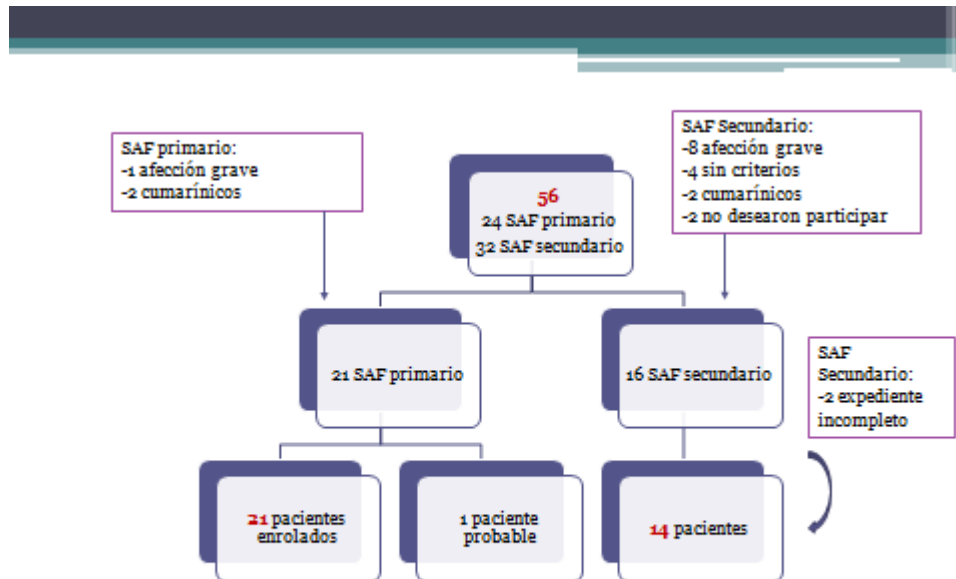
La sangre se coleccionará en tubos cerrados, específicos para ese procedimiento. La punción la realizará personal entrenado en el procedimiento, la toma de muestra se realizó en el Laboratorio de Análisis Clínicos del HGR No 1 del IMSS de Morelia, Michoacán e ISSSTE. Los desechos de suero o plasma serán inactivados primariamente en una solución de hipoclorito por 30 minutos y posteriormente por calor y presión. Su manejo se realizará de acuerdo a las normas oficiales mexicanas vigentes.

VII. RESULTADOS.

La selección de los paciente se llevó a cabo acorde a los criterios de inclusión y exclusión, inicialmente se evaluaron 56 pacientes, de los cuales nos quedamos con una muestra de 35 pacientes.

El total de la muestra de pacientes fue de 35 pacientes, 21 con SAF primario y 14 con SAF secundario a LES.

FIGURA IX. PROCESO DE SELECCIÓN DE PACIENTES.



Características sociodemográficas, bioquímicas y riesgo cardiovascular.

Los pacientes con SAF primario fueron 80.57% del género femenino, con una edad media 41.09 ± 12.5 , tiempo de evolución promedio de 12 años. Los pacientes con SAF secundario fueron 92.9% del género femenino, con una edad media de 41.21 ± 14.5 .

FIGURA X. FRECUENCIA DE GÉNERO EN EL GRUPO DE ESTUDIO DE SAF SECUNDARIO.

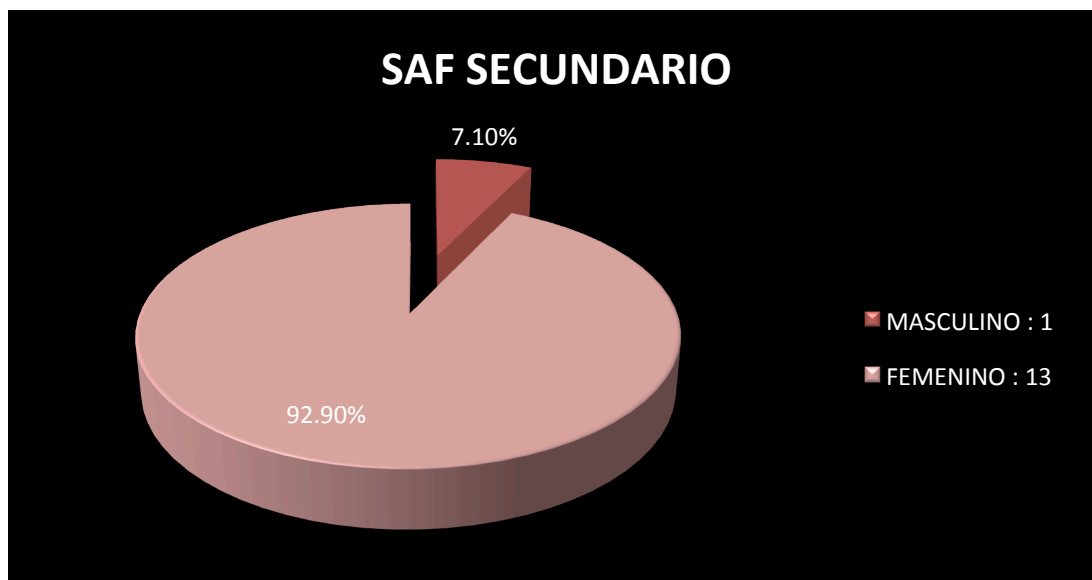
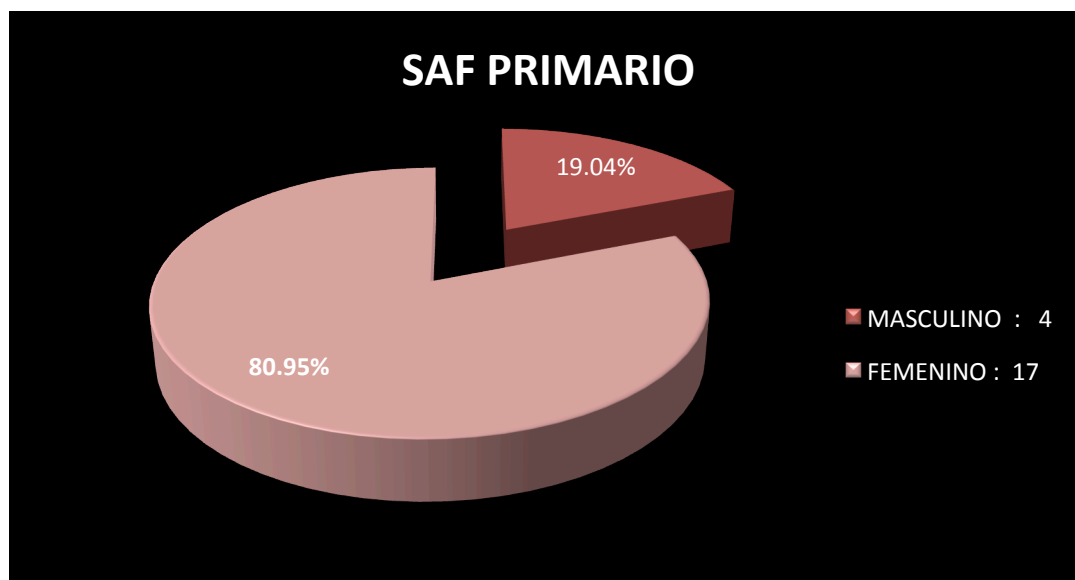


FIG. XI. FRECUENCIA DE GÉNERO EN GRUPO DE ESTUDIO DE SAF PRIMARIO.



Determinación de anticuerpos antifosfolípidos y su relación a trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípido.

2016

El tiempo de evolución no fue significativamente diferente, ya que existen pacientes de reciente diagnóstico y mayor tiempo de evolución, sin embargo en el SAF el tiempo de evolución no correlaciona con la mayor o menor actividad de la enfermedad o la presencia o ausencia de trombosis.

FIGURA. XII. TIEMPO DE EVOLUCIÓN CON LA ENFERMEDAD EN LA MUESTRA.

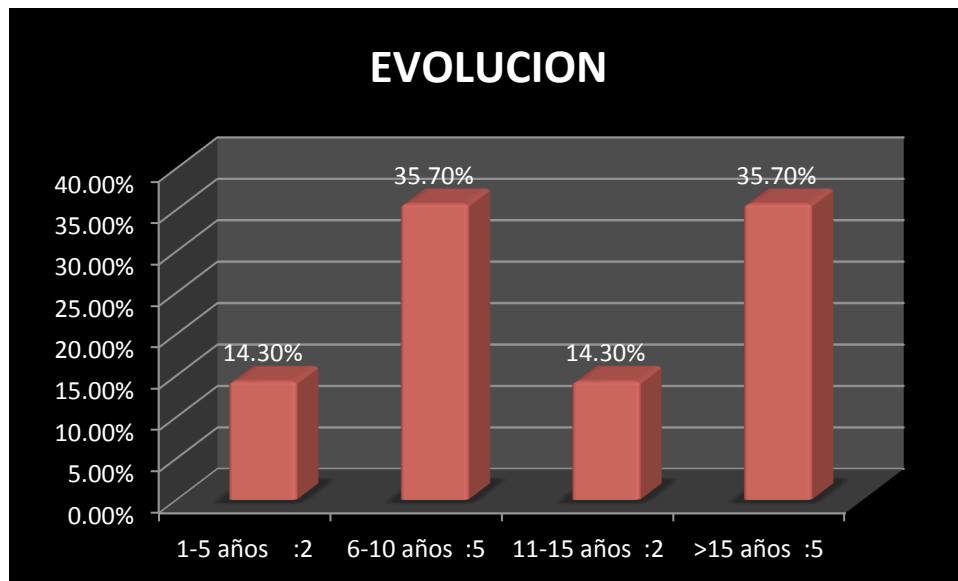
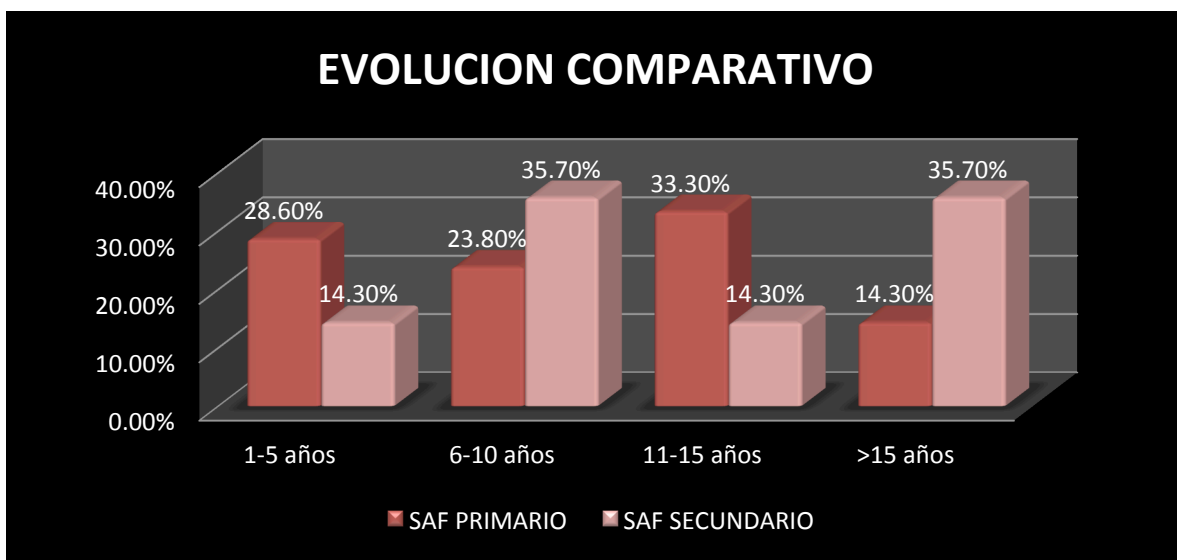


FIGURA. XIII. TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE SAF PRIMARIO Y SECUNDARIO.



Determinación de anticuerpos antifosfolípidos y su relación a trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípido.

2016

Se realizó comparación de medias para determinar la homogeneidad de los dos grupos comparativos, sin encontrar diferencias significativas, por lo que los grupos fueron muy similares.

CUADRO VIII. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, BIOQUÍMICAS Y ESCALA DE RIESGO CV FRAMINGHAM EN AMBOS GRUPOS Y SU COMPARACIÓN.

VARIABLE	SAF PRIMARIO n=21 (100%)	SAF SECUNDARIO n=14 (100%)	VALOR DE p
EDAD	41.09 ±12.5	41.21±14.5	0.305
GENERO			
Femenino	17 (80.95%)	13 (92.9%)	0.455
Masculino	4 (19.04%)	1 (7.1%)	0.655
IMC	22 ±11.5	23 ±9.02	0.458
BIOQUIMICOS			
HEMOGLOBINA	12 ±1.08	11 ±2.1	0.062
LEUCOCITOS	8.5 ±2.8	6.4 ±3.1	0.431
PLAQUETAS	141 ±10.1	138 ±12.8	0.328
VPM	11.54 ± 0.16	10.59 ± 0.22	0.156
COLESTEROL	198 ±32.1	196 ±32.1	0.637
TRIGLICERIDOS	196 ±36	199 ±21	0.582
VSG	22.13±4.2	25.53±6.2	0.255
PCR	3.13±1.3	8.15±4.5	0.157
C3	26.11±4.2	18.12±3.1	0.112
C4	104.12±4.2	98.10±3.6	0.231
FRAMINGHAM	4.5%	4.98%	0.351

Promedios, DE, valor de p significativo menor a 0.05.

Aunque los reactantes de fase aguda y factores de complemento fueron discretamente mayores y menores respectivamente en el SAF secundario, no hubo diferencias en ambos grupos; esto es debido muy probablemente a que los pacientes con LES y SAF tienen además alguna manifestación inflamatoria.

Se calculó el riesgo cardiovascular a 10 años mediante la escala de Framingham sin encontrar diferencias significativa en ambos grupos, debido probablemente a que son pacientes que se encuentran en etapa de la vida adulto joven sin otras comorbilidades

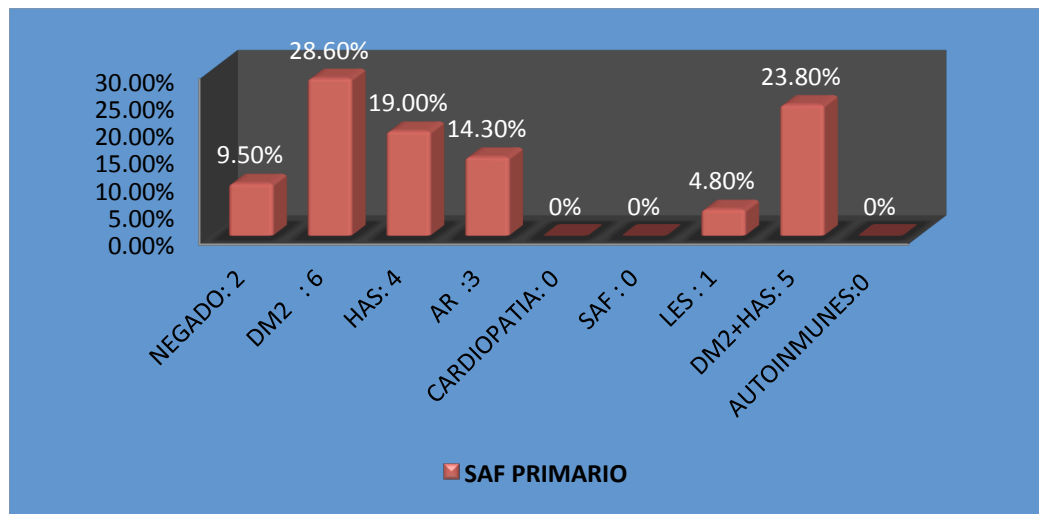
Determinación de anticuerpos antifosfolípidos y su relación a trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípido. 2016

significativas; por lo que el único riesgo de trombosis o eventos cardiovasculares es la propia enfermedad.

El Volumen Plaquetario Medio se observó incrementado en estos grupos de pacientes, aunque no de manera significativa: SAF primario (11.54 ± 0.16) y para SAF secundario (10.59 ± 0.22); sin embargo no hubo relación con el riesgo cardiovascular evaluado por Framingham o de trombosis.

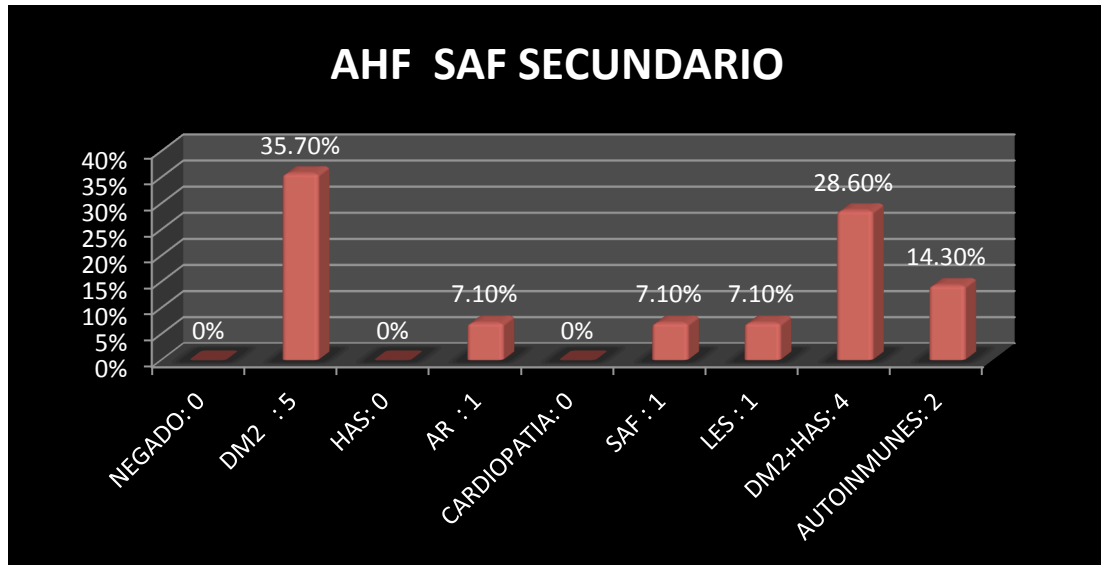
Los pacientes con SAF primario y secundario tuvieron antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes en 14.3% y 21.4% respectivamente, lo que demuestra que esta enfermedad tiene un componente genético.

FIGURA XIV. FRECUENCIAS DE ANTECEDENTES FAMILIARES EN SAF PRIMARIO.



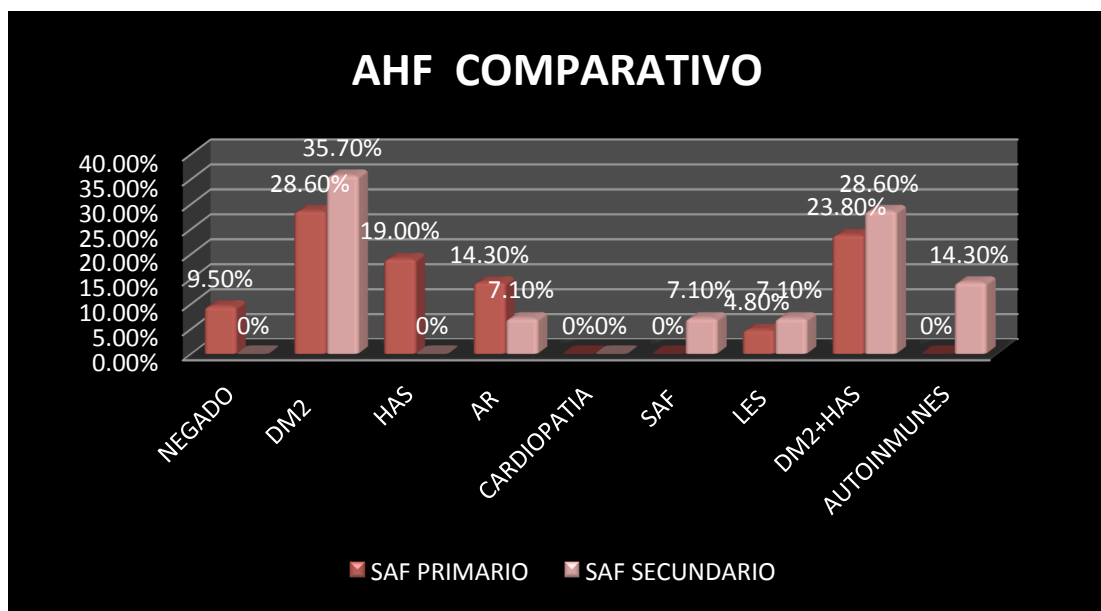
En el SAF primario a pesar de que no se observó ningún familiar con SAF previamente, si se registraron casos con antecedente de AR.

FIGURA XV. FRECUENCIAS DE ANTECEDENTES FAMILIARES EN SAF SECUNDARIO.



En el caso de SAF secundario hubo antecedentes familiares de SAF y LES.

FIGURA XVI. FRECUENCIA DE ANTECEDENTES FAMILIARES EN SAF PRIMARIO Y SECUNDARIO.



Determinación de anticuerpos antifosfolípidos y su relación a trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípido.

2016

Manifestaciones clínicas no trombóticas.

Las manifestaciones clínicas estadísticamente significativas fueron livedo reticularis ($p=0.05$) y úlceras en piernas ($p=0.05$) en SAF primario y, artritis ($p=0.05$) y nefropatía ($p=0.001$) en SAF secundario.

CUADRO IX. COMPARACIÓN DE MANIFESTACIONES NO TROMBÓTICAS EN SAF PRIMARIO Y SECUNDARIO.

MANIFESTACION	SAF PRIMARIO n=21 (100%)	SAF SECUNDARIO n=14 (100%)	VALOR DE p
TROMBOCITOPENIA	28.30%	18.30%	0.09
LIVIDO RETICULARIS	5.10%	0%	0.05
NEFROPATIA	0%	5.10%	0.05
ANORMALIDADES VALVULAS CARD.	2.10%	0%	0.124
MIGRAÑA	25.60%	24%	0.437
HIPERTENSIÓN PULMONAR	1.10%	0%	0.65
ULCERAS EN PIERNAS	5.10%	0%	0.05
ARTRALGIAS/ARTRITIS	5.10%	42.50%	0.001

Porcentajes, nivel de significancia $p < 0.05$. Chi-cuadrada.

Manifestaciones trombóticas.

Con relación a la trombosis se observaron 16 casos (45.71%) del total de la muestra con trombosis, 12 de SAF primario y 4 de SAF secundario. Los pacientes con SAF primario tuvieron una mayor prevalencia (57.14%) en comparación a los de SAF secundario (28.6%).

FIGURA XVII. NÚMERO DE CASOS DE TROMBOSIS EN SAF PRIMARIO Y SECUNDARIO.

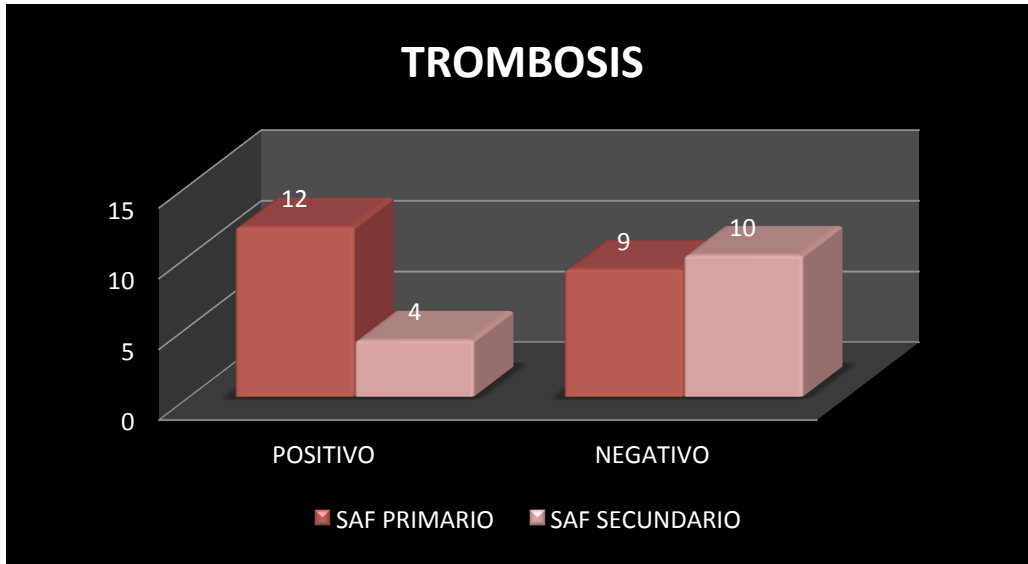
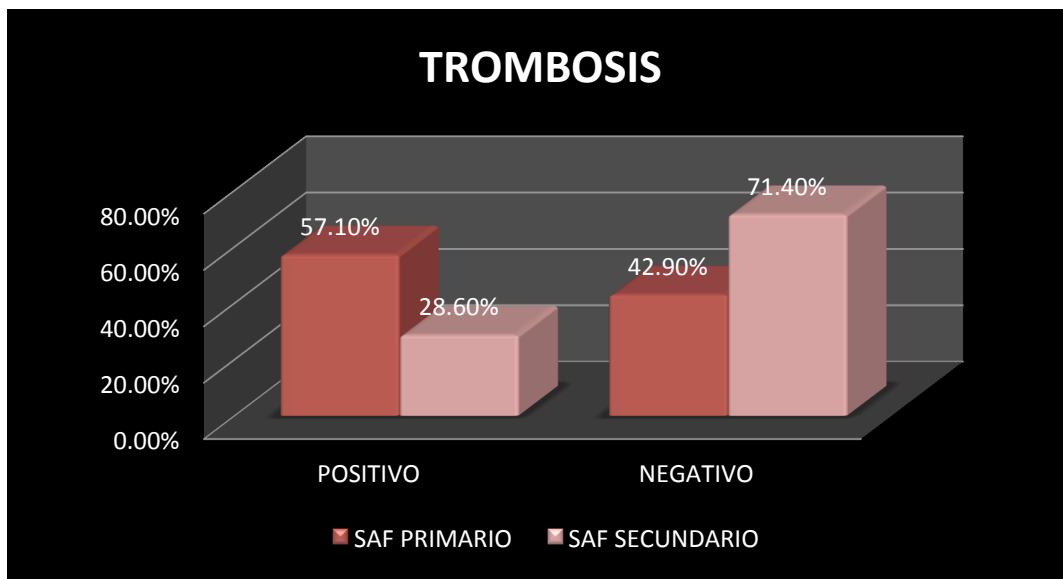


FIGURA XVIII. FRECUENCIA DE TROMBOSIS EN SAF PRIMARIO Y SECUNDARIO.



En el SAF primario hubo un caso con dos sitios de trombosis (TVP/TEP). En el SAF primario se observó un caso de tres sitio de trombosis sin embargo no cumplió

Determinación de anticuerpos antifosfolípidos y su relación a trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípido.

2016

criterios operacionales para SAF catastrófico a que las trombosis fueron en tiempos diferentes y no en sitios simultáneos.

CUADRO X. SITIO, TIPO Y NÚMERO DE TROMBOSIS EN PACIENTES CON SAF PRIMARIO Y SECUNDARIO.

Tipo trombosis	SAF primario	SAF secundario	Arterioso (A) o venoso (V)	TOTAL
TVP	5	1	V5 , A0	6(37.5%)
TEP	1	0	V0 , A1	1(6.2%)
EVC	2	3	V2 , A3	5(31.2%)
IAM	1	0	V0 , A1	1(6.2%)
Renal	1	0	V0 , A1	1(6.2%)
Cerebelosa	1	0	V0 , A1	1(6.2%)
TVP/TEP	1	0	V y A (1)	1(6.2%)
TOTAL	12	4	V7 , A8/A y V (1)	16 (100%)

TVP (Trombosis Venoso Profundo), TEP (Tromboembolia pulmonar), EVC (Enfermedad Vascular Cerebral), IAM (Infarto Agudo de Miocardio). Venoso (V), Arterial (A).

FIGURA XIX. NUMERO DE EVENTOS TROMBÓTICOS EN PACIENTES CON SAF.

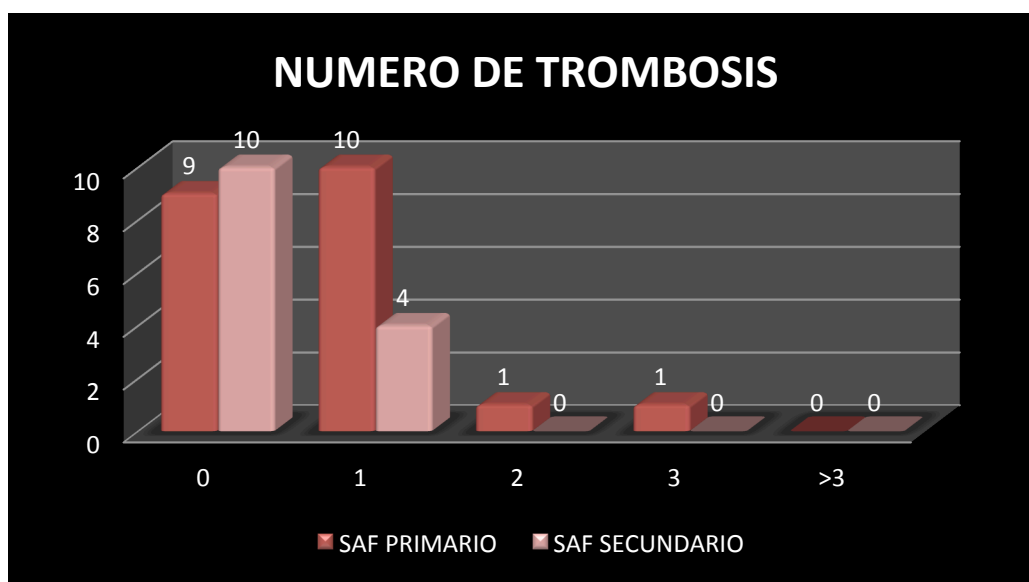


FIGURA XX. PORCENTAJE DE NÚMERO DE EVENTOS TROMBÓTICOS EN PACIENTES CON SAF.

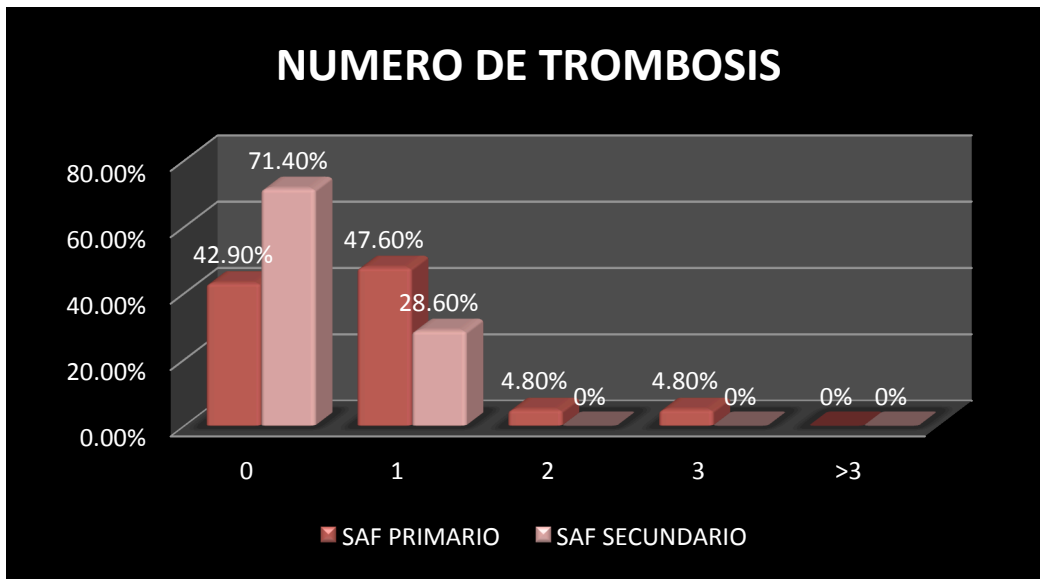


FIGURA XXI. TROMBOSIS ARTERIAL O VENOSA EN PACIENTES CON SAF.

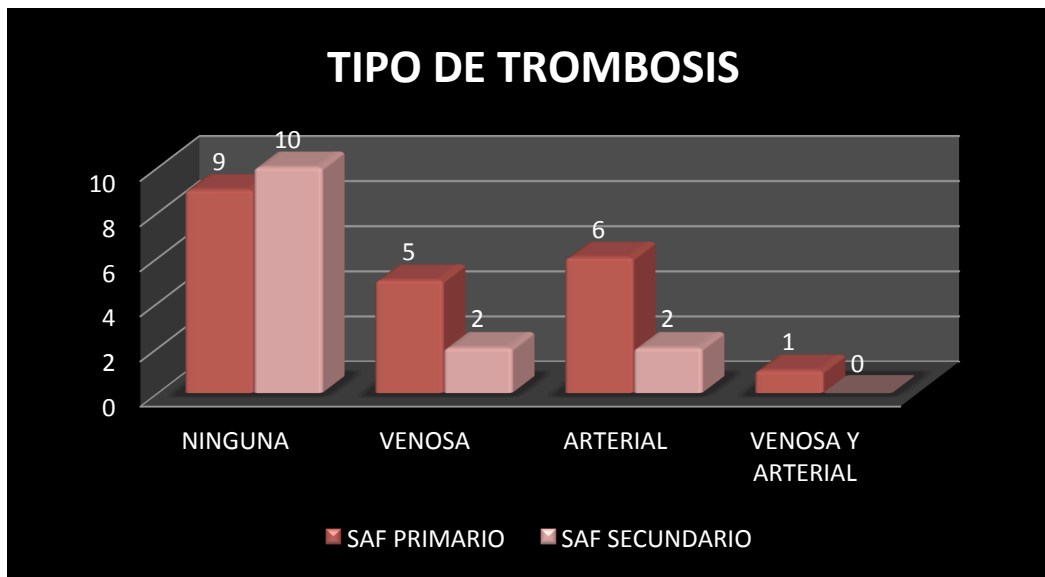
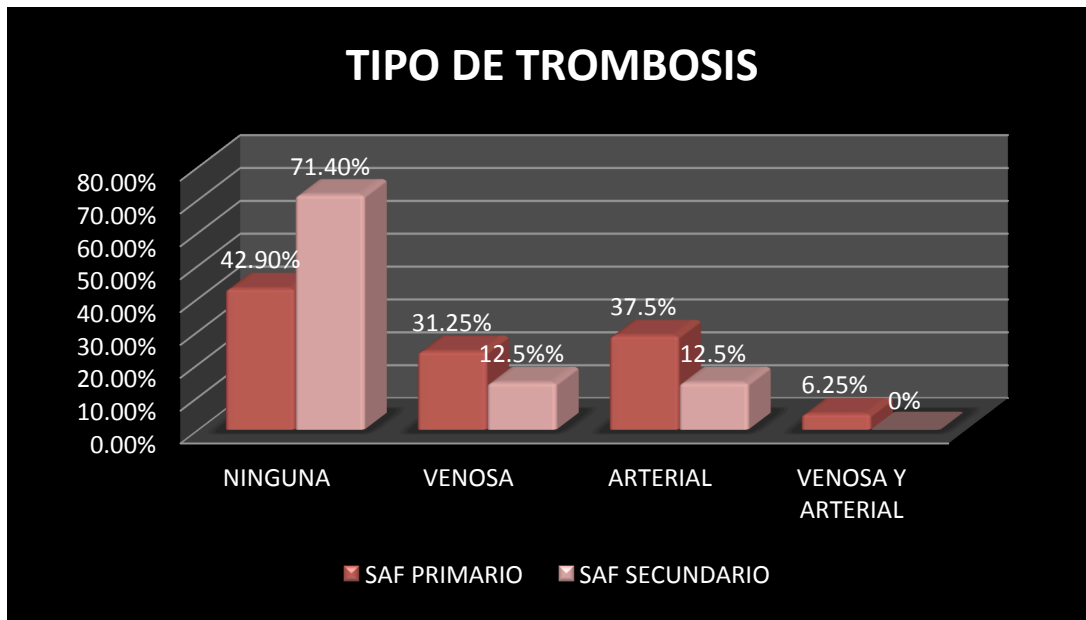


FIGURA XXII. PORCENTAJE DE EVENTOS TROMBOTICOS ARTERIALES Y VENOSOS EN PACIENTES CON SAF.



El principal sitio de trombosis en ambos grupos fue TVP con 6 (37.5%) y EVC 5 (31.2%).

FIGURA XXIII. NÚMERO DE CASOS EN LOS DIFERENTES SITIOS DE TROMBOSIS EN PACIENTES CON SAF.

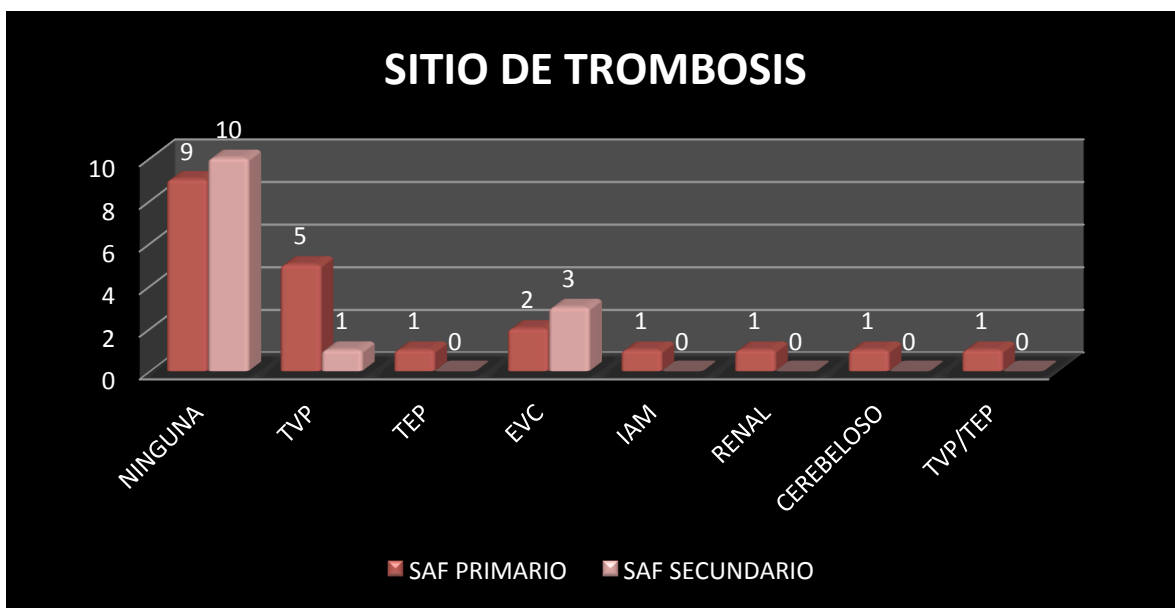
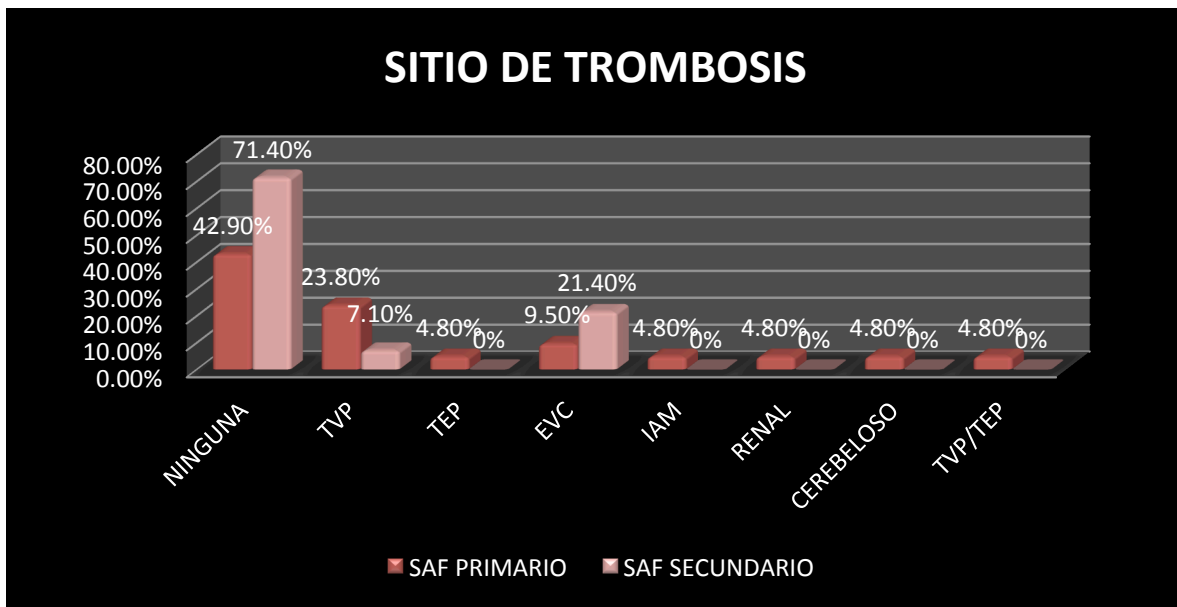


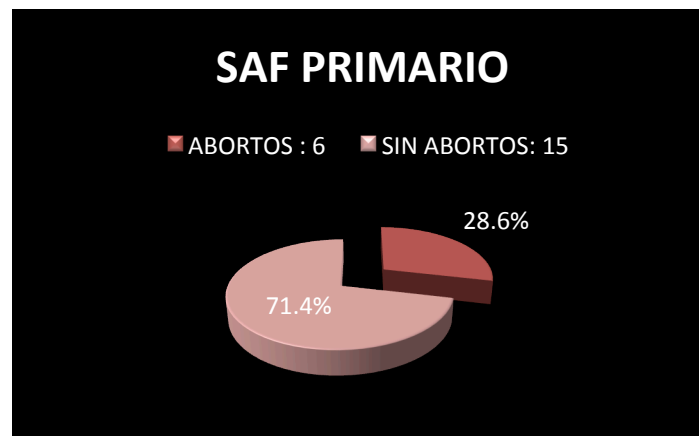
FIGURA XXIV. FRECUENCIA DE LOS DIFERENTES SITIOS DE TROMBOSIS EN PACIENTES CON SAF.



Manifestaciones obstétricas.

La manifestación obstétrica más frecuente es el aborto. En nuestro estudio encontramos 6 (28.6%) pacientes con abortos en SAF primario, de los cuales dos pacientes tuvieron más de tres abortos, todos después de la décima semana de gestación. 2 productos fueron prematuros y hubo un caso de preeclamsia y una con eclamsia. No se describieron abortos en pacientes con SAF secundario.

FIGURA XXV. CASOS Y FRECUENCIA DE ABORTOS EN PACIENTES CON SAF PRIMARIO.



CUADRO XI. PREVALENCIA DE ABORTOS Y COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS EN PACIENTES CON SAF SECUNDARIO.

<i>Aborto o complicación obstétrica</i>	<i>SAF Primario n=21</i>
Prevalencia de abortos	6 (28.6%)
Número de abortos	1 (16.66%) 2 (33.33%) 3 (50%)
Más de 10 SDG	6 (100%)
Prematuros	2 (33.33%)
Preclamsia	1 (16.66%)
Eclamsia	1 (16.66%)

Descripción de anticuerpos antifosfolípidos

Con respecto a los anticuerpos antifosfolípidos fueron más prevalentes en SAF primario: anticoagulante lúpico (61.9%), anticardiolipina (85.7%) y antibeta2GPI (38%); en SAF secundario, anticoagulante lúpico (42.9%), anticardiolipina (71.4%) y antibeta2GPI (0%).

FIG. XXVI. CASOS DE POSITIVIDAD PARA AFL EN PACIENTES CON SAF PRIMARIO.

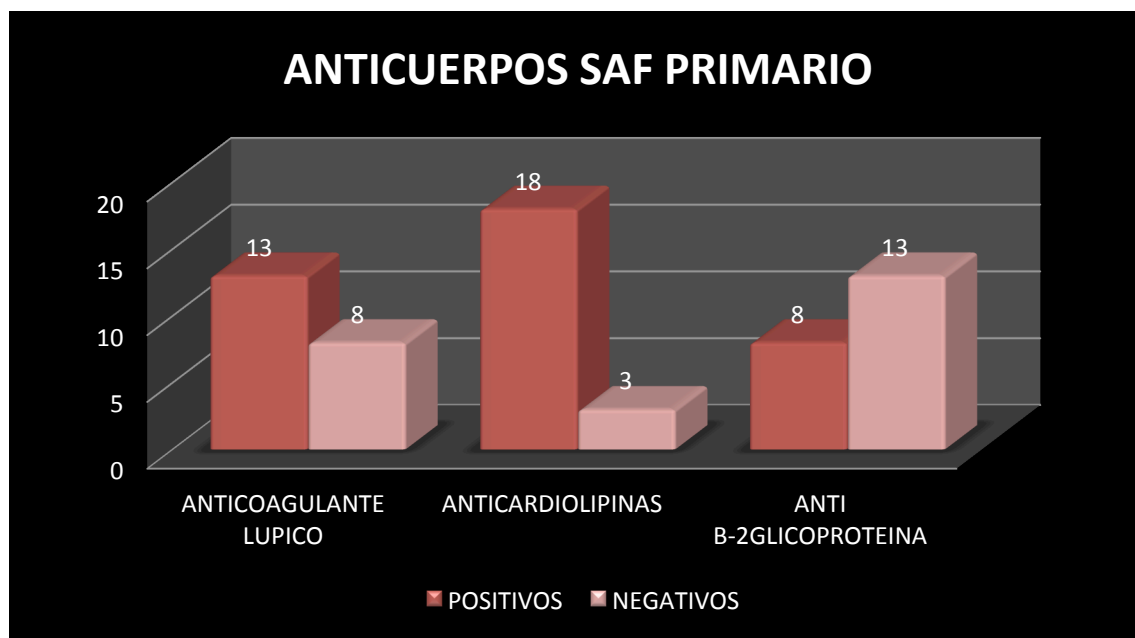


FIGURA XXVII. FRECUENCIA DE POSITIVIDAD PARA AFL EN PACIENTES CON SAF PRIMARIO.

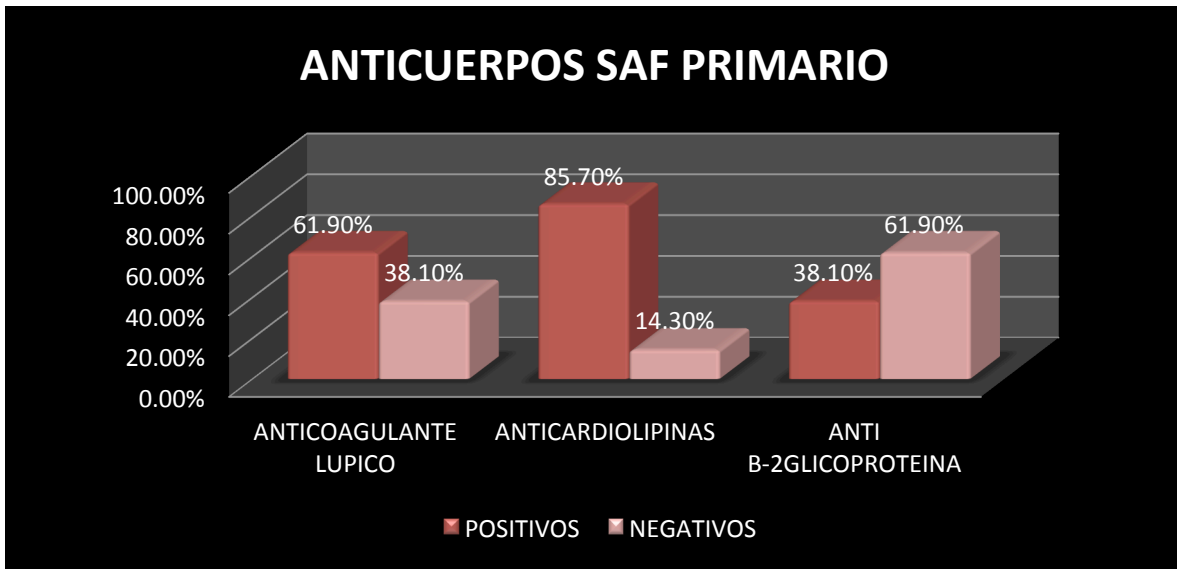


FIGURA XXVIII. NÚMERO DE CASOS CON POSITIVIDAD PARA AFL EN PACIENTES CON SAF SECUNDARIO.

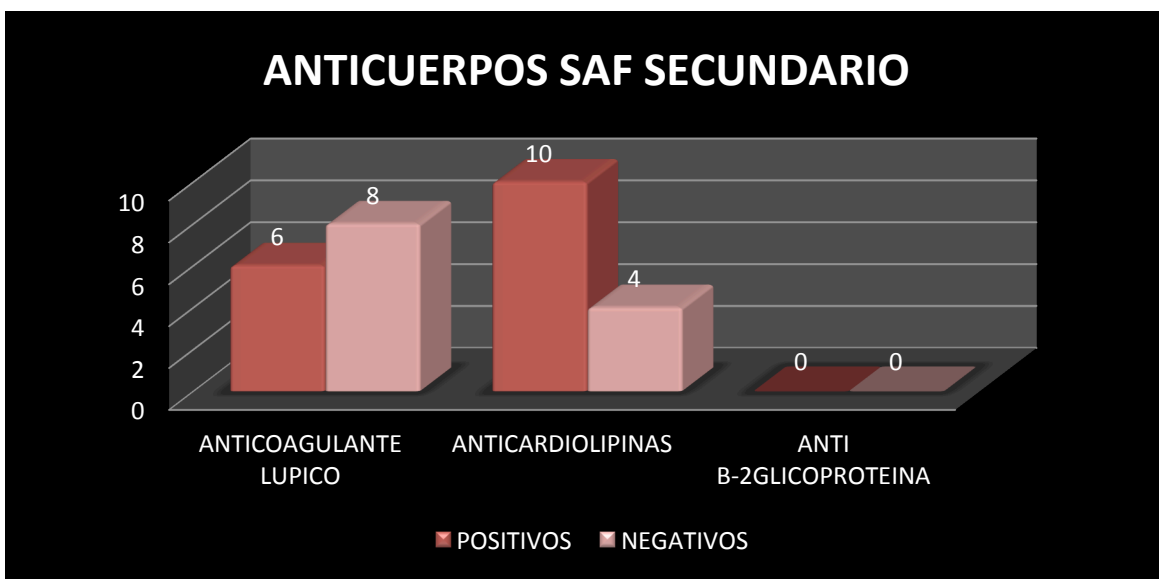


Fig. XXIX. Frecuencia de positividad para AFL en pacientes con SAF secundario.

FIGURA XXIX. FRECUENCIA DE POSITIVIDAD PARA AFL EN PACIENTES CON SAF SECUNDARIO.

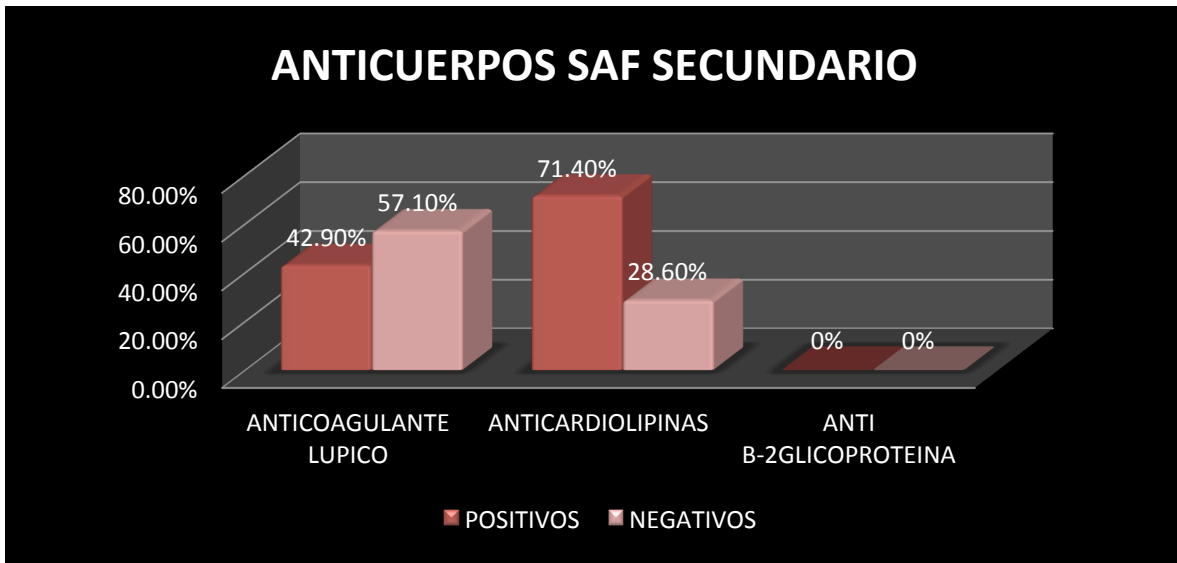
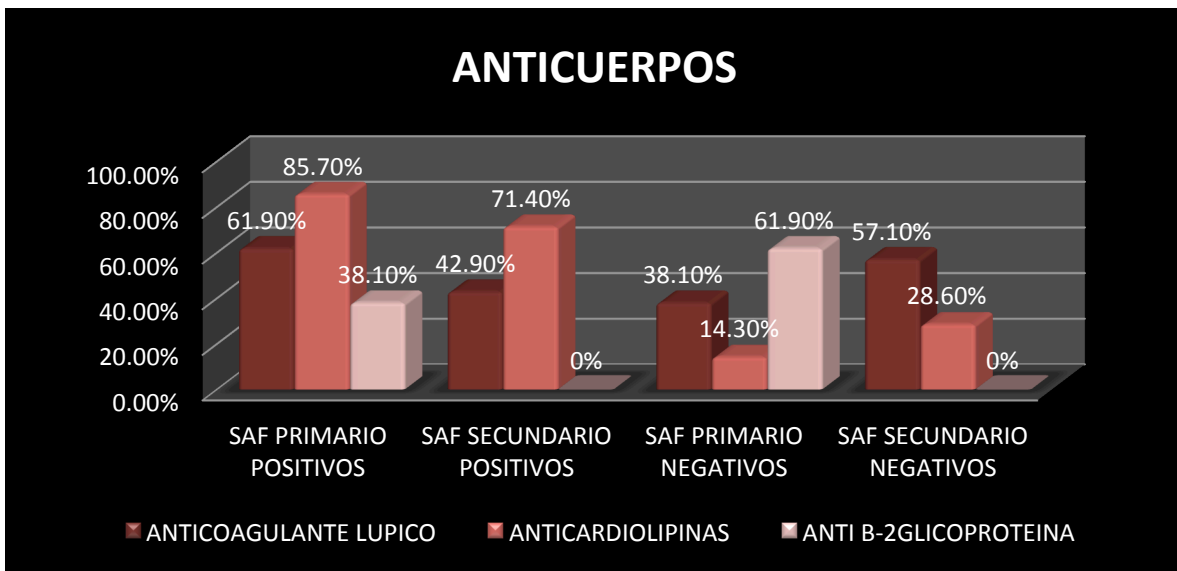


FIGURA XXX. FRECUENCIA DE POSITIVIDAD DE AFL EN PACIENTES CON SAF PRIMARIO Y SECUNDARIO.



Con relación a la subclasificación acorde al perfil o número de anticuerpos positivos se encontró para SAF primario: monopositividad en 9 (42.9%) casos, doble positividad en 6 (28.6%) y triple positividad en 6 (28.6%).

En el SAF secundario se encontró: monopositividad en 13 casos (92.9%), doble positividad 2 (14.3%) y triple positividad en ningún caso.

En SAF primario fue más frecuente la monopositividad (42.9%), al igual que en el secundario (92.9%).

FIGURA XXXI. CASOS CON TRIPLE, DOBLE Y MONOPOSITIVIDAD DE AFL EN PACIENTES CON SAF PRIMARIO.

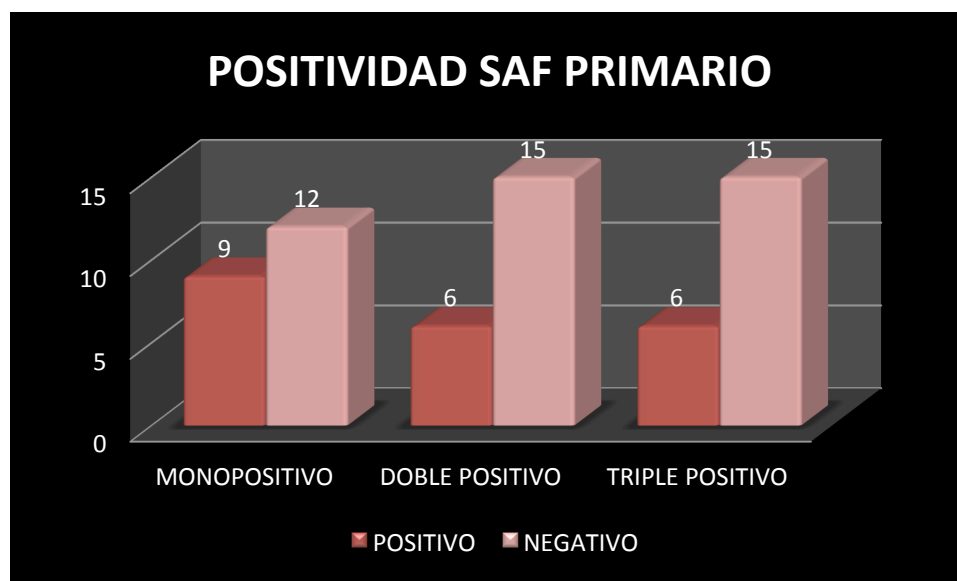


FIGURA XXXII. FRECUENCIA DE TRIPLE, DOBLE Y MONOPOSITIVIDAD DE AFL EN PACIENTES CON SAF PRIMARIO.

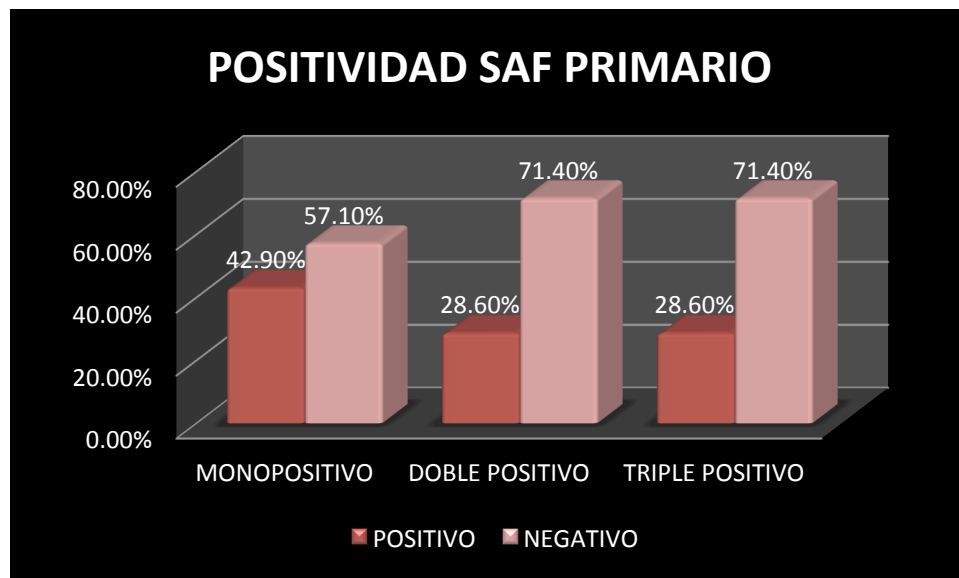


FIGURA XXXIII. NÚMERO DE CASOS DE POSITIVIDAD TRIPLE, DOBLE Y MONOPOSITIVIDAD EN PACIENTES CON SAF SECUNDARIO.

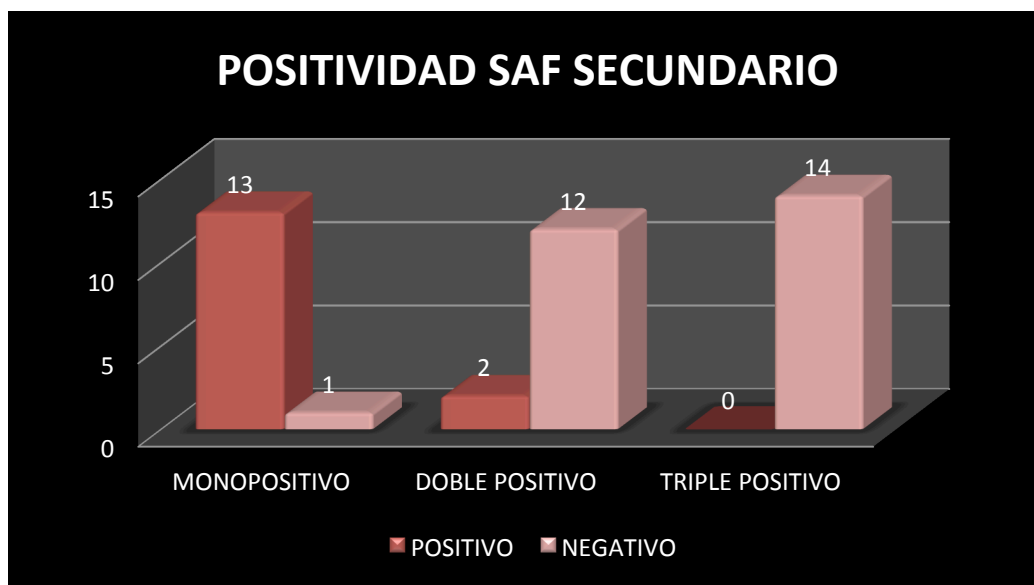


FIGURA XXXIV. FRECUENCIA DE TRIPLE, DOBLE Y MONOPOSITIVIDAD DE AFL EN PACIENTES CON SAF SECUNDARIO.

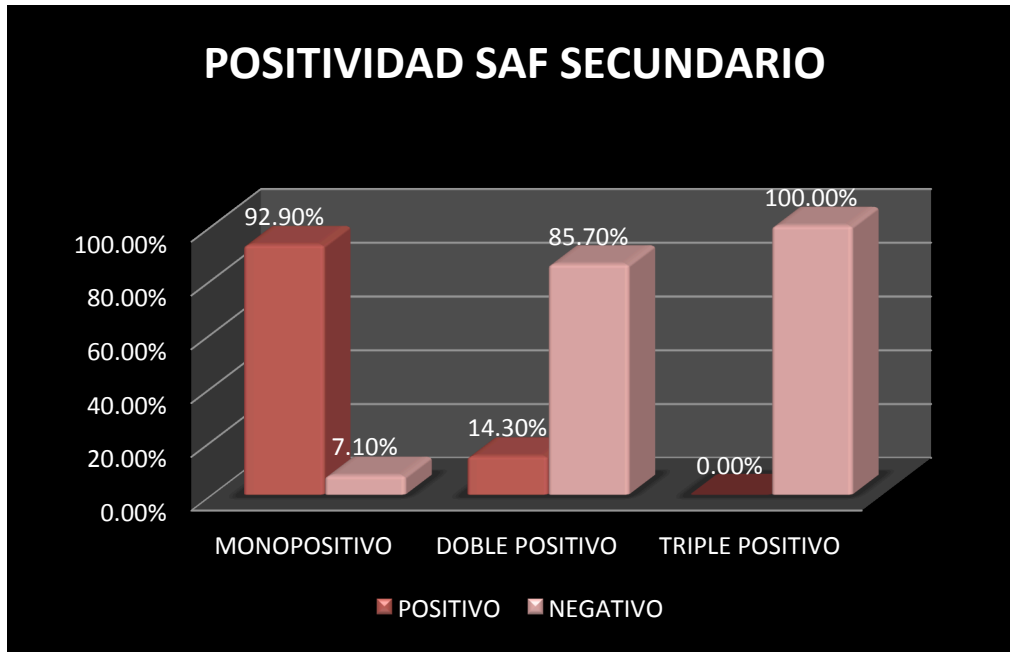
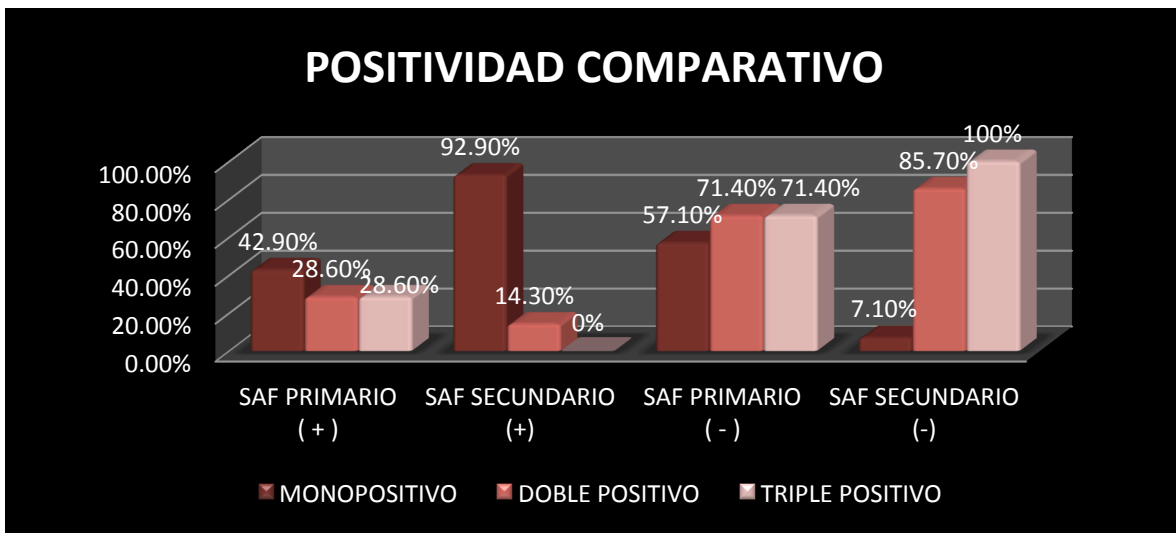


FIGURA XXXV. COMPARATIVA DE TRIPLE, DOBLE Y MONOPOSITIVIDAD DE AFL EN PACIENTES CON SAF PRIMARIO Y SECUNDARIO.



Determinación de anticuerpos antifosfolípidos y su relación a trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípido.

2016

Descripción de anticuerpos antifosfolípidos y su relación a manifestaciones trombóticas y no trombóticas.

Trombosis y anticuerpos.

Con base en estos resultados se calculó el riesgo relativo para cada uno de los anticuerpos y se observó un mayor riesgo de trombosis para el grupo triple positivo y la presencia de los anticuerpos anti β 2GPI.

CUADRO XII. ASOCIACIÓN DE TROMBOSIS A ANTICUERPOS Y SU RESPECTIVO RIESGO RELATIVO.

VARIABLE	TROMBOSIS		R.V.	Sig.	RR IC95%(LI, LS)
	SI	NO			
AL+			2.524	.112	1.853(.815, 4.214)
SI	11(31.4)	8(22.9)			
NO	5(14.3)	11(31.4)			
ACL+			3.848	.050	3.750(.591, 23.779)
SI	15(42.9)	13(37.1)			
NO	1(2.9)	6(17.1)			
Anti β 2GPI+			7.863	.005*	2.625(1.449, 4.756)
SI	7(20.0)	1(2.9)			
NO	9(25.7)	18(51.4)			

Chi-cuadrada para la comparación de variables, Pearson, regresión múltiple y univariable. Significancia con un valor de $p < 0.05$.

Determinación de anticuerpos antifosfolípidos y su relación a trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípido.

2016

CUADRO XIII. ASOCIACIÓN DE TROMBOSIS A ANTICUERPOS (SUBCLASIFICACIÓN) Y SU RESPECTIVO RIESGO RELATIVO.

VARIABLE	TROMBOSIS		R.V.	Sig.	RR IC95%(LI, LS)
	SI	NO			
MONO+			13.518	.06	.269(.120, .601)
SI	5(14.3)	17(48.6)			
NO	11(31.4)	2(5.7)			
DOBLE+			1.179	.278	1.534(.759, 3.100)
SI	5(14.3)	3(8.6)			
NO	11(31.4)	16(45.7)			
TRIPLE+			10.900	.001*	2.900(1.756, 4.789)
SI	6(17.1)	-			
NO	10(28.6)	19(54.3)			

Chi-cuadrada para la comparación de variables, Pearson, regresión múltiple y univariable. Significancia con un valor de $p < 0.05$.

Los anticuerpos antifosfolípidos se correlacionaron con cada uno de los anticuerpos y fueron comparados con pacientes con trombosis y sin trombosis, encontrando resultados significativos para todos los anticuerpos, principalmente del antibeta2GPI.

CUADRO XIV. SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS AFL PARA EL RIESGO DE TROMBOSIS EN PACIENTES CON TROMBOSIS Y SIN TROMBOSIS.

ANTICUERPO	SENSIBILIDAD %	ESPECIFICIDAD %	CON TROMBOSIS (RR) n=16	SIN TROMBOSIS (RR) n=19
AL	45.6	95.2	1.85 (.85,4.214)	0.4 (1.22-6.6)
Acl	15.2	98.4	3.75(0.59,23.77)	1.1 (2.60-14.4)
Ab2GP1	23.9	98.4	2.62 (1.4,4.75)	1.55(3.49-12.7)

Análisis logístico univariable y multivariable. RR estadísticamente significativo cuando el límite inferior del IC 95% fue $+1.0$. Un valor de $p = 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo como indicativo de factor de riesgo.

Determinación de anticuerpos antifosfolípidos y su relación a trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípido.

2016

Los resultados fueron similares cuando se analizaron los datos con la subclasificación de mono, doble o triple positivo.

CUADRO XV. SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS AFL PARA EL RIESGO DE TROMBOSIS EN PACIENTES CON TROMBOSIS Y SIN TROMBOSIS.

ANTICUERPO	SENSIBILIDAD %	ESPECIFICIDAD %	CON TROMBOSIS (RR) n=16	SIN TROMBOSIS (RR) n=19
Monopositivo	44.2	89.4	0.26 (.12,.6)	0.5 (1.1-3.22)
Doble positivo	68.3	97.9	1.53 (.759,3.10)	1.2 (1.99-19.34)
Triple positivo	72.5	98.6	2.9 (1.75,4.78)	1.14 (2.1-18.9)

Análisis logístico univariable y multivariable. RR estadísticamente significativo cuando el límite inferior del IC 95% fue +1.0. Un valor de $p=0.05$ fue considerado estadísticamente significativo como indicativo de factor de riesgo.

Anticuerpos y manifestaciones no trombóticas.

Las manifestaciones clínicas de SAF no trombóticas que se analizaron fueron principalmente livedo reticularis, úlceras en piernas, trombocitopenia, artralgias o artritis y nefropatía. Cuando se relacionó a los anticuerpos encontramos que en el grupo de SAF primario la anticardiolipina se relacionó con la presencia de livedo reticularis ($p=0.01$) y en el SAF secundario los anticuerpos AL y aCL a nefropatía ($p=0.01$).

Los abortos en SAF primario se relacionaron con la presencia de aCL ($p=0.03$).

CUADRO XVI. TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES EN EL MOMENTO DEL ESTUDIO.

MEDICAMENTO	SAF PRIMARIO n=21 (100%)	SAF SECUNDARIO n=14 (100%)
AINES	10(47.61)	12 (85.71)
Esteroides	2 (9.5)	10 (71.4)
Ácido micofenólico	3 (14.2)	11(78.57)
Azatioprina	2 (9.5)	9 (64.28)
Cloroquina/Hidroxiclороquina	8 (38.09)	10 (71.42)
Ácido acetilsalicílico	19 (90.47)	12 (85.71)
Rivaroxaván	4 (19.04)	1 (7.14)

El tratamiento no fue realizado por el investigador, quedó a cargo de médico tratante, y no existió ningún conflicto de interés.

Fueron cinco pacientes con rivaroxaván, inhibidor de factor X, y acorde a este grupo pequeño podemos decir que no se han presentado recurrencias de trombosis y que el tiempo medio de utilización con este medicamento es de 2 años \pm 1.5 meses.

RESUMEN DE RESULTADOS POR OBJETIVOS.

I.Objetivo general. Describir la relación los anticuerpos antifosfolípido (triple positividad) y trombosis en paciente con Síndrome antifosfolípido.

1. Se muestra una clara relación entre la triple positividad y trombosis: $p=0.001$, con un RR 2.9. Además la especificidad aumento de manera importante al estar positivos los tres anticuerpos (98%).

II.Objetivos específicos:

1. Integrar el grupo de estudio de pacientes con SAF y clasificarlos en SAF primario o secundario.
 - Se logró una muestra de 35 pacientes.
 - 21 pacientes con SAF primario y 14 con SAF secundario.
2. Determinar la presencia de anticuerpos antifosfolípidos: AL (en plasma), ACL y anti β 2GPI1 (en suero).
 - Fueron más prevalentes en SAF primario: anticoagulante lúpico (61.9%), anticardiolipina (85.7%) y antibeta2GPI (38%); en SAF secundario, anticoagulante lúpico (42.9%), anticardiolipina (71.4%) y antibeta2GPI (0%).
3. Subclasificar a los pacientes en triple, doble o mono positivo según la presencia de los anticuerpos.
 - SAF primario: monopositividad en 9 (42.9%) casos, doble positividad en 6 (28.6%) y triple positividad en 6 (28.6%). En el SAF secundario se encontró: monopositividad en 13 casos (92.9%), doble positividad 2 (14.3%) y triple positividad en ningún caso.

-
4. Correlacionar pacientes triples, dobles o mono positivo con manifestaciones trombóticas y no trombóticas.
- Mayor riesgo de trombosis para el grupo triple positivo y la presencia de los anticuerpos antibeta2GPI.
 - En el grupo de SAF primario la anticardiolipina se relacionó con la presencia de livedo reticularis ($p=0.01$) y en el SAF secundario los anticuerpos AL y aCL a nefropatía ($p=0.01$).
 - Los abortos en SAF primario se relacionaron con la presencia de aCL ($p=0.03$).

VIII. DISCUSIÓN

Nuestros resultados son similares a lo encontrado en los estudios realizados en un grupo de población latinoamericana descrito por Cerveira et al. El SAF y LES son enfermedades que predominan en el género femenino y las investigaciones hacen referencia a la influencia de hormonas femeninas principalmente ligadas a estrógenos, así como alteraciones ligadas al cromosoma X. Además es de mayor prevalencia en pacientes jóvenes en edad reproductiva y activa ((23, 43, 44).

Se ha propuesto un modelo de herencia autosómica dominante, en donde el sistema HLA sugiere asociación con los alelos DR7, DR4, DRw53, DQww7 y C4 nulo. Sin embargo se sabe también que el SAF es una enfermedad multifactorial, estando implicados factores ambientales, genéticos, etc. (23, 43, 44).

Un punto importante es la escala de Framingham para valorar el riesgo cardiovascular; esta escala se empezó a utilizar en pacientes con AR con un excelente desempeño en la medida del desenlace, y se observó que la propia enfermedad incrementa el riesgo cardiovascular debido a que se han descritos mecanismos fisiopatológicos relacionados a mayor incidencia de eventos cardiovasculares principalmente trombóticos; no siendo la excepción el de SAF, lo que también hace relevante nuestro estudio. Requerimos hacer un estudio prospectivo para valorar si existe una estrecha correlación entre la escala y los eventos trombóticos descritos en estos pacientes con SAF (23, 33).

Se han descrito en otros estudios la asociación entre el VPM y el riesgo cardiovascular, en estados crónicos principalmente, lo contrario a SAF donde las complicaciones se presentan en agudizaciones, aunque el ligero incremento del volumen si implica actividad plaquetaria mayor y se traduce en mayor inflamación, ya que también se ha observado que las plaquetas son celular multifuncionales y están implicadas en procesos hemostáticos, inflamatorios y autoinmunes. *Cervera et al.*

Hubo más antecedentes de enfermedades inmunitarias en familiares de pacientes con LES y SAF, lo cual demuestra que de alguna manera el sistema inmune pierde su tolerancia inmunitaria y que muy probablemente se comparten epítopes en las diferentes enfermedades reumáticas autoinmunes o incluso no reumáticas, ya que es conocido que los pacientes con LES tienen más alteraciones genéticas y mayor penetrancia a través de las generaciones.

Determinación de anticuerpos antifosfolípidos y su relación a trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípido.

2016

Se han descrito una serie de manifestaciones clínicas y de laboratorio que no están en los criterios de clasificación de SAF mas reciente, sin embargo cabe mencionar que estas manifestaciones se han encontrado de manera significativa en los pacientes con SAF y que tal vez se debería hacer una revisión más reciente de estos criterios para agregar manifestaciones e incrementar el porcentaje de diagnóstico de la enfermedad, ya que por ejemplo, la trombocitopenia y el lívado reticulares presentan sensibilidad y especificidad suficientes para su inclusión en los criterios de clasificación del SAF, nuestros resultados no son la excepción. *Figuroa et al. 2014.*

En el SAF no solo se ha evidenciado la presencia de un sitio de trombosis si no también, trombosis múltiples (SAF catastrófico), que en nuestro estudio no hubo casos. Así también, se ha descrito a la microangiopatía trombótica, la cual se refiere a los pacientes con positividad para AFL y manifestaciones clínicas de microangiopatía, como la púrpura trombocitopénica, hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, nefropatía, etc. Estas manifestaciones se encontraron con algunas diferencias entre un grupo y otro, como ya lo describimos. *Cervera et al 2009., Figuroa et al. 2014.*

Acorde al estudio de Alonso Santor 2007 y Manubens 2012, las trombosis venosas son más frecuentes que las arteriales, siendo en las primeras la Trombosis Venosa Profunda (TVP) de miembros inferiores la localización más frecuente, lo que concuerda con nuestro estudio. Los vasos cerebrales son los que se afectan con más frecuencia en el caso de las trombosis arteriales, lo que también concuerda a nuestros resultados.

La presentación clínica del SAF es diversa y puede afectar todos los órganos y sistemas. La trombosis venosa y sus complicaciones son más comunes que las arteriales, tal como se describe en nuestro estudio. Otros vasos como los renales, hepáticos, subclavia y vasos retinianos, etc. se afectan con mayor frecuencia que en trombosis no relacionadas con el SAF.

En cuanto a la patología en el embarazo, se han descrito pérdidas fetales prematuras (35.4% de los embarazos), pérdidas fetales tardías (16.9%), y nacimientos prematuros (10.6% de los nacidos vivos). La prevalencia en nuestro estudio es un poco inferior a la descrita en este estudio, sin embargo probablemente se requiere un número mayor de la muestra para valorar la frecuencia con mayor precisión, de cualquier manera el número de abortos en pacientes con SAF primaria es de alta frecuencia. No hubo correlación con la edad ($p=0.874$). *Alonso et al. 2012*

Como complicaciones maternas del embarazo destacan la preeclamsia (9.5% de las embarazadas) y eclamsia (4.4%). Recientemente se ha descrito el síndrome de HELLP como forma de manifestación del SAF. Con relación a nuestro estudio existió más

Determinación de anticuerpos antifosfolípidos y su relación a trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípido.

2016

frecuencia de estas complicaciones, ya que es más frecuente estas complicaciones en pacientes con SAF primario que secundario. *Manubens et al. 2014*.

Nuestros resultados con relación a la prevalencia de anticuerpos concuerdan con lo reportado en los estudios, tal es el caso del estudio realizado por *Matyja et al. (2014)*, donde reportan una prevalencia de AL 62.8%, aCL de 74.4% y ant β i2GP1 de 46.2%.

En el estudio de *Wendy Lim (2013)* se encontró una fuerte asociación del AL con trombosis, sin embargo la monopositividad y a títulos bajos no correlacionó, a lo que concluyeron que es más sensible pero menos específico y que esto dependerá de sus concentraciones. Los pacientes con doble positividad tuvieron un riesgo incrementado comparado con los de una sola positividad y a su vez los triple positivo tuvieron un riesgo más fuerte, encontrando también que el anticuerpo más específico es el anti β 2GP1, el cual se asoció al primer evento trombótico y a la recurrencia de esta.

Nuestros resultados son similares a lo encontrado en el estudio de *Junzo Nojima et al (2014)*, donde también encuentran un riesgo elevado de trombosis y recurrencia en pacientes con positividad para antibeta2GPI y triple positivo.

Este es el primer estudio en Michoacán referente a SAF que muestra la utilidad de clasificar a los pacientes en categorías: primario y secundario; mono, doble o triple positivo ya que se logró definir que la identificación de esos subgrupos ayuda a identificar pacientes con riesgo elevado de manifestaciones trombóticas y no trombóticas

Con relación al tratamiento en el SAF sabemos que no hay consensos claros sobre cuáles son los lineamientos que se deben seguir para tomar mejores decisiones, es por eso que se requieren mejores marcadores de actividad y predictores de manifestaciones que nos ayuden a tomar medidas terapéuticas primarias y secundarias. El uso de rivaroxaván no está autorizado aun para SAF por la FDA sin embargo en un grupo pequeño de nuestros pacientes se utilizó con buenos resultados, que hasta el momento no se han presentado casos de recurrencias de trombosis.

IX. CONCLUSIONES

Desde su reconocimiento, hace casi tres décadas, el SAF se ha manifestado como una entidad relevante a muchas áreas de la medicina, pero también difícil de circunscribir desde el punto de vista serológico y clínico.

Este es el primer estudio en Michoacán referente a SAF que muestra la utilidad de clasificar a los pacientes en categorías: primario y secundario; mono, doble o triple positivo ya que se logró definir que la identificación de esos subgrupos ayuda a identificar pacientes con riesgo elevado de manifestaciones trombóticas y no trombóticas y definir mejor su tratamiento y fortalecer las medidas preventivas apropiadas.

Existe una clara relación entre la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y trombosis, sin embargo está claro que determinarlos es complicado debido a que en algunos casos no existen técnicas apropiadas para su procesamiento por lo que estos criterios se deberán unificar ampliamente. Las nuevas pruebas como la determinación de los anticuerpos han demostrado ser más específicas y sensibles para una confirmación más adecuada del síndrome antifosfolípido.

Deberán estudiarse más anticuerpos para definir si tienen una mayor capacidad de identificar grupos de riesgo de trombosis y otras manifestaciones no trombóticas que también se ha observado con relativa frecuencia y que define al SAF.

Pacientes con anticuerpos persistentes, particularmente los que exhiben triple positividad es un grupo de riesgo de nueva trombosis y recurrencia, sobre todo si encontramos concentraciones altas y persistencia de estos anticuerpos.

Para el SAF no se han desarrollado escalas de actividad o daño crónico, pronóstico, etc. Por lo que estos nuevos conocimientos que aporta nuestro estudio pueden ser el inicio de nuevos marcadores que indiquen que grado de actividad tienen los pacientes, cuál es el pronóstico y definir de esta manera el tratamiento, su intensidad y las mejores medidas profilácticas adecuadas.

X. SUGERENCIAS Y EXPECTATIVAS.

Desarrollar nuevos marcadores con la capacidad de predecir manifestaciones trombóticas y no trombóticas en el SAF (CPE, nuevos anticuerpos, etc.), así como escalas de actividad y grado de daño a órganos y sistemas, para dirigir nuevos blancos terapéuticos y mejorar la prevención y calidad de vida de los pacientes.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Martínez-Murillo, Quintana-González. Hemostasia y Trombosis. 2 Ed. 2006. Editorial; pp: 22-43.
2. Martínez-Murillo. GacMedMéx. 2003;139, (Suppl):528-536.
3. Andreas EM, Peter S, Meinrad G. Platelets: inflammatory firebugs of vascular walls. ArteriosclerTromVasc Biol. 2008; 28:5-10.
4. Kumar, V. Abbas. A. Fausto; N. Transtornos hemodinámicos, enfermedad tromboémbolica y shock. En: Robbins y patología Estructural y Funcional. 7ª. edición. España. Elsevier; 2008; pp, 121-138.
5. Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulants. BMJ 1983;287:1088-9.
6. Alonso Santor, L IngladaGacana. Síndrome antifosfolípido, estado actual. AnnMed. Int 2007;24:242-248.
7. Cervera R, Piette JC, Font J, Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. ArthritisRheum. 2002;46(4):1019.
8. Miyakiss, Lockshin MD, Cervera R, et al. International Consensus Statement on an update of the classification criteria for definitieantiphospholipidsíndrome (APS). J TrhombHaemos 2006, 4: 2295-306.
9. Galli M, Conforios P, Maassen C, et al. Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. Lancet 1990. 335: 1544-1547.
10. McNeil HP, Simpson R, Chesterman CN. Antiphospholipid antibodies are directed to a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: B2GPI. ProctNatAcadSci USA 1990; 87:4120-4124.
11. Matsura E, Igarashi Y, Fujimoto M. anticardiolipin cofactor (s) and differentias diagnosis of autoimmune disease. Lancet 1990; 336: 177-178.
12. Anthony S. Fauci, Carol A. Langford. Harrison Reumatología. 16a ed. 2010.pp. 69-73.

Determinación de anticuerpos antifosfolípidos y su relación a trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípido.

2016

13. Donato Alarcón-Segovia, Javier Molina L. Tratado Hispanoamericano de Reumatología. 2007; 13va ed. pp. 847-858.
14. Ruddy Harris. Tratado de Reumatología. 16 ed. pp. 1145-1152.
15. John H. Klippel. Primer on the Rheumatic Diseases. 13va ed. pp. 303-339.
16. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *ArthritisRheum* 1982;25:1271-1277.
17. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725.
18. Gill JM, Quisel AM, Rocca PV, Walters DT. Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus. *Am FamPhysician* 2003;68:2179-2186.
19. Petri M. Classification criteria for systemic lupus erythematosus: a review. *Lupus* 2004;13(11):829:834.
20. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *ArthritisRheum*. 2012;64(8):2677-2686.
21. Josep Font Franco, Mario Garcia Carrasco. Autoanticuerpos en la práctica clínica. 10 a ed. 87-100.
22. Alijotas J. Hacia la comprensión de la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas asociadas a los AFL. *Med. Clin (Barc)* 2005;125:187-189.
23. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DN, Brey RL, Cervera et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definitive antiphospholipid syndrome. *J. ThrombHaemost*. 2006; 4: 295-306.
24. Bramdt JT, Trripllet BA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus antivoagulants: an update. *ThromHaemot*. 2006; 4: 295-306.
25. Pengo V, Alessandra B, Ciazia P, Cuchini U, Noventa F, Iliceto S. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipidsyndrome. *J. Thromb Haemost*.2005; 93: 1147-1152.
26. Cervera R, Font J, Tincani A, Boffa MC. V meeting of the European fórum on antiphospholipid antibodies. *Autoimmun Rev*. 2006; 5: 499-507.

Determinación de anticuerpos antifosfolípidos y su relación a trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípido.

2016

27. JunzoNojima, YukariMotoki, NatsumiAoki, HidehiroTsuneoka, Kiyoshilchihara. A novel ELISA system for simultaneous detection of six subclasses of antiphospholipid antibodies for prediction of thrombotic complications among SLE patients. *ThrombosisResearch* 2014; 133: 1135-1140.
28. Nojima J, Masuda Y, et al. Arterioelrosisobliterans associated with anti-cardiolipin antibody, beta2 GPI. Antibodies as a strong risk factor for ischaemic heart disease in patients with systemic lupus erythemathosus. *Rheumatology* 2008; 47: 684-689.
29. Atsumi T, Leko M, Bertoiaccini ML. Association of antibodies against the phosphatidylserina-prothrombin complex with manifestations of the antiphospholipid syndrome and the presence of lupus anticoagulant. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 1982-1993.
30. Carlos A. Nuñez-Álvarez, Javier Cabiedes. Mecanismos patogénicos de los anticuerpos antifosfolípidos. *ReumatolClin* 2011; 7(1):72-76.
31. Espinoza G, Cervera R, Font J. Shoenfeld. Antiphospholipid syndrome pathogenic mechanism. *Autoinmmun Rev.* 2003; 2: 86-93.
32. Bill Giannakopoulos, M.B., Steven A Krilis. The pathogenesis of the Antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 1033-1044.
33. B. Garmy-Susini, JA Varner. Cirulating endothelial progenitor cells. *British Journal of cancer* 2005; 93, 855-858.
34. Mervin C. Yoder. Human Endothelial Progenitor Cells. *Cold Spring HarbPerspect Med* 2012; 2: 234-239.
35. Takayuki Ash Hara et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997; 275: 964-969.
36. J. Grisar, C.W. Steiner, M.B. Onelli, et al. Systemic Lupus Erithematosus patients exhibit fuctional deficiencies of endothelilal progenitor cells. *Rheumatology* 2008, 47: 1476-1483.
37. JHW Distler, Y Allanore, J. Avouac, R Giacomelli, S. Guiducci, F Moritz, A Akhmetshina, UA Walker, A Gabielli, U Müller-lacher a Tyndall, M Matucci-Cernic, O distler. EularSclerodermaTrials and research group statement and recommendations on endotelial precursor cells. *Ann RheumDis* 2009; 68: 163-168.

Determinación de anticuerpos antifosfolípidos y su relación a trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípido.

2016

38. InterjeetVerman, AshitSygle, PawanKrishan. Endothelial progenitor cells biology in ankylosing spondylitis. *International Journal of RhematicDiseases* 2014; 24: 11244-1249.
39. Pericleous, Giles I, Eahman A. Are endothelial micropaticles potential markers of vascular dysfunction in the antiphospholipid syndrome? *Lupus* 2009; 18: 671-675.
40. Chaturvedi S, cockrell E, Espinola R, Isti L, Fulton S, Khan M, Li L, Fonseca F, Kundu S, McCrae K.R. Circulating micropaticles in patients with antiphospholipid antibodies: characterization and associations. *ThrombResp.* 2014; nov, 14: 145-149.
41. Nojima j, Kuratsune H, Suehisa E, Association between the prevalence of antibodies to beta2 GPI, trothrombin, protein C, protein S, anexin V in patients with systemic lupus erythematosus and thrombotic and thrombocytopenic complications. *ClinChem.* 2001; 47:1008-1015.
42. Nuñez-Álvarez CA, Ortega A, Hernández-Ramírez DF. Proliferación de células mononuecleartes de sangre periférica (CMNSP) de una paciente con SaFP inducida por beta2GPI de fenotipo valina o leucina. *Reumatol Clin.*2008; 4:30-36.
43. Anthony S. Fauci, Carol A. Langford. *Harrison Reumatología.* 18a ed. 2012. 69-73.
44. Donato Alarcón-Segovia, Javier Molina L. *Tratado Hispanoamericano de Reumatología.* 2007; 14va ed. 849-860.
45. Lau CM, Broughton C, Tabor AS, et al. RNA-associated autoantigens activate B cells by combined B cell antigen receptor/ Toll-like receptor 7 engagement. *J Exp Med* 2005;202:1171-7.
46. Christensen SR, Shupe J, Nickerson K, Kashgarian M, Flavell RA, Shlomchik MJ. Toll-like receptor 7 and TLR9 dictate autoantibody specificity and have opposing inflammatory and regulatory roles in a murine model of lupus. *Immunity* 2006;25:417-28.
47. Mackay F, Schneider P. Cracking the BAFF code. *NatRevImmunol* 2009;9:491- 502.
48. Fairfax K, Mackay IR, Mackay F. BAFF/BLyS inhibitors: a new prospect for treatment of systemic lupus erythematosus. *IUBMB Life* 2012;64:595-602.
49. Juan O. Talavera, Rodolfo Rivas-Ruiz, Laura Paola Bernal-Rosales, Lino Palacios-Cruz. Tamaño de muestra. *RevMedInstMex Seguro Social* 2013;51(Supl 1):S36-S41.
50. Código de Nuremberg. Tribunal Internacional de Nuremberg 1946.

Determinación de anticuerpos antifosfolípidos y su relación a trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípido.

2016

51. Reglamento de Ley General de Salud en Materia de Investigación en Seres Humanos y NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos 2013.
52. Guías de las Buenas Prácticas 2013.
53. Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la asociación Médica Mundial. Asamblea General Seul, Corea. Octubre 2008. Actualización 2013.
54. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-1277. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
55. Adreas E. May, Peter Seizer and Meinrad Guavaz. Platelets: inflammatory firebugs of vascular walls. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28:5-10.
56. Hildebrando Romero Sandoval. Modelo Celular de la coagulación. *Reumatología Clínica.* 2015; 234: 123-129.
57. Bill Glannakopoulos, M.B, B.S, Ph, and Steven A Krillis. The pathogenesis of the antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:1033-44.
58. Pierageli et al. Molecular Pathofenesis of antiphospholipid antibodies. *Arterioscler Throm Vasc Bio.* 2005; 29: 5-16.
59. Guzmán J., Cardiel MH, Arce-Salinas A., et al. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol.* 1992; 19:1551-1558 (98).

Determinación de anticuerpos antifosfolípidos y su relación a trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípido.

2016

XII. ANEXOS

ANEXO 1



HOSPITAL REGIONAL
COORDINACION DE MEDICINA INTERNA

“2015, AÑO DEL GENERALÍSIMO JOSÉ MARÍA MORELOS Y PAVÓN”

DICTAMEN DE AUTORIZACIÓN DE PROTOCOLO

FECHA: 15/MAYO/2016

DR. ARMANDO BENITEZ CABRERA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA Y REUMATOLOGIA
HOSPITAL REGION ISSSTE
PRESENTE.-

Es un honor anunciarle que el proyecto de investigación titulado “Determinación de Anticuerpos antifosfolípidos y su relación a trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípido” fue aprobado por unanimidad en la mesa del Comité Local de Investigación y Bioética de este nosocomio.

El número de aprobación y autorización quedo registrado con el número:

023-2015-834-cl ISSSTE.

Sin otro particular quedo a sus órdenes.

A T E N T A M E N T E

sg
DR. JOSE ANTONIO SOTO GÓMEZ.
COORDINACIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN Y BIOÉTICA.

Km 6 carretera Morelia-Charo s/n Atapaneco Municipio de Morelia, Mich CP: 58300
Tel.: (443) 3126515, (443) 3121167, ext 10243 y 10240

Determinación de anticuerpos antifosfolípidos y su relación a trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípido.

2016

ANEXO 2

Carta Dictamen

Página 1 de 1

MÉXICO
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 1603
H GRAL ZONA NUM 8, MICHOACÁN

FECHA 18/06/2015

DR. ARMANDO BENITEZ CABRERA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Determinación de Células Progenitoras Endoteliales y su relación con presencia de Anticuerpos Antifosfolípidos en Pacientes con Síndrome Antifosfolípido

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2015-1603-14

ATENTAMENTE

DR. (A). GUSTAVO GABRIEL PÉREZ SANDI LARA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 1603

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

http://sirelcis.imss.gob.mx/pi_dictamen_clis?idProyecto=2015-2879&idCli=1603&monit... 18/06/2015

Determinación de anticuerpos antifosfolípidos y su relación a trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípido.

2016

ANEXO 3.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

HOSPITAL GENERAL REGIONAL No. 1 CHARO, MICHOACAN.

Anexo: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Morelia, Mich. a _____ de _____ del _____.

Por medio de la presente yo _____

Acepto participar en el proyecto de investigación titulado “**Determinación de Anticuerpos Antifosfolípidos y su relación a trombosis en Pacientes con Síndrome Antifosfolípido**”

Registrado ante el Comité Local de Investigación 1603, con el número _____

Justificación: Siendo pacientes con estas enfermedades (SAF y LES) es muy importante identificar de acuerdo a la subclasificación de anticuerpos antifosfolípidos, a aquellos individuos con características que ayuden a establecer mejores medidas de prevención y tratamiento primario, secundario y terciario; que impactarán positivamente en la atención y calidad de vida de los pacientes atendidos en el servicio de Reumatología de la consulta externa del HGR No1 de Charo, Morelia, Michoacán.

El objetivo: de estudio es correlacionar la presencia y tipo de anticuerpos antifosfolípido con la presencia de células progenitoras endoteliales en pacientes con SAF primario y secundario de la consulta externa de Reumatología del Hospital General Regional No 1, Charo, Morelia Michoacán.

Determinación de anticuerpos antifosfolípidos y su relación a trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípido.

2016

Procedimientos: Se me ha explicado a mi y/o a mi familiar que mi participación en el estudio consistirá en contestar algunas preguntas relacionadas con mi historia clínica, medición de la presión arterial, mi peso y la talla, el registro del resultado de mis estudios de laboratorio que por rutina se realizan en el servicio de Reumatología a los pacientes que llegan con esta enfermedad y el reporte de anticuerpos antifosfolípidos y células progenitoras endoteliales. Se me ha explicado que sólo de manera adicional, se me tomará una muestra de sangre de 7ml al momento de aceptar participar al protocolo de estudio, que será utilizado para medir lo antes mencionado.

Posible riesgo y molestias: Se me ha informado que en general los riesgos son mínimos como por ejemplo que puedo tener alguna molestia en el sitio donde me picarán para tomar la muestra de sangre o se me puede hacer un moretón en el sitio de la punción.

Posibles beneficios: El beneficio que tendré al participar en este estudio es que podré saber si de acuerdo a características clínicas, cantidad de anticuerpos y niveles de células progenitoras endoteliales se instalen medidas preventivas y de tratamiento más específicas para manifestaciones trombóticas y no trombóticas.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: Se me explicó que se me informará de forma oportuna, clara y precisa los resultados obtenidos en este estudio, y posiblemente yo u otros pacientes con la enfermedad como la mía podríamos recibir alguna alternativa de tratamiento para mi problema en caso de que se requiera con el fin de mejorar la calidad de la atención médica.

Participación o retiro: He sido informado que puedo Retirarme del estudio si así lo decido, sin que ello afecte los servicios que recibo del IMSS. **Privacidad y confidencialidad:** Se me ha informado y asegurado que la información que yo aporte es confidencial, se usara solamente para reportes científicos en los cuales no se me identificara de ninguna manera.

Determinación de anticuerpos antifosfolípidos y su relación a trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípido.

2016

Por todo lo anterior declaro que acepto participar en el estudio y puedo retirarme del estudio si así lo decido, sin que ello afecte los servicios que recibo del IMSS.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podré dirigirme a:

Investigador responsable: Dr. Armando Benitez Cabrera cel: 4432735208

Investigador asociado: Dr. Miguel Angel Álvarez Guerrero Cel: 4432594786

Comité Local de Investigación y Ética de Investigación en Salud No. 1603

Secretario del Comité: Dr. Jerónimo Camacho Pérez. Tel: 4525243731

En caso de dudas o aclaraciones sobre mis derechos como participante podré dirigirme con el Secretario Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud N° 1603 al teléfono 452 52 437 31.

O bien a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comisión.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del paciente

Investigador Responsable

TESTIGOS

Nombre y firma

Nombre y firma



ANEXO 4. IMSS/ISSSTE

HOJA DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Número de control:

RECOLECCIÓN DE DATOS

FECHA y HORA:

I.-DATOS DEL PACIENTE:

Nombre	
Edad	
Género	
Lugar de nacimiento y residencia	
Ocupación	
Escolaridad	
Telefono	
Otras	

II.- ANTECEDENTES:

AHF	Abuelos, padres, tios, hermanos,hijos
APNP	Tabaquismo
AGO	Abortos y complicaciones obstétricas
APP	

III.-DATOS DE LA ENFERMEDAD:

	LES	SAF
Diagnóstico		
Tiempo de diagnóstico		
Evolución		
Manifestaciones iniciales		
Otras manifestaciones		
Tratamiento		

Determinación de anticuerpos antifosfolípidos y su relación a trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípido.

2016

Observaciones		
---------------	--	--

IV.-EXPLORACIÓN FÍSICA:

	LES	SAF
Signos vitales		
Cabeza, cara y cuello		
Tórax		
Abdomen		
Extremidades superiores		
Extremidades inferiores		
Otros		

V.-LABORATORIO: FECHA:

Leuc		Gluc		TGO		CT			
Linf		Urea		TGP		Tg			
Neut		Creat		ALb		HDL			
Plt		Na		Glob		LDL			
Hb		K		BT					
Hto		Cl		BI					
VCM		Ca		BD					
VPM		P		Otra					

Otros:

VI.-ANALITICA ESPECIAL y ANTICUERPOS: FECHA:

IgG		VSG		Antib2GPI IgG	
IgA		PCR		Antib2GPI IgM	
IgE		ANA		aCL IgG	
IgM		Anti SM		aCL IgM	
IgD		Anti DNA		AL	
C3		Anti Ro		Anti-serina	
C4		Anti La		Otros	
C50		Otros		Células prog	

EXAMENES DE GABINETE:

FRAMINGHAM: RIESGO CARDIOVASCULAR: _____

Determinación de anticuerpos antifosfolípidos y su relación a trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípido.

2016

MANIFESTACIONES ESPECIALES:

	LES	SAF
Descripción de las trombosis		

Prevalencia de algunas manifestaciones clínicas en cohorte europea de 1.000 pacientes SAFL

Trombosis venosa profunda (38,9%)
Pérdida fetal temprana (<10 sem) (35,4%)
Pérdida fetal tardía (>10 sem) (16,9%)
Preeclampsia (9,5%)
Trombocitopenia (29,6%)*
Livedo reticularis (24,1%)*
Engrosamiento o disfunción valvular (11,6%)*
Anemia hemolítica (9,7%)
Embolia pulmonar (14,1%)
Hipertensión pulmonar (2,2%)
Vegetaciones valvulares (2,7%)*
Compromiso renal (2,7%) **
Migraña (20,2%)
Stroke (19,8%)
Epilepsia (7%)
Corea (1,2%)
Úlcera de piernas (5,5%)
Necrosis ósea avascular (2,2%)
* Manifestaciones no criterio candidatas a ser incluidas en criterios de clasificación.
** Nefropatía SAFL no fue analizada en este estudio.
Adaptado de: Cervera R, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. <i>Arthritis Rheum</i> 2002; 46:1019-27.

MANIFESTACIONES DE LES:

INDICE DE ACTIVIDAD DEL LES (MEX-SLEDAI) Puntuación

DESCRIPCIÓN 8 Trastorno neurológico 6 Trastorno renal 4 Vasculitis 3 Hemólisis 3 Miositis 2 Artritis 2 Trastornos mucocutáneos 2 Serositis 1 Fiebre 1 Fatiga 1 Leucopenia 1 Linfopenia

Puntuación total MEX-SLEDAI Guzmán J., Cardiel MH, Arce-Salinas A., et al. *Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. J Rheumatol.* 1992; 19:1551-1558 (98). **INTERPRETACIÓN:** A mayor cantidad de puntos sumados de cada criterio, mayor actividad del LES.

Determinación de anticuerpos antifosfolípidos y su relación a trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípido.

2016

ANEXO 5

Fecha: ___/___/___

NOMBRE:

Puntuación	SLEDAI	Descriptor	Definición
8		Convulsiones	De comienzo reciente. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8		Psicosis	Habilidad alterada para la función diaria debido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento ilógico, raro, desorganizado y comportamiento catatónico. Excluir I. renal y fármacos
8		Sdme orgánico-cerebral	Función mental alterada con falta de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar, e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más, al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos..
8		Alteraciones visuales	Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Excluir HTA, infección o fármacos.
8		Alt. Pares craneales	De reciente comienzo, motor o sensitivo.
8		Cefalea lúpica	Grave, persistente; puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos.
8		AVC	De reciente comienzo. Excluir arteriosclerosis.
8		Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
4		Miositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK/aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.
4		Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.
4		Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o granulados.
4		Hematuria	>5 hematias/c. Excluir litiasis, infección u otras causas.
4		Proteinuria	> 5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 h.
4		Piuria	> 5 leucocitos/c. Excluir infección.
2		Exantema nuevo	Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio.
2		Alopecia	De comienzo reciente o recurrente. Pérdida difusa o en placas.
2		Úlceras bucales	De comienzo reciente o recurrente. Úlceras bucales o nasales.
2		Pleuritis	Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural.
2		Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica.
2		Complemento	Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio.
2		Anti DNA	> 25%. Técnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio.
1		Fiebre	> 38°C. Excluir infección.
1		Trombopenia	< 100.000 plaquetas/mm3.
1		Leucopenia	< 3.000 células/mm3. Excluir fármacos.
PUNTUACION TOTAL		<i>Nota: puntúa en la escala SLEDAI si el descriptor está presente en el día de la visita o 10 días antes.</i>	

Determinación de anticuerpos antifosfolípidos y su relación a trombosis en pacientes con Síndrome Antifosfolípido.

2016

ANEXO 6																
Probabilidad de evento en hombres de 35-74 años sin enfermedad cardiovascular previa.																
Edad		HDL-c										Diabetes	PAS			
Edad	Puntos	Coles. total	25	30	35	40	45	50	60	70	80	Sí = 3 No = 0	No tto. < 110	Sí tto. < 110	0	
35-39	0	160	8	7	6	5	4	3	2	1	0	No = 0	110-124	1	110-114	1
40-44	1	170	8	7	6	5	4	4	2	1	0	Tabaco	125-144	2	115-124	2
45-49	3	180	9	7	6	5	5	4	3	2	1	No = 0	145-164	3	125-134	3
50-54	4	190	9	8	7	6	5	4	3	2	1	Sí = 4	165-184	4	135-144	4
55-59	6	200	9	8	7	6	5	5	3	2	1		185-214	5	145-154	5
60-64	7	210	10	8	7	6	6	5	4	3	2		> 215	6	155-215	6
65-69	9	220	10	9	8	7	6	5	4	3	2					
70-74	10	230	10	9	8	7	6	6	4	3	2					
		240	10	9	8	7	7	6	5	4	3					
		250	11	9	8	8	7	6	5	4	3					
		260	11	10	9	8	7	6	5	4	3					
		270	11	10	9	8	7	7	5	4	3					
		280	11	10	9	8	8	7	6	5	4					
		290	12	10	9	9	8	7	6	5	4					
		300	12	11	10	9	8	7	6	5	4					

Puntos	Probabilidad (2 años)	Puntos	Probabilidad (2 años)	Puntos	Probabilidad (2 años)
0	0%	14	1%	28	17%
2	0%	16	2%	30	24%
4	0%	18	3%	32	32%
6	0%	20	4%	34	43%
8	0%	22	6%		
10	1%	24	9%		
12	1%	26	12%		

Probabilidad de recidiva coronaria en los 2 años en hombres de 45-74 años con enfermedad coronaria o trombosis cerebral												
Edad		HDL-c										Diabetes
Edad	Puntos	Coles. total	25	30	35	40	45	50	60	70	80	Sí = 4 No = 0
35-39	0	160	10	9	7	6	5	4	3	1	0	Sí = 4
40-44	1	170	11	9	8	7	6	5	3	2	1	No = 0
45-49	3	180	11	10	8	7	6	5	4	2	1	
50-54	4	190	12	10	9	8	7	6	5	3	2	
55-59	6	200	12	11	9	8	7	6	5	3	2	
60-64	7	210	13	11	10	9	7	7	5	4	2	
65-69	9	220	13	11	10	9	8	7	5	4	3	
70-74	10	230	13	12	10	9	8	7	6	4	3	
		240	14	12	11	10	9	8	6	5	4	
		250	14	13	11	10	9	8	6	5	4	
		260	15	13	12	10	9	8	7	5	4	
		270	15	13	12	11	10	9	7	6	5	
		280	15	14	12	11	10	9	7	6	5	
		290	16	14	13	11	10	9	8	6	5	
		300	16	14	13	12	11	10	8	7	6	

Puntos	Probabilidad (2 años)	Puntos	Probabilidad (2 años)	Puntos	Probabilidad (2 años)
0	3%	10	7%	20	14%
2	4%	12	8%	22	17%
4	4%	14	9%	24	19%
6	5%	16	11%	26	22%
8	6%	18	13%	28	25%
				30	29%

(Fuente: cita bibliográfica 22)