

Síndrome antifosfolípido. Clínica, perfil inmunológico y tratamiento

Antiphospholipid syndrome. Clinical presentation, immunological profile, and treatment

Marta María Pérez de Alejo Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0002-9159-2042>

Lissette Ruiz Jorge¹ <https://orcid.org/0000-0002-2697-3500>

Eligio Barreto Fiu² <https://orcid.org/0000-0003-1564-3992>

Osmany Molina Concepción³ <https://orcid.org/0000-0003-4199-6652>

Aldo de Jesús Pérez de Alejo Rodríguez⁴ <https://orcid.org/0000-0002-2124-2178>

¹ Hospital Provincial Clínico-Quirúrgico Universitario "Arnaldo Milián Castro". Santa Clara. Villa Clara. Cuba.

² Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

³ Instituto de investigaciones en viandas tropicales. (INIVIT). Villa Clara. Cuba

⁴ Policlínico Juan Bruno Zayas, Cifuentes, Villa Clara, Cuba.

* Autor responsable de la correspondencia: martaperezdealejorodriguez@gmail.com

RESUMEN

Introducción: el síndrome antifosfolípido tiene manifestaciones clínicas heterogéneas, instrumentos específicos de diagnóstico y guías para su tratamiento.

Objetivo: describir aspectos clínicos, de laboratorio del perfil inmunológico y del tratamiento de enfermos con el síndrome antifosfolípido.

Métodos: se realizó una investigación descriptiva, transversal en el Hospital "Arnaldo Milián Castro" en el período de 2022 a 2024 como parte de un proyecto doctoral institucional. La población estuvo conformada por los pacientes con síndrome antifosfolípido diagnosticados y seguidos en la Consulta de enfermedades autoinmunes de 2000 a 2015 (208) y la muestra (128) seleccionada por los criterios. Se estudiaron variables clínicas, de laboratorio del perfil inmunológico y tratamiento médico.

Resultados: el 93,7% de la población cursó con lupus eritematoso sistémico. El síntoma inicial más frecuente fue la morbilidad obstétrica por aborto de menos de 10 semanas (30,5%). El síndrome trombótico fue la manifestación clínica con criterio más relevante (84,4%), de ellas la venosa (52,3%), en localización ileofemoral (64,2%). Entre las manifestaciones clínicas sin criterio el livedo reticularis obtuvo 40,6%. En el perfil inmunológico el anticoagulante lúpico fue positivo en 98,4% y la prednisona el tratamiento médico de más empleo (83,6%).

Conclusiones: la mayoría de los pacientes tuvieron lupus eritematoso sistémico, síntoma inicial el aborto de menos de 10 semanas; presentaron como manifestación clínica más relevante la trombosis venosa profunda ileofemoral y síntoma sin criterio, el livedo reticularis. El anticoagulante lúpico representó el resultado de laboratorio principal para el diagnóstico y la prednisona el medicamento más empleado en el tratamiento.

Palabras claves: síndrome antifosfolípido; síntoma inicial; manifestaciones clínicas con criterio y sin criterio; perfil inmunológico; tratamiento médico

ABSTRACT

Introduction: Antiphospholipid syndrome has heterogeneous clinical manifestations, specific diagnostic tools, and treatment guidelines.

Objective: To describe clinical, laboratory, immunological profile, and treatment aspects of patients with antiphospholipid syndrome.

Methods: A descriptive, cross-sectional study was conducted at the "Arnaldo Milián Castro" Hospital from 2022 to 2024 as part of an institutional doctoral project. The study population consisted of patients diagnosed with antiphospholipid syndrome and followed up at the Autoimmune Diseases Clinic from 2000 to 2015 (208), and the sample (128) was selected according to the established criteria. Clinical variables, laboratory immunological profile, and medical treatment were studied.

Results: 93.7% of the study population had systemic lupus erythematosus. The most frequent initial symptom was obstetric morbidity due to miscarriage of less than 10 weeks (30.5%). Thrombotic syndrome was the most relevant clinical manifestation meeting diagnostic criteria (84.4%), of which venous thrombosis was present (52.3%), with iliofemoral thrombosis occurring in 64.2%. Among the non-critical clinical manifestations, livedo reticularis was present in 40.6%. In the immunological profile, the lupus anticoagulant was positive in 98.4% of cases, and prednisone was the most frequently used medical treatment (83.6%).

Conclusions: The majority of patients had systemic lupus erythematosus, with miscarriage before 10 weeks of gestation as their initial symptom. The most relevant clinical manifestation was iliofemoral deep vein thrombosis, and livedo reticularis was a non-critical symptom. The lupus anticoagulant was the primary laboratory result for diagnosis, and prednisone was the most frequently used medication in treatment.

Key Words: antiphospholipid syndrome; initial symptom; clinical manifestations with and without criteria; immunological profile; medical treatment

Recibido: 19/09/2025

Aprobado: 14/12/2025

INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por trombosis arterial, venosa o de la microcirculación, morbilidad del embarazo y manifestaciones no trombóticas en pacientes con persistencia positiva de anticuerpos antifosfolípidos (aAFLs) del tipo anticoagulante lúpico (AL), anticardiolipina (ACL) y anti β 2 glicoproteína 1(a β 2GP1).⁽¹⁾ Se presenta de forma primaria o secundaria a otras enfermedades, principalmente al lupus eritematoso sistémico (LES). Se plantea que las diferencias entre ambos tipos son genéticas.⁽²⁾

En los Estados Unidos, en un estudio del año 2021, se estimó una prevalencia poblacional del SAF de 0,05%, cinco veces más frecuente en mujeres que en los hombres y mayor frecuencia en adultos jóvenes entre 15 y 50 años.⁽³⁾ Después, en 2022, se informó una incidencia anual de uno a dos casos por 100 000 habitantes, una prevalencia de 40 a 50 casos por 100 000 habitantes y una mortalidad mayor en un 50% a 80% respecto a la población general.⁽⁴⁾

El SAF tiene manifestaciones clínicas heterogéneas como: trombocitopenia, livedo reticular, lesiones de las válvulas cardíacas, úlceras en miembros e infarto cerebral, entre otras. Su evolución puede ser impredecible y potencialmente devastadora, con mayor morbilidad y mortalidad entre personas jóvenes, debido a los diferentes patrones de expresión de esta enfermedad.^(2,5)

El interés mundial en el estudio del SAF aumentó en los últimos años, lo que triplicó su incidencia, asociado al uso de instrumentos específicos de diagnóstico y a la elaboración de guías para su tratamiento a nivel internacional;⁽⁵⁾ sin embargo, aún son insuficientes los esfuerzos investigativos que permitan consensos definitivos de sus expresiones clínicas.

En tal sentido, este trabajo tiene como objetivo describir aspectos clínicos, de laboratorio del perfil inmunológico y del tratamiento de enfermos con el síndrome antifosfolípido.

MÉTODOS

Tipo de estudio y contexto de la investigación: se realizó una investigación descriptiva, transversal en el Hospital Universitario Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro" de la Ciudad de Santa Clara, Provincia de Villa Clara, en el período de 2022 a 2024 como parte de un proyecto doctoral institucional.

Población: estuvo conformada por los pacientes con SAF diagnosticados y seguidos en la Consulta de enfermedades autoinmunes del Hospital antes señalado desde 2000 a 2015 (208).

Muestra: estuvo integrada por 128 pacientes, seleccionados por criterios

- Criterios de inclusión: cumplieron con los criterios de la clasificación de Sapporo de 1999, revisada en Sidney, 2006⁽⁵⁾
- Criterios de exclusión: tuvieran en curso otras enfermedades autoinmunes, diferentes del LES, infecciosas o neoplásicas.

Procedimientos en la investigación

La población de estudio fueron pacientes atendidos en la Consulta territorial (Provincias de Villa Clara, Cienfuegos y Sancti Espíritus) de enfermedades autoinmunes sistémicas, del Hospital Universitario Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro", con lupus eritematoso sistémico con SAF al diagnóstico, con SAF presuntivo primario remitidos o no por diferentes Especialistas (en Obstetricia, Angiología, Hematología, Neurología, Neumología y otros) por un período de 15 años.

En consulta de inicio se procedió al interrogatorio y al examen físico de los pacientes con el empleo del método clínico epidemiológico y de la observación científica, se les confeccionó la historia clínica y se obtuvo la información necesaria para la confirmación del diagnóstico a través de la clasificación para SAF de Sapporo de 1999, revisada en Sidney 2006.⁽⁵⁾

Durante el seguimiento, a los pacientes con SAF se les indicaron los complementarios de laboratorio y del perfil inmunológico e imagenológicos que, por protocolo, confirman el SAF primario o asociado a LES. Además, se les realizó ecocardiograma para detectar valvulopatías (endocarditis de Libman Sacks, engrosamiento valvular, estenosis e insuficiencias), hipertensión pulmonar, trombosis intracardíaca, miocardiopatías y derrame pericárdico. A los enfermos con al menos un criterio clínico, obstétrico, trombótico o ambos, se les indicaron los aAFLs anticoagulante lúpico (AL) y la anticardiolipina (aCL).

El protocolo de tratamiento que se empleó en las trombosis arteriales y venosas fue la heparina de bajo peso molecular (HBPM), en dosis de 60 unidades dos veces al día (dosis terapéutica), seguido de warfarina oral de 4 a 6 mg al día. La HBPM fue suspendida al alcanzar el International Normalized Ratio (INR) deseado de 2 a 3, en los pacientes con trombosis venosa y de 3 a 3,5 para la trombosis arterial; excepto para la trombosis cerebral, en la que fue indicada la aspirina en dosis de 81 mg diarios, ambos de forma indefinida. En una paciente que hizo alergia a la warfarina se empleó el acenocumarol en dosis de 4-8 mg al día.

En los enfermos con SAF secundario al LES se emplearon prednisona, cloroquina, hidroxicloroquina y azatioprina. En los que tuvieron complicaciones renales, cardiovasculares y neurológicas graves se utilizó metilprednisolona endovenosa: un gramo diario por tres días e intacglobin en dosis de 400 mg x kg de peso al día, endovenoso, durante cinco días, además de pulsos de ciclofosfamida en dosis de 0,75x m^2 sc una vez al mes durante seis meses, con una dosis igual de refuerzo al año y otra a los dos años.

Algunos pacientes, durante su evolución, presentaron ingresos hospitalarios en salas especializadas o de Terapia Intensiva por eventos trombóticos iniciales o recurrentes. La periodicidad del seguimiento (mensual, trimestral, semestral o anual) para cada paciente se estableció de acuerdo a la presencia o no de complicaciones y el uso de warfarina.

En un segundo momento, tras la valoración continua de los pacientes, se decidió realizar un corte transversal del proceso de investigación para presentar, hasta ese momento, los aspectos epidemiológicos, clínicos e inmunológicos que caracterizaron la población.

Métodos empíricos de obtención de la información

- Observación de los pacientes en consulta de inicio y de seguimiento de las manifestaciones clínicas en el examen físico

- Análisis documental de las historias clínicas ambulatorias o de ingreso hospitalario en las que se registraron datos necesarios para la investigación
- Instrumento empírico de recolección del dato: guía de revisión documental.

Descripción operacional de las variables

Variables clínicas

- a) Síntoma inicial del SAF: primera manifestación clínica que presentaron los pacientes con criterio de SAF o sin criterio.⁽⁵⁾ Se estratificó en tres grupos: trombosis vascular arterial o venosa, morbilidad en el embarazo y manifestaciones clínicas sin criterio.
- b) Manifestaciones clínicas con criterio de SAF
 - Síndrome antifosfolípido trombótico: variante del SAF que presenta solo criterios relacionados con trombosis arteriales o venosas (Si/No)
 - ✓ Trombosis arteriales: se definió como la oclusión por una masa de material hemático coagulado con fibrina y plaquetas, adherente a la pared vascular arterial, con diagnóstico clínico del Especialista en Angiología y corroborado por estudio Doppler. Se consideraron nueve subgrupos: cerebrales, retinianas, subclavias, coronarias, radiales, digitales, mesentéricas, poplíticas y asociación de arterias cerebral y suprarrenal
 - ✓ Trombosis venosas: se definió como la oclusión por una masa de material hemático coagulado con fibrina y plaquetas, adherente a la pared vascular venosa o en la aurícula izquierda, con diagnóstico clínico del Especialista en Angiología y corroborado por estudio Doppler o ecocardiografía transtorácica. Se definieron nueve subgrupos: superficial, axilosubclavia, pulmonar, porta, ileofemoral, poplítica y las combinaciones de las venas ileofemoral y pulmonar, de la vena cava superior y pulmonar; además, el estrato aurícula izquierda
 - Síndrome antifosfolípido obstétrico: variante del SAF que presentó solo criterios relacionados con morbilidad en el embarazo: (Si/No)
 - ✓ una o más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal a las 10 semanas o más de gestación, documentado por ecografía o examen directo del feto
 - ✓ uno o más partos prematuros de un recién nacido morfológicamente normal de 34 semanas de gestación o menos a causa de una preeclampsia o eclampsia grave o una insuficiencia placentaria grave
 - ✓ tres o más abortos espontáneos consecutivos inexplicables antes de las 10 semanas de gestación en los que se excluyan anormalidades anatómicas u hormonales maternas y cromosomopatías maternas o paternas
 - Síndrome antifosfolípido mixto: variante del SAF que presentó criterios relacionados con trombosis arterial o venosa en cualquier localización y morbilidad en el embarazo (Si/No)
- c) Manifestaciones clínicas extracriterio o sin criterio de SAF⁽⁷⁾
 - Livedo reticular: proceso vasospástico acentuado por la exposición al frío que se manifiesta por un moteado azul rojizo característico que afecta las piernas y, con menos frecuencia, los brazos. Representado por un patrón con círculos cerrados finos en el livedo reticular y círculos incompletos y gruesos en el livedo racemosa. Se consideró el tamaño del patrón reticular $\geq 10\text{mm}$ en el livedo extenso o $<10\text{mm}$ para el livedo fino. No se requirió de la biopsia para su confirmación, pero en las realizadas se excluyó en presencia de infiltrado inflamatorio.⁽¹⁾ (Si/No)
 - Trombocitopenia: recuento de plaquetas inferior a $100 \times 10^9/\text{l}$ o $100 \times 10^3\text{mm}^3$ en dos o más ocasiones (Si/No)
 - Anemia hemolítica autoinmune: trastorno hematológico adquirido ocasionado por el aumento de la destrucción periférica de eritrocitos, mediada por autoanticuerpos dirigidos contra antígenos eritrocitarios; el diagnóstico se confirmó clínicamente y por la prueba de Coombs directa positiva (Si/No)

- Úlceras en miembros inferiores: soluciones de continuidad circunscritas en forma de cráter en la piel de las extremidades inferiores producida por necrosis tisular secundaria a procesos isquémicos (Si/No)
- Alteraciones valvulares cardíacas: se consideró a todas las valvulopatías independientemente de la válvula afectada siempre que esta última fuera producida por el SAF y que tuvieran como consecuencia: estenosis o insuficiencias de las válvulas aórtica o mitral (o cualquier combinación de ellas) y si la valvulopatía fuera severa, corroborada por ecocardiografía Doppler. Se incluyó el engrosamiento valvular >3mm, engrosamiento localizado en la porción proximal o media de la válvula, nódulos irregulares en la cara auricular del borde de la válvula mitral o aórtica, constatadas por un Especialista en Cardiología y corroborada por ecocardiograma (transtorácico o transesofágico) o historia de cirugía valvular.⁽¹⁾ (Si/No)
- Fenómeno de Raynaud: respuesta vascular exagerada secundaria al frío o al estrés caracterizado por cambios de coloración de la piel en diferentes localizaciones de zonas distales y provocado por episodios súbitos transitorios y recurrentes de palidez o cianosis, su patogenia es un vasoespasio de arterias y arteriolas. Se corroboró por pletismografía digital (Si/No)
- Corea: trastorno neurológico caracterizado por movimientos involuntarios, rápidos, irregulares y no rítmicos que involucran diferentes partes del cuerpo como los brazos, las piernas, la cabeza, la cara o el tronco. Puede ser leve o pronunciada y afectar la capacidad para llevar a cabo actividades diarias. Estos movimientos se consideraron suficientes para el diagnóstico clínico (Si/No)
- Epilepsia: caracterizada por la presencia de convulsiones recurrentes, que son episodios breves de actividad cerebral anormal y pueden manifestarse como movimientos incontrolables, alteraciones de la conciencia, sensaciones o emociones anormales o combinación de estos síntomas. El diagnóstico se estableció con los síntomas y los resultados de la resonancia magnética nuclear (RMN), de la tomografía axial computadorizada (TAC) y del electroencefalograma (Si/No)
- Migrña: trastorno neurológico crónico caracterizado por episodios recurrentes de cefalea intensa y pulsátil, generalmente en hemicránea, acompañada de vómitos, náuseas, fotofobia, fonofobia, mareos y visión borrosa o de candelillas. El diagnóstico se determinó clínicamente por los antecedentes y se descartaron otras causas de cefalea con estudios de imagen cerebral con TAC y RMN -o ambas- (Si/No)
- Nefropatía por SAF: es una vasculopatía de pequeños vasos con microangiopatía trombótica e hiperplasia intimal fibrótica, trombo recanalizado arterial y arteriolar, atrofia cortical focal y tiroidización tubular, en ausencia de vasculitis, que puede llevar al fallo renal agudo o crónico. El diagnóstico se realizó con la presencia de proteinuria, hematuria en el conteo de Addis y creatinina elevada; para descartar la nefritis lúpica se realizó la biopsia renal con inmunofluorescencia (Si/No)

Lupus eritematoso sistémico en pacientes con SAF

Enfermedad autoinmune sistémica producida por complejos inmunes que afecta la piel, las articulaciones, los riñones, el corazón, los pulmones y el sistema nervioso. Se confirmó con los criterios revisados para la clasificación del LES del American College of Rheumatology (≥ 4 criterios).⁽⁶⁾ (Si/No)

VARIABLES DE LABORATORIO DEL PERFIL INMUNOLÓGICO

- a) Serología o Veneral Disease Research Laboratory (VDRL): técnica de floculación que utiliza el antígeno de cardiolipina para detectar anticuerpos antitreponémicos inespecíficos producidos por el individuo ante una infección sifilítica. El resultado se evaluó como: reactiva, baja reactiva y no reactiva. Se consideró la baja reactiva como indicador inmunológico del SAF
- b) Anticuerpos antinucleares (ANA): son inmunoglobulinas que reconocen componentes celulares autólogos nucleares y citoplasmáticos. La positividad se consideró según estudio cualitativo o mediante la prueba de ELISA, con resultado mayor o igual a 20 u/l

- c) Anticuerpo anti-DNA: anticuerpo contra el ácido desoxirribonucleico (DNA). La presencia en sangre indica LES u otras enfermedades autoinmunes relacionadas. La positividad se consideró según estudio cualitativo o mediante la prueba de ELISA, con resultados superiores a 20 u/l
- d) Anticuerpo anticardiolipina: anticuerpo que se dirige específicamente contra los fosfolípidos de cardiolipina, molécula que se encuentra en las membranas de las células. Su presencia en sangre se asocia a complicaciones trombóticas venosas y arteriales, así como a morbilidad del embarazo en el SAF. La positividad se consideró según estudio cualitativo o mediante la prueba de ELISA, con resultados superiores a 20 u/l
- e) Anticoagulante lúpico: anticuerpo antifosfolípido que reacciona contra una amplia gama de fosfolípidos aniónicos, se determinó con el tiempo parcial de tromboplastina activada (PTA) y el tiempo de coagulación con caolín. La positividad se demostró con la prolongación del tiempo de coagulación del plasma.
- f) Complemento C3 y C4 bajos: son proteínas del sistema del complemento que disminuyen en respuesta a una hiperactividad del sistema inmunológico y a la formación de complejos inmunes, como ocurre en enfermedades como LES. Los resultados bajos para C3 y C4, menor de 0,78 mmol/l y menor de 0,10 mmol/l, respectivamente. Se valoró en presencia o ausencia de valores bajos
- g) Crioglobulinas: son inmunoglobulinas anormales en la sangre que precipitan o coagulan a temperaturas por debajo de 37 °C, su formación puede causar daño tisular y desencadenar una respuesta inflamatoria y trombótica en diferentes órganos. Se determinó la presencia a través de la prueba visual de la precipitación o coagulación del suero a temperatura de 4 °C, seguido de la disolución al calentarla
- h) Factor reumatoide (FR): autoanticuerpo de tipo IgM dirigido contra la porción Fc de la inmunoglobulina G (IgG). La aglutinación o la formación de complejos precipitados indican la presencia de factor reumatoide.
- i) Prueba de Coombs (directa): prueba de detección de anticuerpos antiglobulinas en la superficie de los glóbulos rojos. Se determinó positiva al detectar aglutinación de los glóbulos rojos después de la administración del reactivo que contiene anticuerpos antiinmunoglobulina humana
- j) Gammaglobulina (IgG): son proteínas producidas por células del sistema inmunológico que se elevan en presencia de enfermedades infecciosas, hematológicas y autoinmunes. Se consideró hipergammaglobulinemia IgG por encima de 16 g/l.

VARIABLES DE TRATAMIENTO MÉDICO EMPLEADO

Los medicamentos que se usaron fueron: hidroxicloroquina/cloroquina, prednisona, azatioprina, warfarina y aspirina de forma regular por vía oral en dosis terapéutica o de mantenimiento. Se evaluó en empleado o no.

ANÁLISIS Y PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Para el procesamiento de la información los datos se almacenaron en Microsoft Excel versión 16.0⁽⁸⁾ y fueron exportados al procesador estadístico SPSS versión 22.0.⁽⁹⁾ En la estadística descriptiva se emplearon frecuencias absolutas y relativas (por cientos). Los resultados se presentaron en textos, tablas y figuras estadísticas.

ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

El estudio se rigió por los principios éticos para la investigación biomédica establecido en la Declaración de Helsinki, de beneficencia/no maleficencia y respeto/autonomía. Los resultados que se presentan constituyen salidas del proyecto doctoral "Sistema pronóstico integral de pacientes cubanos con SAF", aprobado por el Comité de Ética y el Consejo Científico del Hospital Universitario Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro" de Villa Clara.

RESULTADOS

La investigación incluyó 128 pacientes con SAF, de los que el 93,7% tuvo asociada la enfermedad de lupus eritematoso sistémico. El resumen de las características clínicas de los pacientes se muestra en la Tabla 1.

De los síntomas iniciales del SAF fue más frecuente, de las trombosis arteriales, el infarto cerebral (7,0%), de las trombosis venosas, la profunda de miembros inferiores (25%) y de la morbilidad materna el aborto de menos de diez semanas de gestación (30,5%).

Dentro de las manifestaciones clínicas con criterio el SAF trombótico se diagnosticó en el 84,4% y de ellos casi la mitad fue venosa (52,3%), el síndrome obstétrico se presentó en 57 gestantes (44,5%), la expresión más frecuente fue la muerte fetal de diez semanas o más (19,5% del total poblacional y el 68,4% de las manifestaciones de este tipo). El mixto ocupó el 19,5%.

En la clínica del SAF sin criterio el síntoma inicial más frecuente fue el livedo reticularis (40,6%); la nefropatía y el fenómeno de Raynaud se observaron en alrededor del cuarto poblacional.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con síndrome antifosfolípido primario y asociados a lupus eritematoso sistémico

| CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS | | NO | % |
|--|--|-----|------|
| Síntoma inicial del síndrome antifosfolipídico | Trombosis arterial | | |
| | Infarto cerebral | 9 | 7,0 |
| | Infarto miocárdico agudo | 3 | 2,3 |
| | Ataque transitorio de isquemia | 2 | 1,6 |
| | Trombosis arterial de miembros | 2 | 1,6 |
| | Trombosis digital | 1 | 0,8 |
| | Trombosis venosa | | |
| | Trombosis venosa profunda de miembros inferiores | 32 | 25,0 |
| | Tromboembolismo pulmonar | 4 | 3,1 |
| | Trombosis venosa superficial | 1 | 0,8 |
| | Morbilidad en el embarazo | | |
| | Aborto de menos de 10 semanas | 39 | 30,5 |
| | Muerte fetal | 11 | 8,6 |
| | Parto pretérmino con eclampsia | 2 | 1,6 |
| | Parto pretérmino con pre-eclampsia | 1 | 0,8 |
| Manifestaciones con criterio | Síndrome antifosfolipídico trombótico | | |
| | Trombosis venosa | 67 | 52,3 |
| | Trombosis arterial | 41 | 32,0 |
| | Subtotal | 108 | 84,4 |
| | Síndrome antifosfolipídico obstétrico | | |
| | Muerte fetal de 10 semanas o más | 25 | 19,5 |
| | Aborto de menos de 10 semanas | 13 | 10,2 |
| | Parto pretérmino con pre-eclampsia | 10 | 7,8 |
| | Parto pretérmino con eclampsia | 5 | 3,9 |
| | Parto pretérmino por insuficiencia placentaria grave | 4 | 3,1 |
| | Subtotal | 57 | 44,5 |

| | | | |
|------------------------------|---|----|------|
| | Síndrome antifosfolipídico mixto | 25 | 19,5 |
| Manifestaciones sin criterio | Livedo reticularis | 52 | 40,6 |
| | Nefropatía por SAF | 34 | 26,6 |
| | Fenómeno de Raynaud | 32 | 25,0 |
| | Migraña | 28 | 21,9 |
| | Alteraciones valvulares cardíacas | 25 | 19,5 |
| | Úlcera en miembros inferiores | 25 | 19,5 |
| | Epilepsia | 20 | 15,6 |
| | Trombocitopenia | 8 | 6,3 |
| | Corea | 3 | 2,3 |
| | Anemia hemolítica autoinmune | 1 | 0,8 |

Por ciento calculado respecto al total

Fuente: Historia clínica

Del total de trombosis venosa fue más frecuente la ileofemoral (43, 64,2%) y de las arteriales la cerebral (25, 61,0%). Estos datos aparecen en la Tabla 2.

Tabla 2. Localización de las trombosis arteriales y venosas

| Localización de las trombosis | No | % ^a |
|-------------------------------|--------------------------|----------------|
| Arteriales (n=41) | Cerebral | 25 |
| | Coronaria | 7 |
| | Mesentérica | 3 |
| | Poplítea | 2 |
| | Digital | 1 |
| | Subclavia | 1 |
| | Radial | 1 |
| | Retina | 1 |
| | Cerebral y suprarrenal | 1 |
| | | |
| Venosas (n=67) | Ileofemoral | 43 |
| | Subclavia | 3 |
| | Pulmonar e ileofemoral | 3 |
| | Superficial | 3 |
| | Portal | 2 |
| | Humeral | 1 |
| | Axilosubclavia | 1 |
| | Pulmonar y cava superior | 1 |
| Aurícula izquierda | 1 | 100 |

^a Por ciento calculado respecto al total de trombosis (n)

Fuente: Historia clínica

Como se observa en la Tabla 3 el anticoagulante lúpico se realizó en la totalidad de la muestra (resultó positivo el 98,4%); el ANA en 88 (63, 71,6%).

Los exámenes de serología, del factor reumatoide y de las gammaglobulinas IGG, C4 y crioglobulina fueron los de más disponibilidad; de ellos, el que mostró mayor por ciento de positividad fue la gammaglobulina IGG (35,4%).

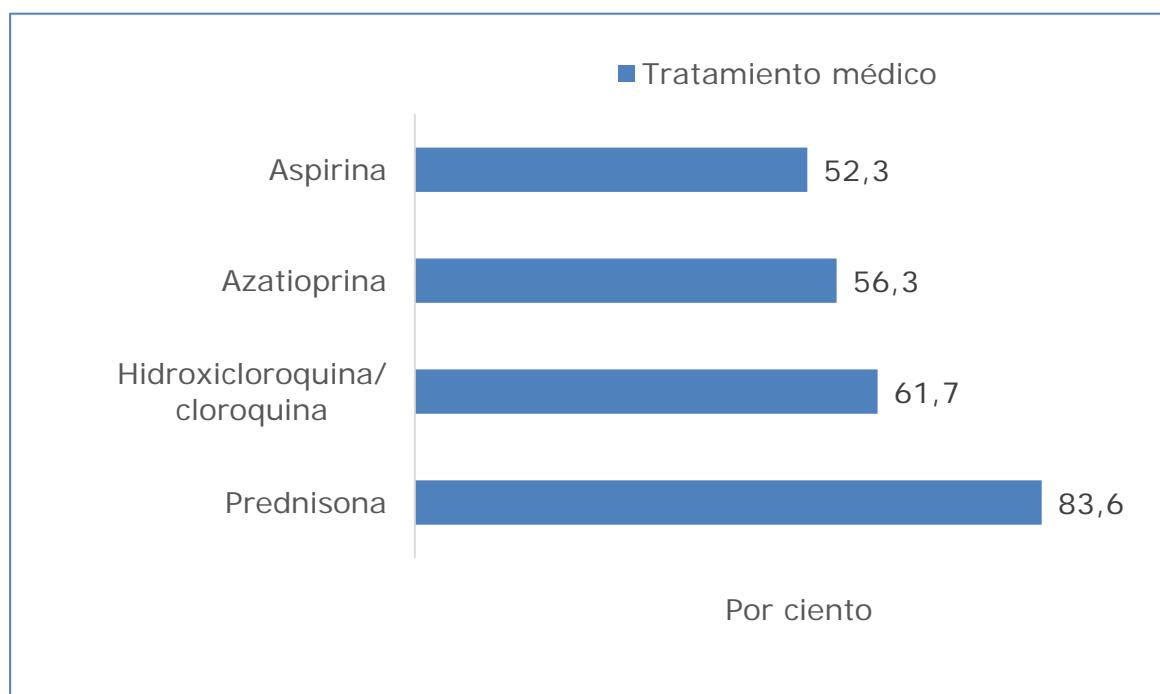
Tabla 3. Realización y resultado de los exámenes de laboratorio del perfil inmunológico

| Variables de laboratorio del perfil inmunológico | Exámenes realizados | Exámenes positivos | % |
|--|---------------------|--------------------|------|
| Anticoagulante lúpico | 128 | 126 | 98,4 |
| ANA | 88 | 63 | 71,6 |
| Anti DNA | 24 | 12 | 50,0 |
| Anticuerpo anticardiolipina | 13 | 6 | 46,2 |
| Gammaglobulina IGG | 96 | 34 | 35,4 |
| Anticoagulante lúpico + Anticardiolipina | 13 | 4 | 30,8 |
| C3 | 93 | 22 | 23,7 |
| Factor reumatoide | 106 | 16 | 15,1 |
| Prueba de Coombs | 41 | 6 | 14,6 |
| Serología VDRL | 111 | 14 | 12,6 |
| C4 | 93 | 12 | 12,9 |
| Crioglobulina | 92 | 6 | 6,5 |

Por ciento calculado respecto al total de exámenes realizados

Fuente: Historia clínica

Como se ilustra en la Figura 1 en el tratamiento médico del paciente con SAF se utilizó, con más frecuencia, la prednisona (83,6%), además de la hidroxicloroquina/cloroquina (61,7%) y, en casi la mitad de ellos, azatioprina y aspirina.

**Fig. 1.** Tratamientos indicados a los pacientes con síndrome antifosfolípido

Fuente: Historia clínica.

DISCUSIÓN

El SAF puede iniciarse como una manifestación clínica considerada de criterio o sin criterio del síndrome para su diagnóstico según la clasificación de Sapporo revisada en Sídney 2006⁽⁵⁾ y en la investigación fue más frecuente que el SAF comenzara con las definidas como criterio del mismo, lo que era de esperar porque la más frecuente es la del grupo de morbilidad en el embarazo.

Los abortos de menos de 10 semanas se encuentran en la mayoría de las series de la literatura médica entre el 6%⁽¹⁰⁾ y el 43,4%⁽¹¹⁾ para embarazadas con SAF.^(10,11,12) Los resultados que se obtuvieron coinciden con las frecuencias que se informan. Se cree que los anticuerpos antifosfolípidos a través de varios mecanismos actúan sobre el trofoblasto y provocan trombosis, inflamación, apoptosis y disfunción en la inmunomodulación, así como el daño a las células endometriales que induce la pérdida del embarazo, lo que se considera sea la causa de la frecuencia con que se presentó como síntoma inicial del SAF.⁽¹³⁾

La trombosis venosa profunda de miembros inferiores, según se informa en la literatura, puede iniciar el SAF con frecuencias entre 42,2%⁽¹⁴⁾ y 71,6%.^(11, 14, 15) En la investigación la frecuencia fue inferior a la más baja de la literatura que se revisó y se considera que esté en relación con que la mayoría de las pacientes del estudio fueron del sexo femenino y muchas de ellas remitidas por ser abortadoras habituales.

El infarto cerebral como consecuencia de las trombosis arteriales se plantea con una frecuencia entre el 23,7%⁽¹⁴⁾ y el 54,8%⁽¹⁶⁾ en el debut del SAF.^(11,14,16) en este caso, al igual que las trombosis venosas profundas de miembros inferiores, fue significativamente más bajo que las que se informaron. Se opina que esta baja frecuencia está en relación con las mismas causas que se señalaron anteriormente para la trombosis venosa profunda de miembros inferiores.

En la literatura el livedo reticularis se informa entre el 4,1%⁽¹⁷⁾ y el 35,5%;⁽¹⁴⁾ los resultados obtenidos coinciden.^(14,17,18) Esta manifestación clínica sin criterio del SAF como síntoma inicial fue más frecuente que el infarto cerebral por trombosis arteriales. Además, es bien conocida su asociación al LES y a sus manifestaciones hematológicas y renales.

Una investigación⁽¹⁹⁾ encontró una asociación significativa entre el livedo reticularis, las alteraciones de las válvulas cardíacas, el infarto cerebral y la migraña, lo que confirma que esta característica clínica es un predictor precoz de la trombosis recurrente en pacientes con SAF.

Las manifestaciones clínicas que se consideran con criterio SAF se clasifican en SAF trombótico, obstétrico y mixto y las publicaciones de varios investigadores presentan para el SAF trombótico una frecuencia entre 16,9%⁽¹²⁾ y 60%⁽²⁰⁾ y los resultados de este estudio concuerdan con ellos.^(12,16,18,20) La trombosis en el SAF es una manifestación visible que impacta de forma evidente y pueden ser identificadas de manera más clara debido a la presentación de eventos agudos con impacto inmediato en la salud del paciente.

Dentro del SAF trombótico en diversos informes se encontró una frecuencia para los eventos venosos^(11,14,15) que oscila entre el 42,2%⁽¹⁴⁾ y el 71,6%;⁽¹¹⁾ el resultado de este trabajo concilia con ellos. El predominio de las trombosis venosas sobre las arteriales en el SAF se atribuye a varios factores distintivos asociados con la fisiopatología y los mecanismos de coagulación como son: mayor sensibilidad venosa a los anticuerpos antifosfolípidos, interacción con la coagulación y el flujo sanguíneo, el impacto en la microcirculación y la estasis venosa por afectación de los aAFLs en la funcionalidad de las válvulas venosas y coexistencia con otras condiciones protrombóticas.⁽¹⁴⁾

La frecuencia descrita en otros investigadores para el SAF obstétrico oscila entre el 9%⁽²¹⁾ y el 43,4%,⁽¹¹⁾ similar a la del presente estudio para esta manifestación obstétrica.^(11,21,22) Se plantea que la mayor frecuencia de muerte fetal con relación a otros accidentes obstétricos en el SAF es debida al impacto directo en la circulación placentaria y a trastornos vasculares del cordón umbilical. La positividad del anticoagulante lúpico y la triple positividad de los aAFLs son factores que influyen, asimismo, la inflamación placentaria, la inhibición de la proliferación de los trofoblastos y la activación del complemento son otros mecanismos fisiopatológicos que se invocan.⁽¹⁰⁾

En las manifestaciones clínicas sin criterio de SAF distintos autores informan al livedo reticularis con una frecuencia entre el 4,1%⁽¹⁶⁾ y el 80%;⁽¹⁴⁾ la presente serie muestra una frecuencia dentro del rango.^(14,16,17,18) La presencia del livedo reticularis en el SAF se explica por varias razones: alteraciones

en la microcirculación, hipercoagulabilidad y vasculitis asociada.⁽¹⁸⁾ En la investigación actual el livedo reticularis también fue síntoma inicial del síndrome, como ya se comentó anteriormente.

Se informa en diferentes series una frecuencia de un 2,7%⁽²⁰⁾ a un 9,3%⁽¹⁸⁾ de nefropatía por SAF,^(11,14,18,20) mientras que en este estudio fue de 26,6%, por encima del valor más elevado que se informó. Se opina que esta diferencia debe estar en relación con la nefropatía lúpica en el curso del LES asociado a SAF, que añade un número de casos a las nefropatías puras por SAF primario, ya que en esta investigación se incluyeron los pacientes con SAF primario y secundario a LES.

Se plantea que esta afectación renal en el curso del SAF produce una alta prevalencia de hipertensión arterial (HTA) crónica, proteinuria, síndrome nefrótico y enfermedad renal terminal.⁽²³⁾ La microangiopatía trombótica puede ser la forma aguda de presentación de la nefropatía por SAF, asociada frecuentemente con SAF catastrófico, que se distingue por oclusión no inflamatoria de vasos sanguíneos renales, con daño concomitante en otros órganos, y predominio de otras manifestaciones trombóticas.⁽²⁴⁾

El fenómeno de Raynaud fue otra manifestación clínica sin criterio frecuente en los pacientes estudiados, lo que coincide con informes que informan un 25,2%;⁽¹⁴⁾ otros informan frecuencias inferiores, como un 13,2%⁽²⁵⁾ en esta manifestación cutánea del SAF. Está descrita una prevalencia aumentada de aAFLs en los pacientes con fenómeno de Raynaud.⁽²⁶⁾

El análisis de la localización de las trombosis arteriales o venosas mostró la afectación venosa como la más frecuente y la ileofemoral predominó por la mayor estasis sanguínea en los miembros inferiores debido a mayor susceptibilidad de estas venas por su anatomía y al flujo sanguíneo relativamente lento en esta zona.⁽²⁷⁾

Un estudio⁽¹⁵⁾ informó un 33,7% de trombosis venosa profunda en los miembros inferiores, la autora considera que esta frecuencia es muy inferior a la obtenida en la presente investigación, lo que no concuerda con lo que debe esperarse para esta localización anatómica, pero no se encontraron otros informes que consideraran las trombosis venosas de acuerdo a su localización para establecer la comparación.

Las trombosis arteriales cerebrales obtuvieron un por ciento por encima de la frecuencia descrita en otras investigaciones que informan entre el 23,2%⁽²¹⁾ y el 46%⁽²²⁾ para esta localización.^(14,21,22) Se concierta con los autores que señalan que los sitios más comunes, tanto en las trombosis arteriales como venosas, son los miembros inferiores y la circulación cerebral.^(12,28)

En el desarrollo del compromiso neurológico se sugiere un estado protrombótico a través de la interferencia con los mecanismos anticoagulantes naturales, además los aB2GPI también se unen a células endoteliales alterando la permeabilidad de la barrera hematoencefálica que causa inflamación y degeneración neuronal, así también argumentan el papel creciente de los efectos directos e inflamatorios sobre las neuronas.⁽²⁹⁾

Una revisión reciente de un grupo de autores afirma que los aAFLs presentes en el SAF son capaces de incrementar el riesgo de trombosis arterial porque regulan los niveles plasmáticos del factor de Von Willebrand (FVW) y promueven la activación plaquetaria. La presencia de otros factores de riesgo tales como el sexo, la edad, el hábito de fumar y la obesidad pueden aumentar el efecto de los aAFLs e incrementar aún más el riesgo trombótico.⁽³⁰⁾

La frecuencia del LES varía en las distintas series que aparecen en la literatura entre el 17,8%⁽³¹⁾ y el 73,1%⁽³²⁾ en los pacientes con SAF.^(12,14,16,15,31,32) La que se obtuvo de la asociación entre LES y SAF superó en 20,6% la más alta que se informó. Se cree esté en relación con la superioridad de las mujeres con respecto a los hombres en la presente investigación.

Se ha demostrado el alto riesgo de desarrollar LES, especialmente durante los primeros cinco años después del diagnóstico de SAF, con respecto a la población general y que las interacciones del complejo gen-ambiente han estado implicadas en el proceso de la autoinmunidad y, precisamente, el desarrollo del LES se explica por la pérdida gradual de la tolerancia a los antígenos propios y al desarrollo de autoanticuerpos, ambas enfermedades producen una desregulación en su respuesta inmune.⁽³³⁾

Los anticuerpos antifosfolípidos (aAFLs) deben estudiarse en el perfil inmunológico de los pacientes y, actualmente, los marcadores serológicos convencionales para el SAF incluyen anticoagulante lúpico (AL), anticardiolipina (aCL) y aB2GP1 en ensayos de fase sólida. La frecuencia de detección del AL por

otros autores varía entre 48,3%⁽³⁴⁾ y 82,1%⁽¹⁷⁾ como anticuerpo presente en el SAF.^(17,34,28) En este estudio se obtuvo mayor frecuencia porque fue el aAFL más disponible entre todos los que se emplean en el laboratorio para el diagnóstico de certeza de los pacientes con SAF.

Otros autores⁽³⁵⁾ refieren que el AL positivo es mejor predictor de trombosis en pacientes con LES y SAF. Los factores que relacionan al AL con la mayor frecuencia de trombosis son: el papel que juega en la cascada de la coagulación por su capacidad para interferir con el tiempo de tromboplastina parcial activada, su relación con trombosis recurrente y su influencia en la función plaquetaria y la integridad del endotelio, el que confirma que el AL representa un anticuerpo con espectro de alto riesgo.⁽³⁶⁾

Por su parte los ANA se encontraron en la literatura con frecuencias de 24,1%⁽³⁷⁾ y de 52%,⁽¹⁷⁾ los valores de esta investigación superan en 19,6%, la frecuencia más alta que se informó debido a que existió un elevado número de pacientes con LES asociado a SAF.

EULAR recientemente publicó las guías de tratamiento para los pacientes con SAF.⁽³⁸⁾ Diversos autores informan el uso de prednisona entre el 29%⁽¹⁴⁾ y el 83,2%⁽¹⁷⁾ para el tratamiento del síndrome,^(11,17,14) lo que coincide con los presentes resultados. Es de señalar que el actual estudio concibió recoger el empleo de los medicamentos al final del seguimiento, lo que causó que la prednisona fuera el medicamento que más se empleó en esta cohorte porque existió mayor número de enfermos con LES. Se considera, además, que el empleo de esteroides en el SAF es de importancia porque controla la inflamación y la respuesta inmune y es de elección en el tratamiento de las manifestaciones clínicas asociadas o sin criterio como la trombocitopenia.

La hidroxicloroquina (HCQ) se ha recomendado en el tratamiento del SAF por su efecto antiagregante, hipolipemiante e inmunomodulador.⁽³⁸⁾ El frecuente uso de la hidroxicloroquina/cloroquina en los pacientes del estudio se debe a la importancia en el tratamiento de pacientes lúpicos con o sin SAF. Los diversos investigadores^(17,21,37) que se consultaron utilizaron este medicamento entre un 30%⁽³⁷⁾ y un 53%;⁽¹⁷⁾ en la serie que se muestra el empleo fue superior (61,7%) debido a lo antes expuesto.

In vitro, la hidroxicloroquina impide la unión de complejos de anticuerpos B2GP1 IgG/B2GP1 a las bicapas de fosfolípidos, produce la inhibición de la señalización del receptor tipo TOLL y reduce el interferón 1 que contribuye a las trombosis, por lo que se recomienda su empleo regular, por su perfil seguro para pacientes con SAF y alto riesgo de trombosis a pesar del tratamiento anticoagulante.⁽³⁶⁾

CONCLUSIONES

La mayoría de los pacientes con SAF tenían LES y como síntoma inicial aborto de menos de 10 semanas. Presentaron trombosis venosa profunda ileofemoral como manifestación clínica más relevante y el livedo reticularis como síntoma sin criterio. El anticoagulante lúpico representó el resultado de laboratorio principal para el diagnóstico y la prednisona el medicamento más empleado en el tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barhaiya M, Zuliy S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, et al. 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2023; 75(10): [aprox. 7p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37635643/> <https://doi.org/10.1002/art.42624>
2. Gaspar P, Sciascia S, Tektonidou MG. Epidemiology of antiphospholipid syndrome: macro- and microvascular manifestations. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2024 [citado 21/03/2023];63(SI): SI24–SI36. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10846913/> <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead571>
3. Walter IJ, Klein Haneveld MJ, Lely AT, Bloemenkamp KWM, Limper M, Kooiman J. Pregnancy outcome predictors in antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity Reviews* [Internet]. 2021 [citado 21/03/2023];20(10): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34280554/> <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102901>
4. Tumian NR, Hunt BJ. Clinical Management of Thrombotic Antiphospholipid Syndrome. *J Clin Med* [Internet]. 2022 [citado 20/03/2023];29(11): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35160188/> <https://doi.org/10.3390/jcm11030735>

5. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thrombosis and Haemostasis* [Internet]. 2006 [citado 20/03/2023]; 4(2): [aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16420554/>. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x>
6. Hochberg MC. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1997 [citado 20/03/2023]; 40(9): [aprox. 5p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9324032/>. <https://doi.org/10.1002/art.1780400928>
7. Rodriguez-Pintó I, Espinosa G, Cervera R. Precision medicine and the antiphospholipid syndrome: what is the future? *Clinical Rheumatology* [Internet]. 2020 [citado 21/01/2023]; 39(4): [aprox. 5p.]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-020-04987-88.8>. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-04987-8>
8. Microsoft. Microsoft Excel 2016 [Internet]. Washington: USA; 2016 [citado 21/01/2023]. Disponible en: <https://office.microsoft.com/excel>
9. Anturis. IBM SPSS 22 [Internet]. Washington: USA; 2023 [citado 21/01/2023]. Disponible en: <https://anturis.com/ibm-spss-22/>
10. Abisror N, Nguyen Y, Marozio L, Esteve-Valverde E, Udry S, Pleguezuelo DE, et al. Obstetrical outcome and treatments in seronegative primary APS: data from European retrospective study. *RMD Open* [Internet]. 2020 [citado 21/01/2023]; 6: e001340. Disponible en: <https://rmdopen.bmj.com/content/6/2/e001340>. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001340>
11. Medina G, Cime Ake EA, Vera-Lastra O, Saavedra MA, Cruz-Dominguez MDP, Amigo MC, et al. Damage index for antiphospholipid syndrome during long term follow-up: Correlation between organ damage accrual and quality of life. *Lupus* [Internet]. 2021 [citado 21/02/2023]; 30(1): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0961203320970651>
12. Serrano R, Pons-Estel GJ, Espinosa G, Quintana RM, Reverter JC, Tassies D, et al. Long-term follow-up of antiphospholipid syndrome: real-life experience from a single center. *Lupus* [Internet]. 2020 [citado 20/02/2023]; 29(9): [aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32536318/>. <https://doi.org/10.1177/0961203320933009>
13. Calderón G, Coredro Alfaro CM. CASO 3-2020: Síndrome antifosfolípido Obstétrico: Características fisiopatológicas y manejo. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR- HSJD* [Internet]. 2020 [citado 20/02/2023]; 10(2): [aprox. 2p.]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=9479321>
14. Grika EP, Ziakas PD, Zintzaras E, Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG. Morbidity, Mortality, and Organ Damage in Patients with Antiphospholipid Syndrome. *J Rheumatol* [Internet]. 2012 [citado 20/01/2023]; 39(3): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22247356/>. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110800>
15. Pengo VRA, Legnani C, Gresele P, Barcellona D, Erba N, Testa S, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2010 [citado 20/01/2023]; 8(2): [aprox. 2p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19874470/>. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03674.x>
16. Ogata Y, Fujieda Y, Sugawara M, Sato T, Ohnishi N, Kono M, et al. Morbidity and Mortality in antiphospholipid syndrome based in cluster analysis: 10 year longitudinal cohort study. *Rheumatology* [Internet]. 2021 [citado 20/01/2023]; 60(3): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://www.elsevierpure.com/en/publications/morbidity-and-mortality-in-antiphospholipid-syndrome-based-on-clu/>
17. Liu ML, Li G, Song X, Fan Y, Li C. Prevalence, risk factors, and prognosis of central nervous system manifestations in antiphospholipid syndrome. *Scientific Reports* [Internet]. 2023 [citado 21/02/2023]; 13(1): [aprox. 2p.]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-35955-2>. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-35955-2>
18. Guédon AF, Catano J, Ricard L, Laurent C, de Moreuil C, Urbanski G, et al. Non-criteria manifestations in primary antiphospholipid syndrome: a French multicenter retrospective cohort study. *Arthritis Research & Therapy* [Internet]. 2022 [citado 20/02/2023]; 24(1): [aprox. 8 p.]. Disponible en:

- <https://link.springer.com/article/10.1186/s13075-022-02726-9> <https://doi.org/10.1186/s13075-022-02726-9>
- 19.Toubi IK, Fraser A, Lev S, Stojanovich L, Rovensky J, Blank M, et al. Livedo reticularis is a marker for predicting multi-system thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol [Internet]*. 2005 [citado 20/02/2023]; 23(4): [aprox. 2p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16095119/> <https://doi.org/10.1186/s13075-022-02726-9>
- 20.Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Ceberio-Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramón E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10- year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis [Internet]*. 2015 [citado 20/02/2023]; 74(6): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24464962/> <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204838>
- 21.Taraborelli M, Reggia R, Dall'Ara F, Fredi M, Andreoli L, Gerosa M, et al. Longterm outcome in PAPS. *The Journal of Rheumatology [Internet]*. 2017 [citado 20/02/ 2023]; 44(8): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28572466/> <https://doi.org/10.3899/jrheum.161364>
- 22.Radin M, Sciascia S, Erkan D, Pengo V, Tektonidou MG, Ugarte A, et al. The Adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score (aGAPSS) and the Risk of Recurrent Thrombosis: Results from AntiPhospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and InternatiOnal Networking (APS ACTION) Clinical Database and Repository. *Semin Arthritis Rheum [Internet]*. 2019 [citado 21/02/2023]; 49(3): [aprox. 2p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31153708/> <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.009>
- 23.Pires-da-Rosa G, Espinosa G, Cervera R. Non criteria manifestations of antiphospholipid syndrome: An overview. *Span J Med [Internet]*. 2021 [citado 20/02/2023]; 1(2): [aprox. 12 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20353981/> <https://doi.10.1097/CM9.0000000000000705>
- 24.Sánchez-Cano FM S-RY. Nefropatía asociada con síndrome antifosfolípido: más allá de microangiopatía trombótica. *Med Int Méx [Internet]*. 2020 [citado 20/02/ 2023]; 36(3): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://medicinainterna.org.mx/article/nefropatia-asociada-con-sindrome-antifosfolipido-mas-allá-de-microangiopatía-trombotica/> <https://doi.org/10.24245/mim.v36i3.3044>
- 25.Gómez-Puerta JA, Martín H, Amigo MC, Aguirre MA, Camps MT, Cuadrado MJ, et al. Long-Term Follow-Up in 128 Patients With Primary Antiphospholipid Syndrome Do They Develop Lupus? *Medicine [Internet]*. 2005 [citado 20/02/2023]; 84(4): [aprox. 3p.]. Disponible en: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2005/07000/long_term_follow_up_in_128_patients_with_primary.4.aspx <https://doi.org/10.1097/01.md.0000172074.53583.ea>
- 26.Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Kiss E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheumatic Dis [Internet]*. 2009 [citado 22/02/2022]; 68(9): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18801761/> <https://doi.org/10.1136/ard.2008.093179>
- 27.Del Barrio-Longarela S, Martínez-Taboada VM, Blanco-Olavarri P, Merino A, Riancho-Zarrabeitia L, Comins-Boo A, et al. Does Adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score (aGAPSS) Predict the Obstetric Outcome in Antiphospholipid Antibody Carriers? A Single-Center Study. *Clin Rev Allergy Immunol [Internet]*. 2022 [citado 22/02/2022]; 63(2): [aprox. 3p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34910282/> <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08915-9>
- 28.Bustamante JG, Goyal A, Singhal M. Antiphospholipid Syndrome. *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2021 [citado 22/02/2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430980/>
- 29.Leal Rato M, Bandeira M, Romão VC, Aguiar de Sousa D. Neurologic Manifestations of the Antiphospholipid Syndrome -an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep [Internet]*. 2021 [citado 20/02/2023]; 21(8): [aprox. 5p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34125304/> <https://doi.org/10.1007/s11910-021-01124-z>
- 30.Huang S, Ninivaggi M, Chayouna W, de Laat B. Platelets and the Antiphospholipid Syndrome. *Int J Mol Sci [Internet]*. 2021 [citado 20/02/2023]; 22(8): [aprox. 5p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33919627/> <https://doi.org/10.3390/ijms22084200>

31. Abu-Zeinah G, Oromendia C, DeSancho MT. Thrombotic risk factors in patients with antiphospholipid syndrome: a single center experience. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2019 [citado 20/02/2023]; 48(2): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30835035/> <https://doi.org/10.1007/s11239-019-01836-7>
32. Mushtaq MZ, Ahsan S, Sattar Z, Zafar Mahmood SB, Amber T, Riaz M. A retrospective Review of antiphospholipid syndrome from South Asian country *Arch Rheumatol* [Internet]. 2022 [citado 21/02/2023]; 37(1): [aprox. 2p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35949874/> <https://doi.org/10.46497/archrheumatol.2022.8979>
33. Chen H-H, Lin C-H, Chao W-C. Risk of Systemic Lupus Erythematosus in Patients With Anti-phospholipid Syndrome: A Population-Based Study. *Front Med (Lausanne)* [Internet] 2021 [citado 25/03/2023]; 8: [aprox. 2p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34041252/> <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.654791>
34. Amigo MC, Goycochea-Robles MV, Jara LJ. Development and initial validation of a damage index (DIAPS) in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome (APS). *Lupus* [Internet]. 2015 [citado 22/02/2023]; 24(9): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203315576858> <https://doi.org/10.1177/0961203315576858>
35. Petri MA, Avci M, Magder LS. Evaluation of different ways to identify persistent positivity of lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med* [Internet]. 2020 [citado 20/03/2023]; 7(1): e000406. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33139453/> <https://doi.org/10.1136/lupus-2020-000406>
36. Knight JS, Kanthi Y. Mechanisms of immunothrombosis and vasculopathy in antiphospholipid syndrome. *Seminars Immunopathol* [Internet]. 2022 [citado 21/02/ 2023]; 44: [aprox. 3p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35122116/> <https://doi.org/10.1007/s00281-022-00916-w>
37. Klein Haneveld MJ, Lemmen CH, Brunekreef TE, Bijl M, Jansen AJ, de Leeuw K, et al. Diagnosis and treatment of patients with antiphospholipid syndrome: a mixed-method evaluation of care in The Netherlands. *Rheumatol Advances Pract* [Internet]. 2020 [citado 20/02/2023]; 4(2): [aprox. 10p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32914046/> <https://doi.org/10.1093/rap/rkaa021>
38. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2019 [citado 20/02/2023]; 78(10): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31092409/> <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215213>

Declaración de conflictos de intereses:

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Contribución de los autores:

MMPA: Conceptualización, análisis formal, metodología, visualización, redacción del borrador inicial y versión final del manuscrito

LRJ, AJPAR: Análisis formal; metodología, redacción del borrador inicial

EBF, OMC: Curación de datos