



Eventos trombóticos y asociación con Síndrome Antifosfolipídico en pacientes con Lupus. Hospital de Clínicas 2018.

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Hospital de Clínicas.

Integrantes:

- Br. Bonavita, Federico
- Br. Craviotto, Martín
- Br. Francia, Fernanda
- Br. Fripp, Gabriel
- Br. Hermosilla, María Noel
- Br. Núñez, Fernanda

Tutores:

- Profesor Agregado, Clínica Médica "C", Dr. Cairolí, Ernesto.
- Asistente, Clínica Médica "C", Dr. Robaina, Ricardo.

*Monografía - Ciclo de Metodología Científica II 2018
Grupo 10.*

INDICE.

<i>Resumen.....</i>	<i>3</i>
<i>Marco teórico.....</i>	<i>4</i>
<i>Justificación y objetivos.....</i>	<i>12</i>
<i>Metodología.....</i>	<i>13</i>
<i>Resultados.....</i>	<i>15</i>
<i>Discusión.....</i>	<i>19</i>
<i>Conclusiones.....</i>	<i>21</i>
<i>Referencias.....</i>	<i>22</i>
<i>Anexos.....</i>	<i>25</i>

RESUMEN.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad de patogenia autoinmune y etiología desconocida, asociada al síndrome antifosfolipídico (SAF) en aproximadamente el 30% de los casos. El SAF es una entidad clínica y de laboratorio caracterizada por presentar patología obstétrica y/o trombosis arteriales o venosas. Objetivo: determinar la prevalencia de SAF y fenómenos trombóticos arteriales y/o venosos en pacientes con LES asistidos en la unidad de enfermedades autoinmunes sistémicas, Clínica Médica “C”, del Hospital de Clínicas. Pacientes y metodología: se realizó un estudio descriptivo, transversal, recolectando datos de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de LES. El protocolo fue aprobado por comité de ética de la investigación del hospital.

Se estudiaron las características clínicas e inmunológicas de 90 pacientes con LES (94% mujeres), encontrando presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (aAF) en 32% de los pacientes. Se encontró 17,8% (16/90) de pacientes con al menos un evento trombótico. El SAF (trombótico y del embarazo) estuvo presente en el 13% de los casos, en tanto que en su forma trombótica representó el 11% (10/90) de la muestra. El anticoagulante lúpico (AL) estuvo presente en todos los casos de SAF. El stroke fue la forma más prevalente de trombosis en pacientes con LES, dando cuenta de 7,7% (7/90) de los casos, en tanto que 5 de ellos configuraron un SAF (5,5%). Se encontró una asociación positiva entre la presencia de AL y stroke, confirmando su presencia 11 veces más riesgo para su desarrollo (OR 11,3; CI95%: 2,0 – 64,1).

En los pacientes con LES, la presencia de aAF se encontró en uno de cada tres pacientes, determinando el SAF uno de cada 10 eventos trombóticos, donde la existencia de AL incrementó el riesgo de stroke en 11 veces, por lo que su detección precoz, así como la puesta en marcha de medidas anti-trombóticas junto al adecuado control de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) son de mayor importancia, especialmente para evitar el desarrollo de eventos como el stroke en pacientes con LES.

Palabras clave: Lupus Eritematoso sistémico, Síndrome Antifosfolipídico, Trombosis, Stroke.

MARCO TEORICO.

Lupus Eritematoso Sistémico.

Generalidades. El LES es una enfermedad autoinmune sistémica, crónica, de etiología desconocida, con capacidad de afectar diversos órganos, lo que determina la gran variedad de manifestaciones clínicas de la enfermedad. Dentro de los posibles factores implicados en el desarrollo de la enfermedad se consideran tanto genéticos como ambientales (género, edad, hormonas, tabaquismo, infecciones, alteraciones en la inmunidad, exposición a luz ultravioleta [UV]). La patogenia del LES se debe a la pérdida de la autotolerancia inmunológica con producción incrementada de autoanticuerpos, activación de la cascada del complemento, alteraciones linfocitarias T y B, todas responsables de las manifestaciones multiorgánicas.

Epidemiología. La edad de aparición es variable, con mayor incidencia entre los 15 y los 55 años, con un amplio predominio en el sexo femenino (9:1 respecto a hombres). El LES es más frecuente en afroamericanos, latinoamericanos y asiáticos, siendo además más grave en estos grupos étnicos, debido probablemente a factores genéticos, económicos y culturales. [1]

La mortalidad observada en pacientes con LES es mayor a la de la población general. Sin embargo, la misma ha descendido en las últimas décadas debido a los avances del tratamiento. Cabe destacar el rol preponderante de la hidroxicloroquina, modificando múltiples variables que determinan injuria, llevando a una mayor sobrevida. Los pacientes con LES presentan una mortalidad con distribución bimodal, estando asociada a su actividad e infecciones en etapas precoces y asociada a complicaciones cardiovasculares y neoplásicas en etapas tardías. [2]

Inmunología y patogenia. La presencia de autoanticuerpos es fundamental para el diagnóstico de la enfermedad. Los mismos están dirigidos contra elementos nucleares y generan el depósito de inmunocomplejos en los diversos tejidos. Los anticuerpos más frecuentemente observados en estos pacientes son los anticuerpos antinucleares (ANA), los anti-DNAs y el anticuerpo anti-Smith (anti-Sm).

El mecanismo por el cual producen el daño multiorgánico es la formación de inmunocomplejos y su depósito en los tejidos con activación del complemento y de la cascada inflamatoria.

Los ANA son inmunoglobulinas que reaccionan contra diferentes componentes autólogos nucleares y citoplásmicos. La detección de ANA mediante IFI en líneas celulares se considera la prueba inicial de laboratorio que apoya al diagnóstico de las enfermedades autoinmunes debido a su alta sensibilidad. [3]

Los anti-DNAs son muy útiles tanto en el seguimiento como en el diagnóstico de la enfermedad, dado que sus niveles presentan una importante correlación con la actividad de la

misma. Estos anticuerpos son los responsables de muchas de las manifestaciones clínicas del LES, donde niveles altos de anti-DNAs, asociados a menudo a hipocomplementemia, se correlacionan con la actividad del LES especialmente en casos de nefritis lúpica. [3]

Pese a que el anti-Sm es muy específico para la detección de LES, el mismo se encuentra presente en un 20% de los pacientes con esta patología. Existen también otros anticuerpos, como el anti-Ro y el anti-La. Estos se encuentran tanto en el LES como en otras enfermedades autoinmunes como el síndrome de Sjögren primario.

El complemento presenta un importante rol en la patogenia del LES y su implicancia está relacionada con las vías efectoras de daño. Su activación, sumada al depósito de inmunocomplejos y la liberación de citoquinas proinflamatorias junto a otros mecanismos son la vía final que producirá injuria en órganos diana.

Clínica. El LES cursa con períodos de remisión intercalados con períodos de actividad que generan daño agudo los que con frecuencia dejan secuelas (daño acumulativo). Se han identificado diversos gatilladores implicados en la actividad de la enfermedad. Algunos de estos son: embarazo, aborto, puerperio, factores estresantes emocionales, exposición a la radiación UV, infecciones, abandono del tratamiento, entre otras.

La enfermedad puede afectar a cualquier órgano o sistema. Su presentación clínica más frecuente durante el periodo inicial se caracteriza por una mezcla de síntomas y/o signos, comenzando con afectación articular, cutánea, hematológica y serológica, con frecuencia acompañados de síntomas constitucionales. [4] Los mismos (astenia, anorexia, adelgazamiento) se encuentran presentes en un 60-80% de los pacientes como presentación clínica inicial y sugieren actividad de la enfermedad. La fiebre puede presentarse en cualquier momento, pero su aparición siempre debe hacer sospechar la presencia de un proceso infeccioso, ya que tanto el LES como su tratamiento comprometen la inmunidad del paciente.

Dentro de las manifestaciones clínicas se observan con elevada frecuencia las cutáneas, que comprenden al eritema malar (en alas de mariposa), el lupus bulloso, la necrólisis epidérmica tóxica, el eritema lúpico maculopapular, el eritema lúpico fotosensible, el eritema discoide, la paniculitis lúpica y la alopecia. Otras presentaciones son las úlceras orales, serositis y afecciones articulares. La afectación renal en forma de nefritis lúpica y las alteraciones neurológicas (psicosis, convulsiones, mielitis, entre otras) se observan en un porcentaje importante de pacientes. También, aunque en menor medida, pueden presentarse alteraciones a nivel pulmonar y gastrointestinal.

Diagnóstico. Desde que se conoce la enfermedad, los criterios de clasificación diagnósticos se han modificado repetidamente debido a la ausencia de un estudio gold standard para el diagnóstico de LES.

Una clasificación ampliamente utilizada son los criterios del American College of Rheumatology (ACR) (tabla 1 anexo). Según esta clasificación, para diagnosticar a un paciente con LES debe cumplir con al menos 4 de los 11 criterios, independientemente de si estos son clínicos o inmunológicos. En el año 2012 el grupo de investigadores del Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) (tabla 2 anexo), propuso un nuevo sistema de criterios diagnósticos, destacando la importancia de la presencia de al menos un criterio clínico y uno inmunológico (4 de un total de 17) para el diagnóstico de LES. Estos criterios permiten establecer un número mayor de manifestaciones clínicas, hacen posible un diagnóstico más temprano, tienen menor índice de lupus exclusivamente cutáneos y permite el diagnóstico de casos de nefritis lúpica con histología y la sola presencia de ANA o anti-ADNs positivos. [4]

Tratamiento. Se basa en la prevención de las reactivaciones y de las complicaciones de la enfermedad junto con el control de la inflamación de los órganos afectados.

Como medidas generales se recomienda evitar todos los factores gatilladores de la actividad lúpica mencionados anteriormente, haciendo especial énfasis en la fotoprotección y el cese del hábito tabáquico. Diversos estudios demostraron que a mayor intensidad y duración del tabaquismo, mayor afectación cutánea, mayor riesgo de rash discoide y de lesiones cicatriciales por LES. [5]

Los medicamentos más utilizados hoy en día para el tratamiento del LES son los antipalúdicos, glucocorticoides e inmunosupresores. Los glucocorticoides tienen capital importancia en el tratamiento de las exacerbaciones, teniendo que reducir gradualmente las dosis para evitar los efectos secundarios de estos fármacos. Se recomienda el tratamiento con hidroxicloroquina desde el inicio de la enfermedad (salvo contraindicación por patología grave de la retina), en todos los pacientes con LES, ya que ha demostrado prevenir el daño irreversible, mejora el perfil de riesgo cardiovascular y disminuye la mortalidad. [6]

Síndrome Antifosfolípido.

Generalidades. El SAF o síndrome de Hughes es una trombofilia adquirida autoinmune cuya patogenia reside en la presencia de aAF, caracterizada por eventos trombóticos arteriales y/o venosos y morbilidad obstétrica, con escenarios clínicos que abarcan desde lo asintomático hasta cuadros trombóticos multisistémicos, adjudicándole a su presentación un carácter incierto [9] [10].

Se puede clasificar al SAF en primario (o idiopático) cuando se desarrolla la entidad aislada sin otra enfermedad asociada y secundario (o asociado) cuando éste ocurre en individuos con alguna condición subyacente como ser enfermedades autoinmunes (principalmente LES), neoplasias o infecciones, entre otros [9] [10].

Epidemiología. En la literatura actual se describe una prevalencia de SAF que varía en el rango del 1-5%, sin datos precisos a nivel de la población general [9] [11]. En el estudio Euro-Phospholipid Project [12], de tipo epidemiológico prospectivo, realizado entre el año 1999 y 2009, se siguieron 1000 pacientes con SAF de los cuales 82% fueron de sexo femenino y 18% masculino y del total de pacientes, 53% fueron catalogados como SAF primario. En cuanto al SAF secundario, se destaca aquel relacionado al LES, con una prevalencia aproximada del 36%. También se halló en dicho estudio una mortalidad al seguimiento a los 5 años del 5% relacionada con eventos tromboticos, infecciones y hemorragias. Puede presentarse a cualquier edad, siendo más habitual entre los 20 y 50 años [9] [10].

Tanto a nivel mundial, pero especialmente en nuestro medio, carecemos de datos epidemiológicos exactos respecto a los diferentes panoramas clínicos que involucra el SAF. Es así que en la revisión de la literatura se encuentran escasos datos respecto a prevalencias a nivel de América del Sur y casi inexistentes en relación a nuestro país. En Colombia se realizó una revisión retrospectiva de una cohorte de 32 pacientes con diagnóstico de SAF entre los años 2001 y 2007, en donde se observó una fuerte prevalencia en el sexo femenino (87,5%) y predominancia del SAF primario (62%), entre otros datos [13]. Otro estudio realizado en América Latina, incluyó una cohorte de 100 pacientes provenientes de 3 países diferentes (México, Ecuador y Colombia) con diagnóstico de SAF primario entre los años 2000 y 2006, en donde se describe también mayor prevalencia en el sexo femenino (92%) [14]. En lo que refiere al SAF asociado a LES, se realizó un estudio en el año 2014 en Colombia donde se analizó una cohorte de 376 pacientes con diagnóstico de LES en busca de diferentes variables como ser aAF positivos, cumplimiento de criterios diagnósticos de SAF, eventos tromboembólicos, entre otras. En el mismo, se vuelve a mostrar con certeza la predilección por el sexo femenino (91,8%) y se observó una prevalencia de SAF en base a los criterios del 9,3% [15].

Inmunología y patogenia. Los aAF son un conjunto de anticuerpos dirigidos contra fosfolípidos unidos a proteínas plasmáticas y de membrana [9]. Se describen clásicamente 3 aAF que integran los criterios diagnósticos del síndrome y que a su vez, son los que se determinan como rutina de laboratorio: el AL, los anticuerpos anticardiolipinas (ACL) y los anticuerpos anti-β2-glicoproteína 1 (aAβ2GP1) [16]. Por otra parte, es sabido que existen aAF

que no están incluidos en los criterios dada la falta de evidencia a favor de los mismos. Se destacan los anticuerpos anti-dominio 1 β 2-glicoproteína 1, subgrupo tipo IgG que se ha visto asociado a trombosis en varias revisiones [11] [17] [18].

Manifestaciones Clínicas. El SAF es una enfermedad sistémica y como tal, se manifiesta en diferentes sectores del organismo, con mayor preferencia por ciertos sistemas y a su vez en ellos, varía la forma en la que se presenta según el órgano que se estudie.

La principal manifestación del SAF es la trombosis y la morbilidad durante el embarazo. No debe olvidarse que el SAF en casi la mitad de los casos se asocia a otra entidad autoinmune, y dentro de estas destaca su elevada asociación al LES [11].

La trombosis puede ser tanto arterial como venosa, hasta incluso aparecer en la microvasculatura. El tromboembolismo venoso a nivel profundo en la parte baja de los miembros inferiores es la manifestación más frecuente del SAF [11], con una prevalencia del 39% en el estudio “Euro- Phospholipid Project”. A nivel arterial, más allá de su infrecuencia, un 20% de los individuos desarrolla un accidente cerebro-vascular (ACV) [12]. Se ha visto también, que según el perfil inmunológico del paciente, varía el riesgo trombótico entre un individuo y otro. La triple positividad para anticuerpos aAF por un lado y la presencia única de AL, define el perfil de riesgo elevado. Se considera dentro de esta categoría también a pacientes con LES con valores a título medio o alto de ACL. Dentro de los pacientes con LES, aproximadamente un 20-30% presentan un perfil de anticuerpos de riesgo moderado-alto [19]. Situándose en la zona más declive del riesgo, hallamos a aquellos pacientes cuya detección de ACL son intermitentemente positivos en título bajo o medio, o en aquellos que presentan aA β 2GP1 únicamente. Es de destacarse que no solo influyen en el riesgo global trombótico el tipo, título y número de anticuerpos, sino también la situación clínica del paciente [16].

Dentro de las manifestaciones neurológicas, el ACV es la manifestación más común del SAF [11] [19]. A nivel cardiovascular, se observan lesiones valvulares cardíacas, ateromatosis acelerada, infarto agudo de miocardio (IAM), trombos intracardiacos, endocarditis, etc. De la mano con la trombosis venosa profunda se encuentran las manifestaciones pulmonares más frecuentes (14%), y de mayor severidad, el tromboembolismo pulmonar (TEP). En cuanto a la esfera renal, es posible encontrar una microangiopatía trombótica asociada a los aAF, dando manifestaciones clínicas y de laboratorio que apuntan a daño renal subyacente. En referencia a la signo-sintomatología dermatológica, la livedo reticularis se ha visto con una frecuencia entre un 16%-25%. Sin embargo, a pesar de que puede ser una de las principales manifestaciones de esta enfermedad, es muy poco específica ya que puede verse en otras patologías, especialmente las asociadas a SAF. De las alteraciones hematológicas, la trombocitopenia ocurre en cerca del

30% de los pacientes con SAF y se acentúa con los eventos trombóticos [9] [11].

El SAF catastrófico es una presentación sumamente rara (<1%) y extremadamente agresiva. Se define como una trombosis que afecta tres o más órganos, sistemas y/o tejidos al mismo tiempo o en un intervalo de una semana con confirmación histológica o imagenológica de dichos eventos trombóticos [9] [11]. En el registro de CAPS (registro internacional de pacientes con SAF catastrófico), la mortalidad a los 12 años fue de un 37% [20].

Diagnóstico. El SAF es una entidad clínica y de laboratorio, por lo cual para su diagnóstico se requiere la presencia de por lo menos un criterio clínico más uno de laboratorio de la clasificación de Sidney 2006 (tabla 3 anexo) [21].

Algunos pacientes no llegan a cumplir dichos criterios, ya sea por bajos títulos de aAF o por otra razón y sin embargo, la clínica apunta al diagnóstico de SAF. Así ocurre por ejemplo con el SAF seronegativo, donde un paciente con serología negativa o títulos bajos experimenta un evento trombótico y en un periodo de no más de 5 años del mismo, aumentan los títulos. Si ello sucediera, este SAF seronegativo pasaría a clasificarse como un SAF propiamente dicho. Es ésta una de las razones por la cual los criterios son clasificatorios y no diagnósticos. Por lo antedicho, es conveniente tomar decisiones terapéuticas lo antes posible frente a un paciente que se presenta frecuentemente con eventos trombóticos pero que no puede ser “diagnosticado” en base a los criterios. Los criterios nos ayudan a homogeneizar a los pacientes y otorgarles una categoría, pero no nos impiden de tomar decisiones terapéuticas ni establecer diagnóstico [16].

AL: es un conjunto de moléculas dirigidas contra múltiples fosfolípidos y moléculas proteicas. No pueden ser determinada por ELISA por sus estructuras heterogéneas, por lo cual son identificadas mediante pruebas indirectas que miden la prolongación de los tiempos de coagulación, a través del tiempo de protombina (PT) y tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) [16].

ACL: se determinan mediante pruebas de ELISA, detectando isótopos IgG e IgM, expresando sus unidades en GPL y MPL respectivamente. Valores mayores o iguales a 40 GPL o MPL o valores por encima del percentil 99 de la muestra de control normal, implican la positividad de ACL según criterios de Sidney. Se toman positivos también valores mayores o iguales a 20 GPL o MPL según el punto de corte del laboratorio y kit comercial utilizado. La presencia de dichos anticuerpos indiferentemente de los títulos, es patológico y a mayor título mayor riesgo trombótico. <20 bajo riesgo, 20-40 riesgo intermedio, >80 alto riesgo [16].

aA β 2GP1: se detectan mediante ELISA, encontrando isótopos IgG e IgM medidos en unidades por mL (U/mL). ELISA positivo para aA β 2GP1 corresponde a valores mayores al percentil 99 de la muestra control normal. A mayores títulos, mayor riesgo trombótico [16].

Tratamiento. En cuanto al manejo terapéutico del SAF, la principal acción a realizar es la trombopprofilaxis, ya sea primaria en casos de pacientes que aún no instalaron cuadros trombóticos, o secundaria en aquellos que ya sufrieron un evento trombótico [9] [11] [18] [22]. En los pacientes candidatos a trombopprofilaxis primaria, se hará hincapié en el control de los FRCV como ser obesidad, diabetes, hipertensión arterial, dislipemia y hábito tabáquico, así como también evitar el uso de anticonceptivos orales con carga estrogénica [9]. El manejo farmacológico de estos pacientes dependerá del riesgo cardiovascular individual. En los individuos con perfil de riesgo elevado podría considerarse su manejo con ácido acetil-salicílico (AAS) a bajas dosis (75-100 mg/día) asociando hidroxicloroquina especialmente en pacientes con LES [11] [18]. En situaciones de riesgo trombótico, como ser intervenciones quirúrgicas o reposo prolongado, es recomendada la utilización de heparina de bajo peso molecular en dosis trombo-profiláctica (enoxaparina 40 mg/día) [11] [23].

En el caso de la trombopprofilaxis secundaria, ésta se realiza en base a fármacos antitrombóticos. Es recomendado que el manejo de aquellos pacientes que sufrieron un evento trombótico pero no cumplen con los criterios de SAF, sea similar al manejo general de un paciente sin SAF con tromboembolias [22]. En caso de los individuos con SAF y eventos trombóticos, es variable si estos son arteriales o venosos [18] [22]. Pacientes con SAF y trombosis venosas deberán recibir anticoagulación indefinida con un INR objetivo entre 2-3. En cambio, aquellos que sufrieron trombosis arteriales es recomendado tratarlos de forma más intensa, con anticoagulación indefinida a un rango de INR entre 3-4 o mediante un tratamiento combinado de aspirina 100 mg/día y warfarina para lograr un INR entre 2-3 (éste último plan con menor nivel de evidencia) [22]. En la siguiente tabla, tomada de una revisión bibliográfica del año 2010, se especifica el manejo de los pacientes en los distintos escenarios clínicos posibles (tabla 4 anexo) [18].

Diversas revisiones aportan datos sobre casos de pacientes con SAF que, a pesar de un tratamiento adecuado, tienen un índice de recurrencia de fenómenos trombóticos bastante elevado. Son aquellos catalogados como SAF refractario [23] [24].

SAF obstétrico y LES.

Es característico que el lupus afecte a la mujer en el periodo fértil de su vida, si bien el embarazo no es hoy una contraindicación para estas mujeres el mismo debería ser siempre planificado, de coordinación y considerado de alto riesgo. Se cree que un período de 6 meses con la enfermedad controlada aleja las complicaciones tanto para la madre como para el bebé. Las principales complicaciones que se presentan durante el embarazo, es el brote lúpico, fenómenos trombofílicos, SAF, lupus neonatal, bloqueo cardíaco congénito, preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino y pérdidas fetales [25].

Se encuentra estudiado y bien determinado que el SAF y sus anticuerpos positivos están relacionados con las pérdidas de los embarazos. Por esta razón protocolos internacionales recomiendan el tratamiento con bajas dosis de AAS y/o heparina de bajo peso molecular mejora el resultado fetal en estos casos. Los fármacos utilizados durante el embarazo para el tratamiento del lupus son corticoides, hidroxicloroquina y azatioprina [25].

Las principales complicaciones durante el embarazo son: nefritis, serositis, trombofilias, hipertensión arterial, hemorragias, y complicaciones obstétricas como pre-eclampsia, eclampsia, prematuridad, crecimiento intrauterino retardado, síndrome HELLP, cuya sigla significa hemolisis, elevación enzimática hepática, trombopenia [25].

El pronóstico de estos embarazos dependerá entre muchos otros factores de la actividad del LES tanto clínica como de laboratorio, presencia o no de enfermedad renal, tratamiento con fármacos inmunosupresores con potencial teratógeno, por eso para regular estas variables se toma como tiempo aceptado 6 meses de estabilidad de las mismas previo a la gestación. Es de suma importancia los antecedentes obstétricos previos, evolución de los embarazos anteriores, abortos, gestación múltiple, complicaciones de los neonatos, afectación cardíaca, HTA, afección pulmonar (hipertensión pulmonar, enfermedad intersticial), presencia de anticuerpos anti-Ro y anti-La, ya que estos están relacionados con el bloqueo cardíaco y el lupus neonatal [25].

El brote lúpico se acepta en forma general que dependerá de la actividad de la enfermedad pre-concepcional y aunque se presente el embarazo en un LES inactivo alrededor del 30% pueden presentar reactivaciones. Esto se desarrolla con mayor frecuencia en el tercer trimestre y hasta tres a seis meses post parto [25].

El SAF predispone a trombosis arteriales y/o venosas, fracasos obstétricos, abortos dentro de las primeras 10 semanas, muertes fetales, prematuridad, bajo peso. Los ACL, AL y aA β 2GP1 son pronósticos durante el embarazo. Estudios han demostrado que la triple positividad asocia mayor riesgo [25].

Las recomendaciones internacionales para el tratamiento del SAF obstétrico se dividen en dos grandes grupos: 1) SAF sin trombosis previa, en abortos tempranos de repetición (pre embrionario o embrionario) se tratan con AAS a dosis baja sola o asociada a heparina de bajo peso molecular en dosis profilácticas, ejemplo enoxaparina 40 mg/día s/c. En pacientes con muerte fetal mayor a 10 semanas o parto pre-término menor a 34 semanas de gestación secundario a pre-eclampsia grave o insuficiencia placentaria se realizará tratamiento con ambos fármacos asociados en las mismas dosis [25].

2) SAF con trombosis previa, se realiza tratamiento con AAS en dosis baja asociada a heparina de bajo peso molecular en dosis terapéuticas (enoxaparina 1mg/kg s/c cada 12 horas) [25].

JUSTIFICACION.

Por lo mencionado en el marco teórico, es claro que no contamos con información epidemiológica de estas patologías en lo que refiere a nuestro país. A punto de partida de la falta de evidencia, se planteó la realización de este estudio con fines descriptivos, estudiando la prevalencia de distintas variables en pacientes con LES y comparando con los datos disponibles en la bibliografía. A su vez, en base a los resultados del análisis, se podrían sugerir posibles estrategias de abordaje a pacientes con LES en lo que refiere al manejo y predicción de eventos tromboembólicos.

OBJETIVOS.

Objetivo general:

- Determinar la prevalencia de SAF y fenómenos trombóticos arteriales y/o venosos en pacientes con LES asistidos en la unidad de enfermedades autoinmunes sistémicas del Hospital de Clínicas.

Objetivos específicos:

- Categorizar los pacientes en base a la presencia eventos trombóticos con aAF positivos, eventos trombóticos sin aAF positivos y aAF positivos sin fenómenos trombóticos.
- Estudiar las características clínicas de pacientes con LES que presentaron eventos trombóticos arteriales y/o venosos.
- Definir los territorios vasculares más afectados por los fenómenos trombóticos en la población seleccionada.
- Determinar la asociación entre la positividad de aAF y stroke.
- Determinar la asociación entre el tipo y título de aAF y el riesgo trombótico de los pacientes de la muestra.

METODOLOGIA.

- *Diseño de estudio.* Se realizó un estudio transversal, descriptivo y observacional, entre julio y setiembre de 2018, recolectando datos de pacientes con diagnóstico de LES. Se valoró edad, sexo, criterios ACR de clasificación diagnóstica de LES, criterios clasificatorios de SAF, antecedentes de stroke, tromboembolismo pulmonar (TEP), trombosis venosa profunda (TVP), IAM y otras trombosis, así como la presencia de FRCV.
- *Muestra de estudio.* La muestra investigada corresponde a pacientes con diagnóstico de LES asistidos en la unidad de enfermedades autoinmunes sistémicas de la Clínica Médica “C” del Hospital de Clínicas. El estudio se realizó en dicha unidad, recolectando datos entre julio y setiembre de 2018.
- *Criterios de inclusión.* Pacientes con diagnóstico clínico e inmunológico de LES; que cumplieron con al menos 4 de los criterios ACR del año 1997.
- *Criterios de exclusión.* Fueron excluidos pacientes con superposición con otras enfermedades autoinmunes sistémicas, salvo aquellos asociados con SAF y síndrome de Sjögren.
- *Operacionalización de las variables.* **Edad**, definida como el tiempo en años entre la fecha de nacimiento del individuo y la fecha de realización del estudio. Para su cálculo se utilizó la fecha de nacimiento que muestra la historia clínica del paciente. Es una variable cuantitativa continua medida en escala de razón. **Sexo**, definido como masculino o femenino en base a condiciones genotípicas y fenotípicas del individuo. Se tomó este dato del registro en la historia clínica del paciente. Es una variable cualitativa medida en escala nominal. **Fecha de diagnóstico de LES**, definida como fecha en la cual se realizó el diagnóstico de LES según los criterios ya mencionados. De ésta se desprende la variable **tiempo de evolución de LES**, definido como el tiempo en meses entre el diagnóstico de LES y la fecha de realización del estudio. Es una variable cuantitativa continua medida en escala de razón. **Trombosis**, definida como la obstrucción local del flujo sanguíneo en un vaso arterial, venoso o en la microcirculación a causa del proceso de trombosis [26]. Para su validez se consideraron aquellas trombosis arteriales o venosas confirmadas por métodos imagenológicos o anatomopatológicos, tal como especifican los criterios clasificatorios de SAF. Es una variable cualitativa dicotómica. A partir de ésta, surge la variable **localización del fenómeno trombótico**, definido de forma cualitativa nominal como arterial o venoso en base al territorio vascular que comprenda, y de los cuales se desprenderán categorías en

base a los datos recabados, para posteriormente realizar una clasificación más específica en base a los sectores del organismo involucrados. Los **eventos arteriales** se clasificaron como IAM, ACV (isquémico o hemorrágico)/accidente isquémico transitorio (AIT), TEP y otros, siendo estos últimos los territorios que no se incluyen en las categorías mencionadas anteriormente. Los **eventos venosos** fueron clasificados como TVP y otros, siendo estos últimos territorios que no se incluyen en la categoría previa. **Positividad de aAF**, definido como positivo o negativo para alguno de los 3 anticuerpos clásicos confirmados por métodos de laboratorio en base al punto de corte planteado por los criterios diagnósticos de SAF. Es una variable cualitativa nominal. De ésta se desprende la variable **título de anticuerpos**, definida como el valor cuantitativo del aAF informado por el laboratorio para cada individuo. **Diagnóstico de SAF**, definido en base a la presencia de los criterios de clasificación mencionados. Se utilizó a modo de variable dicotómica cualitativa (SI/NO). **Morbilidad en el embarazo**, definida como una variable cualitativa nominal en base a los criterios clasificatorios de SAF.

- **Técnicas para la recolección de datos:** Se recolectaron los datos directamente de las historias clínicas de los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión citados previamente, mediante la utilización de una grilla con todas las variables a evaluar (ver anexo). Para mantener el anonimato y confidencialidad de los datos recabados de los pacientes, se realizó la disociación de los mismos. Para ello, se asignó a cada sujeto de la investigación un código numérico y luego de recopilados los datos, no se tuvo acceso posterior a la historia clínica.

Análisis estadístico: Para el análisis de datos se utilizó el software SPSS 17.0. En las variables cualitativas se realizó el cálculo de la moda y frecuencia, en las cuantitativas se calculó la media, mediana y desvío. Los resultados se expresaron como valor absoluto, porcentajes y/o medias con sus respectivos desvíos estándar (SD). Los estudios de asociación se realizaron utilizando el test exacto de Fisher. Para todos los estudios se consideraron dos colas, tomando como significativos valores de $p < 0.05$.

- **Normas éticas:** se presentó el protocolo de investigación al Comité de Ética del Hospital de Clínicas el cual fue aprobado en Junio de 2018.

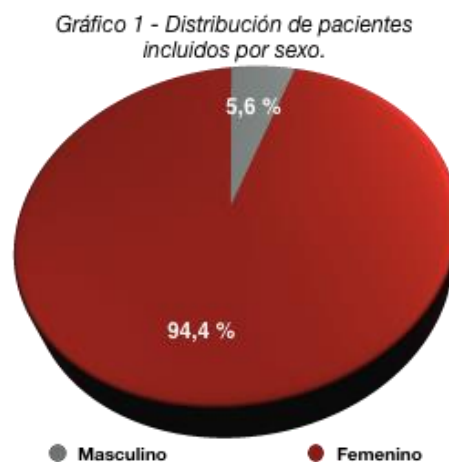
RESULTADOS.

Características sociodemográficos.

En base a los criterios de inclusión y exclusión citados en el protocolo, fueron incluidos 90 pacientes, revisando historias de pacientes que fueron asistidos consecutivamente a la unidad de autoinmunes. De los mismos, el 94,4% (85/90) fueron mujeres y el 5,6% (5/90) restante hombres (*gráfico y tabla 1*). La edad media de los pacientes al momento de la consulta fue de $45,7 \pm 14,8$ años con un rango entre 23-85 años. El tiempo de evolución promedio del LES al momento de la inclusión fue de $12,6 \pm 10,7$ años. La edad al debut diagnóstico del LES fue de $33,1 \pm 10,7$ años.

Tabla 1.

Sexo	Frecuencia absoluta	Frecuencia %
Femenino	85	94,4 %
Masculino	5	5,6 %
<i>Total</i>	90	100 %



Características clínicas e inmunológicas de pacientes con LES.

El 92,2% (83/90) cumplía criterios del ACR para LES, en tanto los 7 pacientes restantes además de contar con diagnóstico clínico e inmunológico de LES, cumplían con al menos 4 de los 17 criterios clasificatorios de SLICC. La media del número de criterios presentes para el ACR fue de $4,8 \pm 1,1$.

Características clínicas e inmunológicas de pacientes con antifosfolípidos y SAF.

Del total de pacientes, 32,22% (29/90) presentaron aAF positivos (AL positivo, ACL >40U/mL, aA β 2GP1 positivo). El 13,3% (12/90) presentaba SAF asociado (*gráfico 2*). De estos pacientes, un 83,3% (10/12) presentaron SAF trombótico, mientras que los dos restantes (16,7%) presentaron SAF obstétrico. Dentro de la totalidad de pacientes con SAF asociado, se observó que el marcador inmunológico predominante fue el AL, presente en los 12 pacientes. En cuanto a los pacientes que no presentaban SAF (78 pacientes), se analizó la presencia de marcadores de laboratorio positivos, encontrando que el 21,79% (17 pacientes) presentaban aAF, siendo 2 de ellos pacientes triples positivos (ACL, AL y aA β 2GP1) y 4 pacientes doble positivos. (*gráfico 3*).

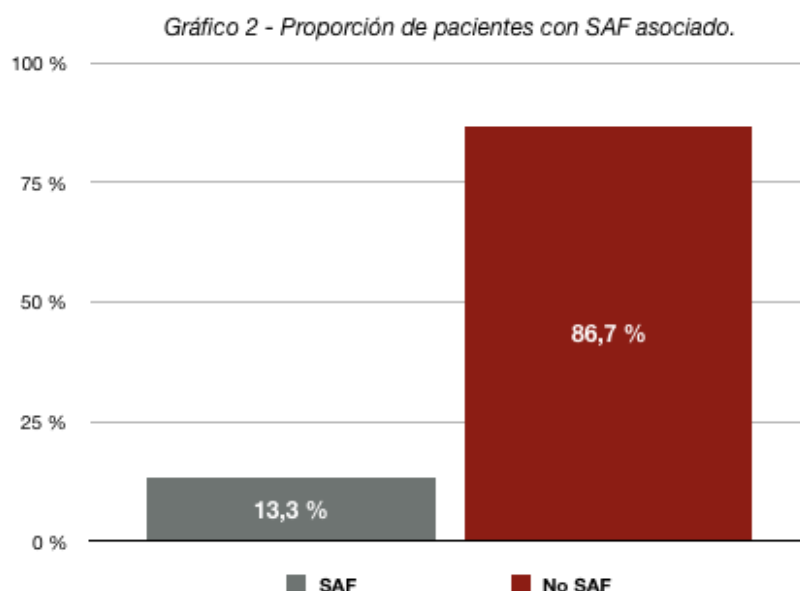
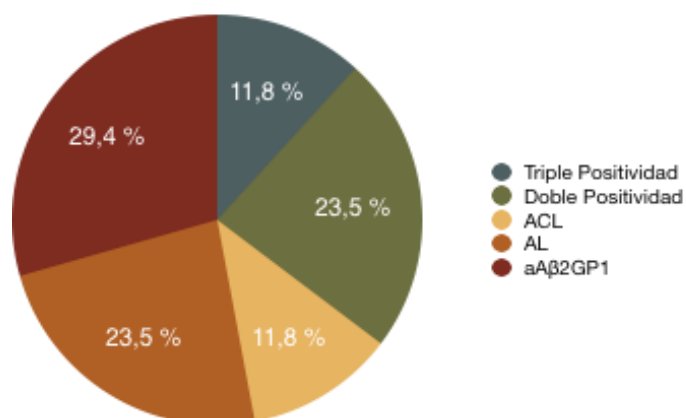


Gráfico 3 - Marcadores inmunológicos en pacientes sin SAF asociado.

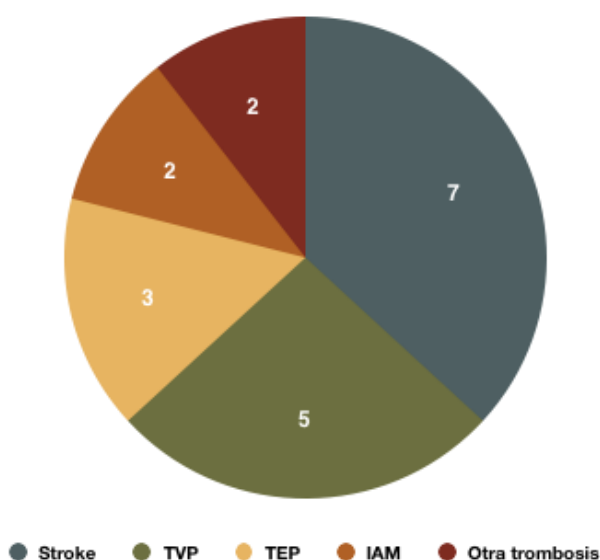


Del total de pacientes con diagnóstico de SAF trombótico asociado (10 pacientes), se observó que solo 6 de ellos cumplieron estrictamente con criterios clasificatorios de SAF, en lo que respecta a cumplir con la existencia de dos determinaciones positivas separadas mínimo por 12 semanas. Estos 6 pacientes representan el 6,66% del total de la muestra (90). En los restantes casos, el diagnóstico fue realizado con una única medida. En todos los casos los títulos presentes cumplían con los requisitos clasificatorios del SAF.

Eventos trombóticos.

Se observó que 16 pacientes (17,8%) de la totalidad de los incluidos en el estudio, presentaron algún evento trombótico (*tabla 2*). El 43,75% (7/16) presentó stroke, el 31,25% TVP (5/16), 18,75% TEP (3/16), 12,5% (2/16) IAM y 12,5% (2/16) otra trombosis (*gráfico 4*). Cabe aclarar, que 2 de los pacientes que sufrieron TEP, presentaron previamente TVP. A su vez, basándonos en el total de la muestra estudiada (90 pacientes), el 7,8 % presentó stroke, 5,6% TVP, 3,3% TEP, 2,2% IAM y 2,2 % otra trombosis. De los 16 pacientes con eventos trombóticos, un 62,5% (10/16) presentaban diagnóstico de SAF (trombótico), constituyendo el 11% del total de pacientes. Dentro de ellos, una paciente presentó más de un evento trombótico (stroke y TEP/TVP) con SAF asociado y AL como único aAF.

Gráfico 4 - Número de eventos trombóticos en relación al territorio vascular.



En lo que refiere a los pacientes que presentaron stroke (7 pacientes), el 85,7% (6/7) fueron mujeres, la media de edad de 42,8 años (rango de 27-61 años), donde el 71,4% (5/7) presentaban criterios de SAF. El 42,9% (3/7) fueron triple positivos para aAF, dos presentaron solo un aAF, en tanto que los dos restantes no presentaban criterios de SAF (*tabla 2*). De los

pacientes que presentaron stroke sin SAF asociado (2/7), 1 presento 4 FRCV (tabaquismo, HTA, diabetes y dislipemia) y el otro presento dislipemia. De aquellos que sufrieron stroke, 3 pacientes (3/7) presentaron hipertensión arterial como factor de riesgo cardiovascular concomitante. En 6 de los 7 pacientes el stroke fue de naturaleza isquémica. La media de edad al momento del stroke fue de $35,6 \pm 8$ años, todos con buena evolución, quedando los pacientes sin secuelas simbólicas ni sensitivo-motoras.

Asociación aAF y stroke.

Se realizó un análisis de los pacientes con stroke en función de la presencia de aAF positivos (AL positivo, ACL >40U/mL, aAβ2GP1 positivo). De los pacientes con stroke, la presencia de aAF le asigno riesgo determinado por OR de 6,15 (CI 95%: 1,11 - 33,9). Adicionalmente se realizó un segundo sub-análisis considerando únicamente la positividad de AL en pacientes con stroke mostrando que la presencia de éste confirió un riesgo determinado por OR de 11,3 (CI 95%: 2,0 - 64,1).

Tabla 2.

Paciente	SAF	Evento	AL	ACL	aAβ2GP1
1	Si	Trombosis arterial de MMII	+	+	+
3	No	TVP	-	-	-
9	Si	TVP/TEP	+	-	-
10	No	IAM	-	-	+
21	Si	TVP	+	-	+
60	Si	Trombosis venosa superficial y profunda	+	+	+
61	No	TEP	-	-	-
86	No	IAM	-	-	-
90	Si	TVP dos episodios	+	-	+
2	Si	ACV	+	+	+
20	Si	ACV	+	+	+
29	Si	ACV	+	-	-
53	No	ACV	-	-	-
55	No	ACV	-	-	-
57	Si	ACV	+	+	+
69	Si	ACV	+	-	-

DISCUSION.

Los pacientes con LES son susceptibles de desarrollar eventos vasculares trombóticos en virtud de la presencia de su mayor riesgo CV relacionado con la presencia de FRCV tradicionales y no tradicionales condicionando una ateromatosis subclínica y acelerada a la cual se debe adicionar el riesgo trombótico aportado por los aAF. En el trabajo presentado, la positividad de aAF fue de 32,22% (prácticamente 1 de cada 3 pacientes es positivo para esos anticuerpos). En relación a los eventos trombóticos encontramos que 17,8% presentaron por lo menos un evento trombótico. De éstos, el 62,5% fueron por SAF asociado. Vale decir que la prevalencia de SAF trombótico en la muestra analizada correspondió a 11% (prácticamente 1 de cada 10 pacientes con LES tuvo un evento trombótico). Las cifras encontradas en nuestro trabajo son comparables a las reportadas por otros autores [15] [27].

Particular análisis amerita el caso de una paciente que presentó más de un evento trombótico caracterizado por la presencia de una TVP y un TEP y posteriormente en la evolución desarrolló un ACV hemorrágico, en el marco del SAF y en tratamiento anticoagulante con warfarina, contando con el AL como único aAF.

De los eventos trombóticos encontrados, el de mayor prevalencia fue el stroke. El stroke en nuestra serie representó el 7,8% del total de la muestra, cifra similar a la reportada por series numerosas (con 1826 paciente con LES) como la del grupo SLICC [27].

Tener un factor de riesgo para tener un stroke no significa que éste vaya a suceder, pero el riesgo de sufrirlo aumenta proporcionalmente al número y la severidad de los factores de riesgo. Dentro de éstos tenemos factores de riesgo no modificables (edad, sexo, etnia, antecedentes familiares) y modificables (HTA, tabaquismo, diabetes, dislipemia, inactividad física, obesidad y enfermedad cardíaca). La HTA es el factor de riesgo más poderoso para sufrir un stroke, aumentando el riesgo entre 2 a 4 veces. El tabaquismo aumenta hasta dos veces el riesgo de sufrir un stroke isquémico y hasta 4 veces uno hemorrágico. La diabetes en términos de stroke y enfermedad cardiovascular, es equivalente a envejecer 15 años, causando injuria en vasos sanguíneos de todo el organismo incluyendo los cerebrales.

La edad a la que se produjeron los stroke en nuestra muestra fue considerablemente menor a la media de la edad de los pacientes con lupus (35,6 vs 45,7 años respectivamente). Esto pone en evidencia que a temprana edad el cerebro de los pacientes con LES es pasible de secuelas a lo que se suma el tratamiento anticoagulante de por vida, lo cual ensombrece la calidad de vida y el pronóstico funcional del cerebro.

El análisis de asociación de riesgo mostró una asociación positiva entre el desarrollo de stroke y la presencia de aAF. La presencia de aAF se asoció a un riesgo 6 veces mayor para desarrollar

un stroke, siendo el riesgo de mayor magnitud para el análisis de asociación entre AL y stroke, donde la presencia de éste otorgó un riesgo 11 veces mayor para el desarrollo de stroke.

Estos resultados son similares a los previamente conocidos sobre el elevado potencial trombogénico del AL, en especial para el desarrollo de stroke. El trabajo de Hanly y cols. mostró una asociación con tendencia positiva entre la presencia de AL y stroke sin encontrar resultados estadísticamente significativos [27].

El trabajo tiene como fortaleza intrínseca el aportar datos en relación a LES, SAF y eventos trombóticos en nuestro medio. No obstante, también presenta debilidades tales como: a) se trata de un trabajo transversal; b) el número de la muestra es pequeño tanto para LES como para stroke; c) debió haberse consignado en forma completa los factores de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa; d) el análisis de la asociación de riesgo que refleja mejor la realidad es una regresión multivariada y no el análisis univariado como el realizado en el presente trabajo.

El SAF es una de las trombofilias adquiridas más frecuentes que se caracterizan por tromboembolismo venoso y/o arterial y/o pérdida fetal, junto con la presencia de anticuerpos antifosfolípidicos. Las trombosis son usualmente recurrentes y con frecuencia afectan la circulación cerebral, aunque es difícil predecir qué pacientes con aAF desarrollarán trombosis y una vez que ésta se presente, se requerirá prevención secundaria con anticoagulación.

En nuestra serie la presencia de AL incrementó significativamente el riesgo de desarrollo de stroke. El stroke es una de las manifestaciones trombóticas más frecuente del SAF. Esta claramente establecido que aumenta el riesgo de isquemia cerebral transitoria y trombosis venosa cerebral en menores de 45 años. Cabe mencionar que los pacientes de nuestra muestra que presentaron stroke asociado a SAF todos tuvieron buena evolución sin secuelas neurológicas. La anticoagulación en estos tiene un rol terapéutico fundamental para prevenir futuros eventos. En estos pacientes se requiere reforzar la educación y la importancia de mantener el tratamiento de forma correcta ya que el mismo es de por vida y requiere un adecuado control y seguimiento por el equipo de salud.

Desde el punto de vista clínico es importante llegar precozmente al diagnóstico de SAF. Esto implica iniciar el tratamiento anticoagulante desde el momento en que aparece el primer test positivo para aAF (especialmente para AL, el más trombogénico de los tres). Es un riesgo elevado el esperar 12 semanas para contar con el hallazgo de una segunda determinación positiva de estos anticuerpos para comenzar con el tratamiento anticoagulante.

El uso de la hidroxicloroquina como parte del tratamiento del LES contribuye además con la disminución del desarrollo de ateromatosis y la disminución de los eventos trombóticos [23] [28] [29].

CONCLUSIONES.

Los pacientes con LES y particularmente los que tienen SAF asociado mostraron una mayor prevalencia de eventos trombóticos que aquellos sin SAF. La presencia del AL positivo demostró su particular trombogenicidad y el incremento del riesgo especialmente para la presencia del ACV, donde lo multiplicó once veces. La presencia de eventos trombóticos en pacientes sin aAF se ve asociada a la existencia de FRCV tradicionales.

Tal como se mencionó, los FRCV están estrechamente relacionados con el stroke, por lo que las políticas en salud y la educación de los pacientes que los presentan deben ser fundamentales a la hora de querer disminuir la incidencia del mismo. Un mayor número de pacientes debe ser incluido para refutar o refrendar los hallazgos encontrados en el presente trabajo.

REFERENCIAS.

- 1- Galindo, M., Molina, R. A., & Pablos Álvarez, J. L. (2017). Lupus eritematoso sistémico (I). Etiopatogenia. Manifestaciones clínicas. Historia natural. Pruebas diagnósticas. Diagnóstico diferencial. *Medicine*, 12(25), 1429–39.
- 2- Dolores, M., & Mesonero, A. (2017). Lupus eritematoso sistémico. Epidemiología y presentación clínica en el noroeste de España.
- 3- Colmán, I. A., Avila, G., Acosta, M. E., Aquino, A., Centurión Ii, O., & Duarte, M. (2016). Manifestaciones clínicas y laboratoriales en el Lupus Eritematoso Sistémico-LES. *Investig. Cienc. Salud. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud*, 1414(11). [https://doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014\(01\)94-109](https://doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014(01)94-109)
- 4- Enríquez, E., Kanaffo, S., & Lozano, F. (2017). Protocolo diagnóstico ante la sospecha de lupus eritematoso sistémico. *Medicine (Spain)*. <https://doi.org/10.1016/j.med.2017.01.005>
- 5- Rodríguez Almaraz, M. E., de la Cámara Fernández, I., & Pablos Álvarez, J. L. (2017). Lupus eritematoso sistémico (II). Evaluación de la enfermedad. Tratamiento. Manejo de las complicaciones. *Medicine (Spain)*. <https://doi.org/10.1016/j.med.2017.01.002>
- 6- Melchor Díaz, S., de los Riscos, M., & Rabadán Rubio, E. (2017). Protocolo de manejo terapéutico del lupus eritematoso sistémico. *Medicine (Spain)*. <https://doi.org/10.1016/j.med.2017.01.006>
- 7- Cairoli, E., Juan, C., & Bao, A. (2015). Puesta al día. Año XXIII No *Medicina @BULLET Mayo Año XXIII No*, 46(46), 25–36.
- 8- Kado, R. (2018). Systemic Lupus Erythematosus for Primary Care. *Prim Care Clin Office Pract*, 45, 257–270. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2018.02.011>
- 9- Negrini S, Pappalardo F, Murdaca G, Indiveri F, Puppo F. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. *Clin Exp Med. Springer International Publishing*; 2016;17(3):257–67.
- 10- Rozman C, Farreras P. Síndrome Antifosfolípídico. In: *Medicina Interna*. 2016. p. 1045–7.
- 11- Schreiber K, Sciascia S, De Groot PG, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz-Irastroza G, et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Prim*. 2018;4.
- 12- Cervera R, Boffa MC, Khamashta MA, Hughes GR V. The Euro-Phospholipid project: Epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus*. 2009;18.
- 13- Osio LF, Tobón GJ, Posada G, Toro CE, Cañas CA. Síndrome antifosfolípídico: descripción de una cohorte de 32 pacientes del suroccidente colombiano. *Rev*

- 14- Mejía-Romero R, García-Carrasco M, Galarza-Maldonado C, Santos P, Mendoza-Pinto C, Escárcega RO, et al. Primary antiphospholipid syndrome in Latin American mestizo patients: Clinical and immunologic characteristics and comparison with European patients. *Clin Rheumatol*. 2008;27(7):891–7.
- 15- Franco J-S, Molano-González N, Rodríguez-Jiménez M, Acosta-Ampudia Y, Mantilla RD, Amaya-Amaya J, et al. The Coexistence of Antiphospholipid Syndrome and Systemic Lupus Erythematosus in Colombians. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(10). Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0110242>
- 16- Cairoli E. Síndrome antifosfolipídico y escenarios clínicos posibles. *Tendencias en Med*. 2016;No 49:123–8.
- 17- Cavazzana I, Andreoli L. Update on antiphospholipid syndrome: Ten Topics in 2017. *Curr Rheumatol Rep*. Current Rheumatology Reports; 2018;13(1).
- 18- Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;376(9751):1498–509. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60709-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60709-X)
- 19- Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;378(21):2010–21. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1705454>
- 20- Cervera R, J. F, R.A. A. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Lessons from the “CAPS Registry.” *Curr Rheumatol Rev* [Internet]. 2007;3(1):41–6. Available from: http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L46592815%0Ahttp://www.ingentaconnect.com/content/ben/crr/2007/00000003/00000001/art00007%0Ahttp://dx.doi.org/10.2174/157339707779815768%0Ahttp://sfx.metabib.ch/sfx_locator?sid=EMBAS
- 21- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Derksen RHW, Groot PGDE, Koike T. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. 2006;(August 2005):295–306.
- 22- Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arzuza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: Report of a Task Force at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Lupus*. 2011;20(2):206–18.
- 23- Cairoli E. Síndrome Antifosfolipídico: clínica y terapéutica. *Tendencias en Med*. 2017;No 51.

- 24- Bazzan M, Vaccarino A, Stella S, Sciascia S, Montaruli B, Bertero MT, et al. Patients with antiphospholipid syndrome and thrombotic recurrences: A real world observation (the Piedmont cohort study). *Lupus*. 2016;25(5).
- 25- Almaraz, M. E. R., Rubio, E. R., & Lozano, F. (2017). Protocolo de manejo del lupus eritematoso sistémico en el embarazo. *Revista de La Educación Superior*, 12(25), 1474–1477. <http://doi.org/10.1016/j.med.2017.01.007>
- 26- Artagaveytia N, Bianchi S, Cayota A, Grille S, Lens D, Touriño C. Patogenia de la Trombosis. In: *Temas de Patología Médica*. 2017. p. 533.
- 27- Hanly JG, Li Q, Su L, Urowitz MB, Gordon C, Bae S-C, et al. Cerebrovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2018;70(10):1478–87. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.23509>
- 28- Petri M. Use of hydroxychloroquine to prevent thrombosis in systemic lupus erythematosus and in antiphospholipid antibody-positive patients. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13(1):77–80.
- 29- Cairolì E, Rebella M, Danese N, Garra V, Borba EF. Hydroxychloroquine reduces low-density lipoprotein cholesterol levels in systemic lupus erythematosus: a longitudinal evaluation of the lipid-lowering effect. *Lupus*. 2012;21(11):1178–82.

ANEXOS.

Tabla 1

CRITERIOS PARA DIAGNOSTICO DE LES DEL ACR 1997	
1. Eritema facial	
2. Lupus discoide	
3. Fotosensibilidad	
4. Úlceras orales	
5. Artritis no erosiva	
6. Serositis, pleuritis o pericarditis	
7. Enfermedad renal: proteinuria mayor de 0.5g en 24hs o presencia de cilindros celulares o hemáticos en el sedimento	
8. Alteraciones neurológicas, convulsiones o psicosis	
9. Alteraciones hematológicas: anemia hemolítica o leucopenia (menor de 4000 en 2 o más ocasiones) o linfopenia (menor de 1500 en 2 o más ocasiones) o trombocitopenia (menor de 100000)	
10. Alteraciones inmunológicas: Ac anti-DNA a título elevado, Ac anti-Sm, Ac antifosfolipídicos definidos por Ac anticardiolipina positivos o presencia de anticoagulante lúpico o serología luética falsamente positiva.	
11. ANA positivos	
Se requiere la presencia simultánea o a lo largo del tiempo de 4 o más criterios para el diagnóstico de LES diseminado.	

Tabla 2

CRITERIOS PARA DIAGNOSTICO DE LES DEL SLICC 2012.	
Criterios Clínicos	
1. Lupus Cutáneo Agudo o Subagudo 2. Lupus Cutáneo Crónico 3. Úlceras orales (paladar, bucal, lengua) o nasales 4. Alopecia no cicatrizal 5. Sinovitis de 2 o más articulaciones 6. Serositis: pleuritis o pericarditis (1 o más días) 7. Renal: radio proteína/creatinina o proteinuria de 24hs mayor o igual a 500mg presencia de cilindros hemáticos 8. Neurológico: convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple, mielitis, neuropatía central o periférica, síndrome orgánico cerebral 9. Anemia hemolítica autoinmune 10. Leucopenia < 4000 o linfopenia < 1000; una o más veces 11. Trombocitopenia <100000 al menos una vez	
Criterios inmunológicos	
1. ANA 2. Anti-DNA 3. Anti-Sm 4. Antifosfolípidos. 5. Hipocomplementemia (C3, C4 y CH50) Coombs directo (+) en ausencia de anemia hemolítica	
Se clasifica a un paciente como portador de LES si: • Nefritis lúpica comprobada por biopsia + ANA o Anti-DNA (+) • Reúne 4 o más criterios: incluyendo por lo menos un criterio clínico y un criterio inmunológico	

Tabla 3

CRITERIOS DE CLASIFICACION DEL SAF REVISADOS	
Criterios Clínicos	
<i>1) Trombosis vascular</i>	
Uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos en cualquier órgano o tejido. La trombosis debe ser confirmada y objetivada por un criterio validado (hallazgos inequívocos en estudios de imagen apropiados o anatomopatológicos). En la confirmación anatomopatológica, la trombosis debe estar presente sin evidencia significativa de inflamación de la pared vascular	
<i>2) Morbilidad del embarazo</i>	
a) Una o más muertes inexplicadas de un feto normoformado durante la semana 10 o más semanas de gestación, con morfología normal documentada por ecografía o por examen directo del feto. b) Uno o más nacimientos prematuros de un neonato normoformado antes de las 34 semanas de gestación debido a eclampsia o pre-eclampsia grave o insuficiencia placentaria grave. c) Tres o más abortos consecutivos, espontáneos, inexplicados, antes de las 10 semanas de gestación, excluyendo anomalías anatómicas u hormonales maternas y alteraciones cromosómicas maternas o paternas.	
Criterios de laboratorio	
1) AL en plasma, presente en dos o más ocasiones separadas entre ellas de 12 semanas, detectado de acuerdo a las guías de la Internacional Society on Thrombosis and Haemostasis. 2) Anticuerpos ACL isotipo IgG o IgM en suero o plasma, presente en título medio o alto (> 40 GPL o MPL, o mayores al percentil 99), en 2 o más ocasiones, separadas al menos de 12 semanas, determinados por un método de ELISA estandarizado. 3) aAβ2GP1 isotipo IgG y/o IgM en suero o plasma, en título mayor al percentil 99, presentes en 2 o más ocasiones, separadas al menos de 12 semanas, determinados por un método de ELISA estandarizado.	

Tabla 4

Escenarios Clínicos Tromboprofilaxis Primaria	Manejo Terapéutico
Pacientes con LES y aAF positivos.	Hidroxicloroquina y considerar aspirina a bajas dosis.
Pacientes asintomáticos con aAF positivos.	Sin tratamiento o aspirina a bajas dosis.
Recomendaciones usuales como para trombosis arterial.	Control de los FRCV.
Situaciones de alto riesgo (cirugía, postparto, inmovilización prolongada).	Tromboprofilaxis adecuada.
Escenarios Clínicos Tromboprofilaxis Secundaria	Manejo Terapéutico
Pacientes con SAF definido y primer evento trombotico venoso.	Anticoagulación indefinida con INR objetivo entre 2-3.
Pacientes con SAF definido y primer evento trombotico arterial.	Anticoagulación indefinida con INR objetivo entre 3-4 o tratamiento antitrombotico combinado.
Pacientes con SAF definido y eventos recurrentes a pesar de anticoagulación en rango de INR 2-3	Anticoagulación indefinida con INR objetivo entre 3-4 o terapias alternativas como ser terapéutica extendida con heparina de bajo peso molecular
Pacientes con trombosis venosa y anticuerpos positivos débiles o único anticuerpo positivo.	Recomendaciones usuales como para trombosis venosa profunda.
Pacientes con trombosis arterial y anticuerpos positivos débiles o único anticuerpo positivo.	Recomendaciones usuales como para trombosis arterial.

Grilla de recolección de datos.

Paciente	1	2	3
Sexo			
Edad			
Fecha diagnóstico LES			
Número de criterios ACR clínicos			
Número de criterios ACR inmunológicos			
Suma criterios ACR			
ACV			
Edad al stroke			
Isquémico/hemorrágico			
TEP			
TVP			
IAM			
Otras trombosis			
AL			
Fecha y título AL			
ACL			
Fecha y título ACL			
aA β 2GP1			
Fecha y título aA β 2GP1			
Criterios SAF			
Abortos espontáneos			
Óbito fetal			
Pretérmino			
Estado hipertensivo del embarazo			
HTA			
Diabetes			
Dislipemia			
Tabaquismo			
Observaciones			