



<https://doi.org/10.24245/mim.v39i2.7590>

## Factores de pronóstico de mortalidad en pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos en una cohorte de pacientes cubanos

### Prognostic factors of mortality in patients with antiphospholipid syndrome in a cohort of Cuban patients.

Marta María Pérez de Alejo-Rodríguez,<sup>1</sup> Halbert Hernández-Negrín,<sup>2</sup> Eligio Eduardo Barreto-Fui,<sup>4</sup> Lázaro José Jiménez-Domínguez<sup>3</sup>

#### Resumen

**OBJETIVOS:** Determinar los factores de pronóstico de mortalidad en los pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos y comparar la supervivencia de éstos según los factores de pronóstico identificados.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio observacional analítico de tipo casos y controles realizado en pacientes con diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos atendidos en la consulta de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Arnaldo Milián Castro, Villa Clara, Cuba, de enero de 1990 a enero de 2015. Se formaron dos grupos: uno con pacientes fallecidos y otro con pacientes vivos.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 20 pacientes al grupo de fallecidos y 80 al de pacientes vivos. El análisis multivariado identificó como variables predictoras de mortalidad en los pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos al daño renal (p: 0.001; OR: 16.51; IC: 1.27-23.38), el daño neurológico (p: 0.030; OR: 5.24; IC: 1.27-23.38), la tromboembolia pulmonar (p: 0.033; OR: 9.76; IC: 1.20-79.28), la falsa positividad para la serología VDRL (p: 0.025; OR: 8.63; IC: 1.30-57.14) y las trombosis arteriales (p: 0.036; OR: 5.49; IC: 1.11-27.11). A excepción de las trombosis arteriales, los demás factores determinaron una media de supervivencia significativamente menor en los pacientes que los manifestaron.

**CONCLUSIONES:** La identificación temprana de estos factores de pronóstico puede facilitar la predicción del desenlace de esta enfermedad, lo que representa una herramienta decisiva para prevenir complicaciones mortales y decidir la conducta terapéutica más adecuada, contribuyendo así al perfeccionamiento de la atención integral de los pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos.

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos; mortalidad; tromboembolismo pulmonar; trombosis arterial.

#### Abstract

**OBJECTIVES:** To determine the mortality prognostic factors in patients with antiphospholipid syndrome and to compare their survival according to the identified prognostic factors.

**MATERIALS AND METHODS:** Observational analytical case-control study carried out in patients diagnosed with antiphospholipid syndrome treated at the Autoimmune Diseases clinic of the Arnaldo Milián Castro Hospital, Villa Clara, Cuba, from January 1990 to January 2015. They formed two groups: one with deceased patients and the other with living patients.

**RESULTS:** Twenty patients were included in the group of deceased and 80 in the group of living patients. Multivariate analysis identified renal damage (p: 0.001; OR: 16.51;

<sup>1</sup> Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor auxiliar. Investigadora auxiliar. Máster en Educación Médica Superior. Servicio de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Especialista de I Grado en Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna.

<sup>3</sup> Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesor instructor. Servicio de Medicina Interna.

Hospital Arnaldo Milián Castro, Villa Clara, Cuba.

<sup>4</sup> Licenciado en Cibernética Matemática. Profesor auxiliar de Informática Médica. Máster en Computación Aplicada. Universidad de Ciencias Médicas Villa Clara, Cuba.

**Recibido:** 22 de marzo 2022

**Aceptado:** 23 de mayo 2022

#### Correspondencia

Marta María Pérez de Alejo Rodríguez  
martaperezdealejorodriguez@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Pérez de Alejo-Rodríguez MM, Hernández-Negrín H, Barreto-Fui EE, Jiménez-Domínguez LJ. Factores de pronóstico de mortalidad en pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos en una cohorte de pacientes cubanos. Med Int Méx 2023; 39 (2): 251-265.

CI: 1.27-23.38), neurological damage (p: 0.030; OR: 5.24; CI: 1.27-23.38), pulmonary embolism (p: 0.033; OR: 9.76; CI: 1.20-79.28), false positivity for VDRL serology (p: 0.025; OR: 8.63; CI: 1.30 -57.14) and arterial thrombosis (p: 0.036; OR: 5.49; CI: 1.11-27.11). With the exception of arterial thromboses, the other factors determined a significantly lower mean survival in the patients who manifested them.

**CONCLUSIONS:** The early identification of these prognostic factors can facilitate the prediction of the outcome of this disease, which represents a decisive tool to prevent fatal complications and decide the most appropriate therapeutic approach, thus contributing to the improvement of the comprehensive care of patients with antiphospholipid syndrome.

**KEYWORDS:** Antiphospholipid syndrome; Mortality; Pulmonary embolism; Arterial thrombosis.

## ANTECEDENTES

El síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos fue descrito por Hughes en 1983. Se considera una enfermedad autoinmunitaria sistémica y es la principal causa de trombofilia adquirida. Los pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos tienen alto riesgo de padecer trombosis arterial, trombosis venosa y complicaciones obstétricas (pérdidas gestacionales recurrentes) asociadas con la presencia persistente de anticuerpos anticardiolipina (aCL), anticoagulante lúpico y anticuerpo anti- $\beta$ 2glycoprotein-1 (a $\beta$ 2GPI) (LA).<sup>1</sup>

Cuando el síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos se manifiesta sin evidencia clínica ni de laboratorio de otra enfermedad sistémica asociada, se define como síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos primario. Se plantea un síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos secundario cuando existe otra comorbilidad; la enfermedad más comúnmente asociada es el lupus eritematoso sistémico.<sup>2</sup>

El síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos puede ocurrir de formas muy variadas, que van

desde ser portador asintomático de anticuerpos antifosfolipídicos (aFL), positividad de aFL sin hallazgos de trombosis ni accidentes obstétricos, pero con manifestaciones clínicas llamadas extra criterio, entre de las cuales están la trombocitopenia, la anemia hemolítica, el livedo reticularis, la demencia y las convulsiones, entre otras, o puede aparecer una forma grave, caracterizada por insuficiencia multiorgánica debido a microtrombosis, que es llamado síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos catastrófico.<sup>3</sup>

Un estudio reciente de la epidemiología del síndrome antifosfolipídicos en la población general encontró una incidencia estimada entre 1 y 2 casos por 100,000 habitantes y una prevalencia de 40 a 50 casos por 100,000 habitantes.<sup>4</sup>

Su prevalencia general, con base en los estudios epidemiológicos en Cuba de Gil-Reyes y otros, quedó establecida en un 0.06%, afectando a las mujeres en una relación 5 a 1 con respecto a los hombres y ocurre en la etapa fértil y reproductiva de la vida.<sup>5</sup>

Otro estudio realizado en 188 pacientes cubanas, 182 de ellas con lupus eritematoso sistémico



y embarazo, encontró 32 mujeres que cumplían criterios diagnósticos de Sapporo de síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos, con una prevalencia del 17.5% y la edad promedio fue de 27 años.<sup>6</sup>

Los indicadores de pronóstico no son comunes a todas las poblaciones, aunque existen algunos que se repiten con mayor frecuencia, al igual que la incidencia, la prevalencia de la enfermedad, así como las principales alteraciones inmunológicas y clínicas muestran marcadas variaciones regionales posiblemente relacionadas con diferentes factores genéticos, ambientales y sociodemográficos, por lo que es de vital importancia su identificación en cada grupo poblacional.

Este estudio tiene como objetivo determinar los factores de pronóstico de mortalidad en una serie de pacientes cubanos con síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos y comparar la supervivencia de éstos según los factores de pronóstico identificados.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional analítico de tipo casos y controles efectuado en pacientes que cumplieron los criterios de Sydney<sup>7</sup> para el diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos y que fueron atendidos en la consulta de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Arnaldo Milián Castro, Cuba, entre enero de 1990 y enero de 2015.

El universo estuvo constituido por todos los pacientes que asistieron a la consulta de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Arnaldo Milián Castro, Villa Clara, Cuba, en el periodo de estudio. El grupo de casos quedó conformado por todos los pacientes diagnosticados de síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos que cumplieron los criterios de inclusión para este grupo (n = 20), por lo que no se realizó técnica

muestral. El grupo control quedó conformado por 80 pacientes con diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos que cumplieron los criterios de inclusión para este grupo, seleccionados al azar a través de un muestreo aleatorio simple. Se escogió este tamaño muestral para el grupo control para garantizar la existencia de una relación 1:4 entre ambos grupos con el objetivo de incrementar la solidez de los resultados y el poder del estudio.<sup>8</sup>

Criterios de inclusión del grupo caso o de estudio: pacientes con diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos que fallecieron durante el periodo de estudio.

Criterios de inclusión del grupo control: pacientes con diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos que no fallecieron durante el periodo de estudio.

Criterios de exclusión para ambos grupos: historias clínicas con información incompleta para las variables de estudio y pacientes que no cumplieron con el programa de seguimiento de la consulta.

Se realizó la revisión exhaustiva de las historias clínicas (fuente secundaria) de los pacientes. Para facilitar el proceso de recolección de la información se elaboró una planilla de recolección de datos.

## Análisis estadístico

Los datos obtenidos se almacenaron y procesaron en el paquete estadístico SPSS versión 20.0 para Windows. Se utilizaron variables sociodemográficas y clínicas. Para caracterizar la muestra según variables de interés se usaron frecuencias absolutas y relativas expresadas en número y porcentaje. Se realizó el análisis univariado para determinar las posibles asociaciones entre las variables escogidas para el estudio con respecto a la variable dependiente (fallecido sí/

no). Para determinar las diferencias entre los grupos establecidos se utilizó la prueba estadística  $\chi^2$  basada en su hipótesis de homogeneidad. Para las variables cuantitativas, se utilizaron medidas de resumen, como media y desviación estándar, se realizaron pruebas de normalidad (Kolmogorov-Smirnov) para ambas variables; como siguieron una distribución normal se realizó la prueba t de Student de comparación de medias para grupos independientes. Se procedió al análisis multivariado con las variables que resultaron significativas en el procedimiento univariado. Se realizó regresión logística binaria y árbol de decisiones con el objetivo de identificar las variables clasificadoras en el estudio. Finalmente, para escoger al mejor clasificador se procedió a la realización de un análisis de curvas ROC. Para el análisis de supervivencia global se usó la técnica Kaplan-Meier y, a través de long-tank, se compararon medias de supervivencia según factores de pronóstico. Se trabajó con un valor de significación del 95%.

### Limitaciones del estudio

Esta investigación tuvo como limitaciones que no se contó con la determinación anticuerpo anti-beta 2 glicoproteína I.

### Aspectos éticos

Se cumplieron estrictamente los principios éticos establecidos en las normas relacionadas con el manejo de historias clínicas y los datos personales y de identificación de los pacientes no fueron publicados. La investigación fue aprobada por el comité de ética de la institución.

## RESULTADOS

El **Cuadro 1** muestra que la media del tiempo de evolución del síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos fue significativamente mayor en el grupo de casos. Los pacientes de color de piel no

blanca tuvieron 6.64 veces más probabilidades de pertenecer al grupo estudio (p: 0.001; OR: 6.64; IC: 1.92-22.93). Los factores de riesgo vascular no tuvieron diferencias significativas entre ambos grupos, excepto la hipertensión arterial que incrementó 7.42 la probabilidad de fallecer (p: 0.000; OR: 7.42; IC: 2.54-21.65).

En el **Cuadro 2** se observa que las variables que tuvieron mayor fuerza de asociación con el grupo de estudio fueron: daño renal (p: 0.001; OR: 16.51; IC: 1.27-23.38), la linfopenia (p: 0.000; OR: 13.000; IC: 2.30-73.36), nefritis lúpica (p: 0.000; OR: 11.64; IC: 3.81-35.62), la valvulopatía (p: 0.000; OR: 11.00; IC: 3.50-34.54) y la leucopenia (p: 0.000; OR: 13.000; IC: 2.30-73.36).

En el **Cuadro 3** se observa que los anticuerpos anti-DNA incrementaron la probabilidad de morir 3.27 veces (p: 0.021; OR: 3.27; IC: 1.16-9.23). Los pacientes que tuvieron falsa positividad para la serología VDRL tuvieron 8.22 veces más probabilidades de fallecer con respecto a los que no la tuvieron (p: 0.000; OR: 8.22; IC: 2.42-27.89). El resto de los exámenes de laboratorio y tratamientos farmacológicos no mostraron ser significativamente diferentes en ambos grupos.

La **Figura 1** muestra el árbol de decisiones usado en este estudio como herramienta clasificadora que mostró como primera variable predictora la afectación renal. Para los que no tuvieron la variable anterior, resultó como variable predictora la leucopenia, que significativamente mostró mayor número de fallecidos. Los pacientes con afectación renal se clasificaron según la existencia de trombosis arteriales, los que la sufrieron correspondieron con el mayor número de fallecidos: 81.8%.

El **Cuadro 4** muestra los resultados del análisis multivariado, que determinó como factores predictores de mortalidad a las variables: daño

**Cuadro 1.** Distribución de los pacientes según variables sociodemográficas, factores de riesgo vascular y enfermedad autoinmunitaria asociada

| Variables                                                                                                                      | Total (%)         | Grupo control (%) | Grupo de casos (%) | p     | OR (IC95 %)        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|-------|--------------------|
| <b>Edad al inicio del síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos en años (media <math>\pm</math> desviación estándar)</b>      | 31.10 $\pm$ 9.341 | 31.18 $\pm$ 9.722 | 30.80 $\pm$ 7.845  | 0.193 |                    |
| 20-39                                                                                                                          | 30 (30)           | 26 (86)           | 4 (13)             | 0.275 |                    |
| 40-59                                                                                                                          | 61 (61)           | 48 (78)           | 13 (21)            | 0.682 |                    |
| $\geq 60$                                                                                                                      | 9 (9)             | 6 (66)            | 3 (33)             | 0.295 |                    |
| <b>Tiempo de evolución del síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos en años (media <math>\pm</math> desviación estándar)</b> | 9.74 $\pm$ 6.68   | 9.21 $\pm$ 6.20   | 11.8 $\pm$ 8.70    | 0.015 |                    |
| <b>Sexo</b>                                                                                                                    |                   |                   |                    | 0.695 |                    |
| Masculino                                                                                                                      | 7 (7)             | 6 (85)            | 1 (14)             |       |                    |
| Femenino                                                                                                                       | 93 (93)           | 74 (79)           | 19 (20)            |       |                    |
| <b>Color de piel</b>                                                                                                           |                   |                   |                    |       |                    |
| Blanca                                                                                                                         | 87 (87)           | 74 (85)           | 13 (14)            |       |                    |
| No blanca                                                                                                                      | 13 (13)           | 6 (46)            | 7 (53)             | 0.001 | 6.64 (1.92-22.93)  |
| <b>Escolaridad</b>                                                                                                             |                   |                   |                    |       |                    |
| Secundaria                                                                                                                     | 24 (24)           | 17 (70)           | 7 (29)             | 0.198 |                    |
| Técnico medio                                                                                                                  | 22 (22)           | 17 (77)           | 5 (22)             | 0.717 |                    |
| Preuniversitaria                                                                                                               | 29 (29)           | 25 (86)           | 4 (13)             | 0.321 |                    |
| Universitaria                                                                                                                  | 25 (25)           | 21 (84)           | 4 (16)             | 0.564 |                    |
| <b>Factores de riesgo vascular y enfermedades autoinmunitarias</b>                                                             |                   |                   |                    |       |                    |
| Tabaquismo                                                                                                                     | 15 (15)           | 11 (73)           | 4 (26)             | 0.484 |                    |
| Diabetes mellitus                                                                                                              | 12 (12)           | 8 (66)            | 4 (33)             | 0.218 |                    |
| Hiperlipoproteinemia                                                                                                           | 19 (19)           | 14 (73)           | 5 (26)             | 0.444 |                    |
| Hipertensión arterial                                                                                                          | 29 (29)           | 16 (55)           | 13 (44)            | 0.000 | 7.42 (2.54- 21.65) |
| Obesidad                                                                                                                       | 16 (16)           | 13 (81)           | 3 (18)             | 0.892 |                    |
| Lupus eritematoso sistémico                                                                                                    | 91 (91)           | 73 (80)           | 18 (19)            | 0.861 |                    |

renal (p: 0.001; OR: 16.51; IC: 1.27-23.38), tromboembolia pulmonar (p: 0.033; OR: 9.76; IC: 1.20-79.28), serología VDRL falsa positiva (p: 0.025; OR: 8.63; IC: 1.30-57.14), trombosis arteriales (p: 0.036; OR: 5.49; IC: 1.11-27.11) y daño neurológico (p: 0.030; OR: 5.24; IC: 1.27-23.38).

La regresión logística fue el mejor clasificador por tener mayor área debajo de la curva (0.769).

El **Cuadro 5** muestra que de un total de 100 pacientes, sobrevivieron 80 para un 80% de supervivencia global. En general, los pacientes tuvieron media de supervivencia de 19.63 años. Se encontró que las medias de supervivencia de los pacientes que mostraron los factores predictores de mortalidad fueron significativamente menores, exceptuando los que tuvieron trombosis arteriales, en los que las medias de supervivencia no fueron signifi-

**Cuadro 2.** Distribución de los pacientes según manifestaciones clínicas, sistemas afectados y categorías del síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos (continúa en la siguiente página)

| Variables                                                        | Total (%) | Grupo control (%) | Grupo de casos (%) | p      | OR (IC95%)         |
|------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------|--------------------|--------|--------------------|
| <b>Afectación del SOMA</b>                                       | 72 (72)   | 57 (79)           | 15 (20)            | 0.738  |                    |
| Artritis                                                         | 70 (70)   | 55 (78)           | 15 (21)            | 0.585  |                    |
| Miositis                                                         | 13 (13)   | 11 (84)           | 2 (15)             | 0.656  |                    |
| <b>Daño dermatológico</b>                                        | 60 (60)   | 50 (83)           | 10 (16)            | 0.307  |                    |
| Vasculitis cutánea                                               | 22 (22)   | 16 (72)           | 6 (27)             | 0.334  |                    |
| Livedo reticularis                                               | 36 (36)   | 30 (83)           | 6 (16)             | 0.532  |                    |
| Úlceras cutáneas                                                 | 14 (14)   | 8 (57)            | 6 (42)             | 0.021* | 3.85 (1.15-12.85)  |
| Fenómeno de Raynaud                                              | 27 (27)   | 20 (74)           | 7 (25)             | 0.368  |                    |
| <b>Daño cardíaco</b>                                             | 20 (20)   | 10 (50)           | 10 (50)            | 0.000* | 7.00 (2.33-21.00)  |
| Valvulopatía                                                     | 19 (19)   | 8 (42)            | 11 (57)            | 0.000* | 11.00 (3.50-34.54) |
| Infarto agudo de miocardio                                       | 3 (3)     | 2(66)             | 1(33)              | 0.558  |                    |
| <b>Daño renal</b>                                                | 30 (30)   | 15 (50)           | 15 (50)            | 0.000* | 13.00 (4.08-41.36) |
| Proteinuria                                                      | 22 (22)   | 11 (50)           | 11 (50)            | 0.000* | 7.66 (2.58-22.72)  |
| Cilindruria                                                      | 12 (12)   | 5 (41)            | 7 (58)             | 0.000* | 8.07 (2.22-29.33)  |
| Hematuria                                                        | 11 (11)   | 9 (81)            | 2 (18)             | 0.873  |                    |
| Nefritis lúpica                                                  | 24 (24)   | 11 (45)           | 13 (54)            | 0.000* | 11.64 (3.81-35.62) |
| Creatininas altas                                                | 10 (10)   | 5 (50)            | 5 (50)             | 0.012  | 5.00 (1.28-19.44)  |
| <b>Daño neurológico</b>                                          | 34 (34)   | 19 (55)           | 15 (44)            | 0.000* | 9.63 (3.09-29.98)  |
| Enfermedad cerebrovascular                                       | 17 (17)   | 9 (52)            | 8 (47)             | 0.002* | 5.25 (1.69-16.31)  |
| Epilepsia                                                        | 17 (17)   | 9 (52)            | 8 (47)             | 0.002* | 5.25 (1.69-16.31)  |
| Psicosis                                                         | 8 (8)     | 3 (37)            | 5 (62)             | 0.002* | 8.55 (1.84-39.69)  |
| <b>Compromiso hematológico</b>                                   | 39 (39)   | 28 (71)           | 11(28)             | 0.101  |                    |
| Trombocitopenia                                                  | 25 (25)   | 21 (84)           | 4 (16)             | 0.564  |                    |
| Linfopenia                                                       | 7 (7)     | 2 (28)            | 5 (71)             | 0.000* | 13.00 (2.30-73.36) |
| Leucopenia                                                       | 11 (11)   | 4 (36)            | 7 (63)             | 0.000* | 10.23 (2.62-39.94) |
| Anemia autoinmunitaria hemolítica                                | 11 (11)   | 9 (81)            | 2 (18)             | 0.873  |                    |
| Serositis                                                        | 24 (24)   | 17 (70)           | 7 (29)             | 0.198  |                    |
| <b>Categorías del síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos</b> |           |                   |                    |        |                    |
| Trombótico                                                       | 39 (39)   | 24 (61)           | 15 (38)            | 0.000* | 7.00 (2.28-21.44)  |
| Trombosis arterial                                               | 31 (31)   | 19 (61)           | 12 (38)            | 0.002* | 4.81 (1.71-13.51)  |
| Arteria pulmonar                                                 | 5 (5)     | 2 (40)            | 3 (60)             | 0.022* | 6.88 (1.06-44.41)  |
| Arteria suprarrenal                                              | 1 (1)     | 0 (0)             | 1 (100)            | 0.044* | 0.19 (0.12-0.28)   |
| Arteria subclavia                                                | 2 (2)     | 2 (100)           | 0 (0)              | 0.475  |                    |
| Arteria mesentérica                                              | 1 (1)     | 1 (100)           | 0 (0)              | 0.615  |                    |
| Arteria retiniana                                                | 1 (1)     | 1 (100)           | 0 (0)              | 0.615  |                    |

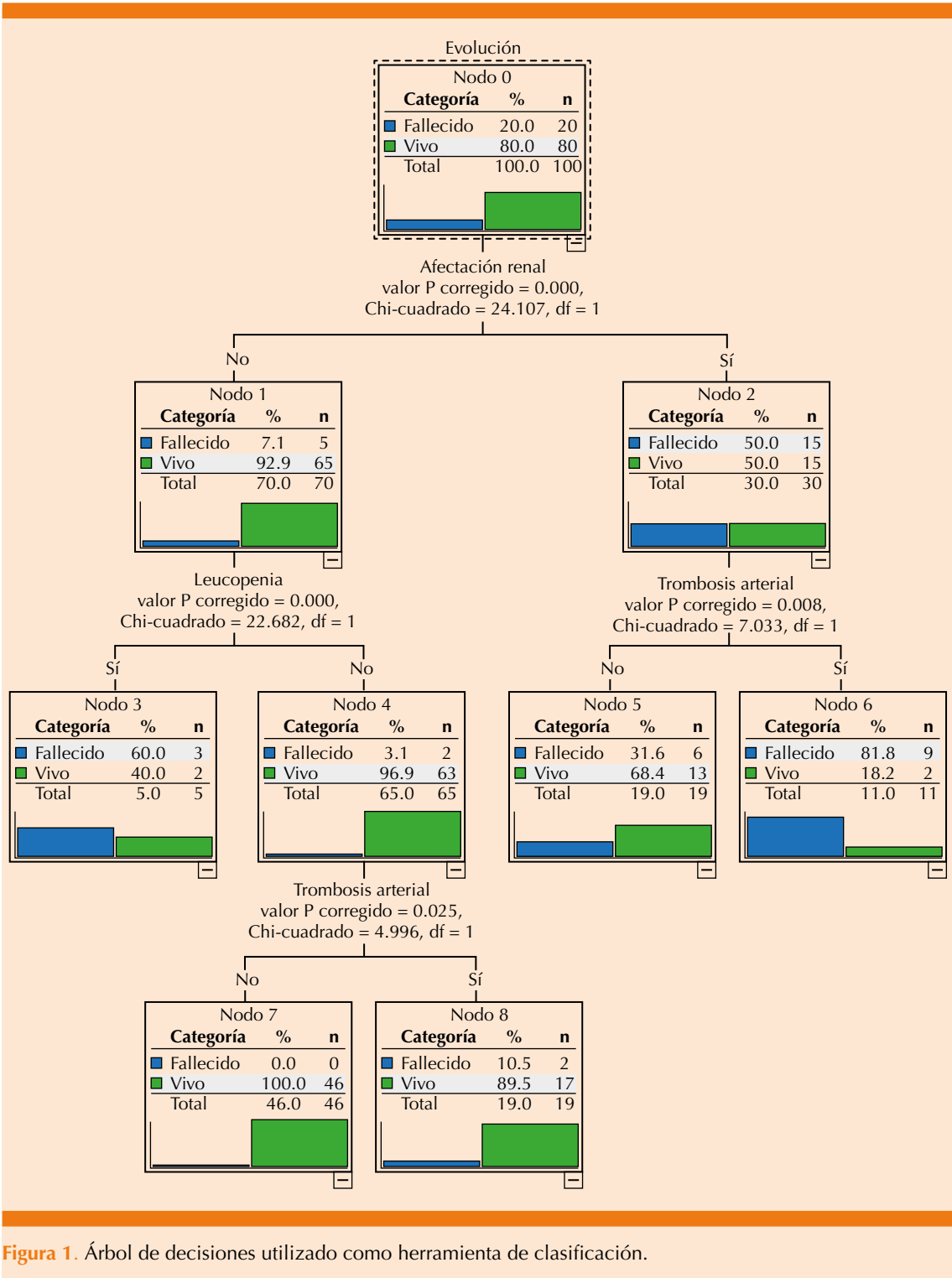
**Cuadro 2.** Distribución de los pacientes según manifestaciones clínicas, sistemas afectados y categorías del síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos (continuación)

| Variables                                                    | Total (%) | Grupo control (%) | Grupo de casos (%) | p      | OR (IC95 %)       |
|--------------------------------------------------------------|-----------|-------------------|--------------------|--------|-------------------|
| <b>Trombosis venosa</b>                                      | 45 (45)   | 35 (77)           | 10 (22)            | 0.615  |                   |
| Trombosis venosa cerebral                                    | 1 (1)     | 1 (100)           | 0 (0)              | 0.615  |                   |
| Trombosis venosa subclavia                                   | 3 (3)     | 2 (66)            | 1 (33)             | 0.558  |                   |
| Tromboembolismo pulmonar                                     | 6 (6)     | 2 (33)            | 4 (66)             | 0.003* | 9.75 (1.64-57.84) |
| Trombosis venosa humeral                                     | 2 (2)     | 2 (100)           | 0 (0)              | 0.475  |                   |
| Trombosis venosa poplítea                                    | 7 (7)     | 6 (85)            | 1 (14)             | 0.695  |                   |
| Trombosis venosa ileofemoral                                 | 30 (30)   | 26 (86)           | 4 (13)             | 0.275  |                   |
| <b>Síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos obstétrico</b> | 36 (36)   | 35 (97)           | 1 (2)              | 0.001* | 0.06 (0.00-0.48)  |
| Abortos recurrentes                                          | 48 (51)   | 43 (89)           | 5 (10)             | 0.013* | 0.25 (0.08-0.79)  |
| Partos pretérmino                                            | 14 (15)   | 11 (78)           | 3 (21)             | 0.920  |                   |
| Muertes fetales                                              | 21 (22)   | 19 (90)           | 2 (9)              | 0.159  |                   |
| Preeclampsia                                                 | 9 (9)     | 8 (88)            | 1 (11)             | 0.466  |                   |
| <b>Síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos mixto</b>      | 24 (24)   | 20 (83)           | 4 (16)             | 0.640  |                   |

\* Estadísticamente significativo  $p < 0.05$ .**Cuadro 3.** Distribución de los pacientes según exámenes de laboratorio y tratamiento farmacológico

| Variables                                | Total (%) | Grupo control (%) | Grupo de casos (%) | p      | OR (IC95 %)       |
|------------------------------------------|-----------|-------------------|--------------------|--------|-------------------|
| <b>Exámenes de laboratorio</b>           |           |                   |                    |        |                   |
| Anticuerpos antinucleares (ANA)          | 50 (50)   | 41 (82)           | 9 (18)             | 0.617  |                   |
| Anticuerpos anti-DNA                     | 25 (25)   | 16 (64)           | 9 (36)             | 0.021* | 3.27 (1.16-9.23)  |
| Anticoagulante lúpico                    | 90 (90)   | 73 (81)           | 17 (18)            | 0.405  |                   |
| Falsa positividad para la serología VDRL | 14 (14)   | 6 (42)            | 8 (57)             | 0.000* | 8.22 (2.42-27.89) |
| Factor reumatoideo                       | 10 (10)   | 7 (70)            | 3 (30)             | 0.405  |                   |
| C3 bajo                                  | 31 (31)   | 26 (83)           | 5 (16)             | 0.517  |                   |
| C4 bajo                                  | 25 (25)   | 21 (84)           | 4 (16)             | 0.564  |                   |
| IgG altas                                | 21 (21)   | 17 (81)           | 4 (19)             | 0.902  |                   |
| Prueba de Coombs positiva                | 11 (11)   | 9 (81)            | 2 (18)             | 0.873  |                   |
| Células LE                               | 35 (35)   | 27 (77)           | 8 (22)             | 0.600  |                   |
| <b>Tratamiento farmacológico</b>         |           |                   |                    |        |                   |
| Antiagregantes plaquetarios (aspirina)   | 67 (67)   | 53 (79)           | 14 (20)            | 0.750  |                   |
| Antimaláricos                            | 52 (52)   | 42 (80)           | 10 (19)            | 0.841  |                   |
| Anticoagulantes                          | 59 (59)   | 45 (76)           | 14 (23)            | 0.263  |                   |
| Inmunosupresores                         | 41 (41)   | 33 (80)           | 8 (19)             | 0.919  |                   |
| Esteroides                               | 70 (70)   | 54 (77)           | 16 (22)            | 0.275  |                   |

\* Estadísticamente significativo  $p < 0.05$ .





**Cuadro 4.** Resultados del análisis multivariado: regresión logística binaria

| Variables                                | B      | $\chi^2$ de Wald | p     | OR (IC95%)         |
|------------------------------------------|--------|------------------|-------|--------------------|
| Daño renal                               | 2.804  | 11.627           | 0.001 | 16.51 (3.29-82.75) |
| Tromboembolia pulmonar                   | 2.279  | 4.552            | 0.033 | 9.76 (1.20-79.28)  |
| Falsa positividad para la serología VDRL | 2.156  | 5.000            | 0.025 | 8.63 (1.30-57.14)  |
| Trombosis arterial                       | 1.704  | 4.375            | 0.036 | 5.49 (1.11-27.11)  |
| Daño neurológico                         | 1.657  | 4.719            | 0.030 | 5.24 (1.17-23.38)  |
| Constante                                | -4.948 | 24.353           | 0.000 |                    |

**Cuadro 5.** Comparación de la supervivencia según factores de pronóstico de mortalidad

| Variables                                       | Porcentaje de supervivencia | Media de supervivencia | IC (95%)    | p      |
|-------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------|-------------|--------|
| Total                                           | 80.00                       | 19.633                 | 17.84-21.42 |        |
| <b>Daño renal</b>                               |                             |                        |             | 0.001* |
| Sí                                              | 50.0                        | 16.669                 | 13.83-19.50 |        |
| No                                              | 92.9                        | 22.572                 | 20.51-24.63 |        |
| <b>Daño neurológico</b>                         |                             |                        |             | 0.023* |
| Sí                                              | 55.9                        | 17.337                 | 14.26-20.41 |        |
| No                                              | 92.4                        | 19.837                 | 18.12-21.55 |        |
| <b>Trombosis arterial</b>                       |                             |                        |             | 0.068  |
| Sí                                              | 61.3                        | 18.131                 | 15.23-21.02 |        |
| No                                              | 88.4                        | 21.278                 | 18.93-23.61 |        |
| <b>Tromboembolia pulmonar</b>                   |                             |                        |             | 0.001* |
| Sí                                              | 33.3                        | 12.306                 | 18.65-22.20 |        |
| No                                              | 83.0                        | 20.432                 | 6.49-18.12  |        |
| <b>Falsa positividad para la serología VDRL</b> |                             |                        |             | 0.009* |
| Sí                                              | 42.9                        | 15.907                 | 11.82-19.99 |        |
| No                                              | 86.0                        | 20.958                 | 18.99-22.91 |        |

\* Estadísticamente significativo  $p < 0.05$ .

cativamente diferentes con respecto a los que no las sufrieron.

## DISCUSIÓN

En la mayoría de los pacientes estudiados el diagnóstico del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos se estableció en el marco de su seguimiento por padecer lupus eritematoso

sistémico, por tanto, el 91% de los pacientes estudiados tenían síndrome de anticuerpos antifosfolípidos secundario con lupus eritematoso sistémico. Los pacientes con color de la piel no blanca tuvieron más probabilidad de fallecer en este estudio, lo cual no concuerda con Girón-González y colaboradores,<sup>9</sup> quienes no encontraron asociación estadísticamente significativa del sexo y la edad con la mortalidad

de los pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos.

Guibert-Toledano,<sup>10</sup> en su tesis doctoral sobre actividad lúpica y daño acumulado en una cohorte de pacientes cubanos con lupus eritematoso sistémico, concluyó que el grupo étnico no blanco es el único factor de riesgo asociado con la actividad de la enfermedad. En contraposición a estos resultados, Estévez del Toro,<sup>11</sup> en otra cohorte cubana de pacientes con lupus eritematoso sistémico, no encontró relación significativa entre el sexo, la edad, la ocupación, nivel escolar ni color de la piel con la existencia de daño.

Se considera que el lupus eritematoso sistémico es más frecuente y grave en la raza negra, hispana y asiática que en población caucásica, como lo confirmó el estudio LUMINA (Lupus in Minorities: Nature vs Nurture).

En otra investigación donde se compara el daño en pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos primario y secundario con el lupus eritematoso sistémico, se encontró que en el primero el daño aparece tempranamente, mientras que en el segundo está asociado con el daño a largo plazo y la demora en el diagnóstico se relaciona con mayor daño.<sup>12</sup>

En este presente estudio, solamente la hipertensión arterial y no otros factores de riesgo mostró diferencias estadísticamente significativas, incrementando 7.4 veces la probabilidad de fallecer de los pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos.

Gavris y colaboradores, al igual que Ulugad y su grupo plantean que, con el avance de la edad, el paciente con síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos manifiesta otros factores de riesgo de trombosis que incluyen hipertensión y dislipemias, entre otros.<sup>1,13</sup>

Riancho-Zarrabe y colaboradores reportan altos índices de hipertensión arterial, dislipidemia y diabetes mellitus en pacientes con lupus eritematoso sistémico y síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos.<sup>14</sup>

Según Calcaterra y su grupo,<sup>15</sup> la hipertensión arterial, además, está asociada con la estenosis de la arteria renal que aparece en un 26% de los pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos, como manifestación relevante de la aterosclerosis en estos pacientes.

En esta investigación se comprobó que la coexistencia de úlceras cutáneas se asoció con la mayor probabilidad de fallecer.

Estas lesiones se observaron en el 5.5% de los 1000 pacientes europeos estudiados por Cervera y su grupo<sup>16</sup> y en el 3.9% de éstos como manifestación inicial.

Un estudio encontró relación entre el livedo, la gangrena, las úlceras y las lesiones digitales pseudovasculíticas con la tromboembolia pulmonar en el síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos primario.<sup>17</sup>

Estas úlceras pueden ocurrir en el síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos debido a varias causas, que incluyen la vasculopatía relacionada con el síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos, secundaria a trombosis previa o al tratamiento con warfarina.<sup>18</sup>

El daño cardíaco en esta serie fue significativamente mayor en el grupo de estudio, particularmente las valvulopatías, que incrementaron la probabilidad de fallecer. Actualmente se plantea que los inmunocomplejos de beta 2 glucoproteína I (B2GPI)/aFL pueden depositarse y dañar la superficie valvular, predisponiendo a la disfunción hemodinámica y los eventos tromboembólicos.<sup>19</sup>



Otra investigación afirma que se han observado en las válvulas cardíacas depósitos de inmunoglobulinas que incluyen anticardiolipina y componentes de complemento, lo que sugiere que el proceso inflamatorio es iniciado por el depósito de anticuerpos antifosfolipídicos.<sup>20</sup>

En este trabajo los abortos de repetición se relacionaron con el grupo control y las trombosis con el grupo de fallecidos.

Una de las causas que puede explicar este fenómeno es que, a diferencia del síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos trombótico, los eventos obstétricos relacionados con aFL se deben, principalmente, a activación del complemento y efectos proinflamatorios de los aFL en las células de la decidua y los trofoblastos sin estado trombofílico real, resultando en una placentación defectuosa.<sup>21</sup>

Existen pacientes con manifestaciones típicas de síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos, con o sin anticuerpos aCL y/o AL, en los que la positividad para otros aFL se relaciona preferentemente con complicaciones obstétricas. Esta asociación es especialmente manifiesta con los anticuerpos antifosfatidiletanolamina (aFE) y con los anticuerpos antifosfatidilserina (aFS); los aFE se han asociado con pérdidas fetales de repetición.<sup>22</sup>

En otros casos son las diferentes especificidades frente a algunos de los anticuerpos anticofactor, como los antianexina V (aAV), los antiprotrombina (aPT) o anti-B2GP-1, así como los anticuerpos antiproteína Z (aPZ), todos ellos posibles marcadores del síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos seronegativo que parecen asociarse con determinados perfiles clínicos.<sup>23,24,25</sup>

De esta manera, parece que hay un perfil de pacientes con una base patogénica y manifestaciones obstétricas dominantes, que podría

diferenciarse, quizás, del síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos con trombosis dominante o exclusiva.

Las concentraciones altas de anticuerpos anti-DNAc y cifras bajas del complemento sérico se consideran los marcadores inmunológicos más valiosos de la actividad del lupus eritematoso sistémico.<sup>26</sup>

La positividad de los anti-DNA incrementó la probabilidad de morir en este estudio. A criterio de los autores, dicha asociación se justifica por coincidir estas alteraciones con actividad lúpica severa en los pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos, sobre todo con participación renal. Estos resultados coinciden con los de Estévez del Toro.<sup>11</sup>

La correlación positiva de los anticuerpos anti-Nu y los anti-DNAc con la pérdida renal de proteínas indica la contribución de estos anticuerpos a la producción de la lesión renal lúpica.<sup>26</sup>

En esta serie no se encontró asociación estadísticamente significativa entre ninguno de los tratamientos farmacológicos y la mortalidad, resultados que coinciden con los de Cervera y su grupo<sup>16</sup> y los de Dall'Ara y colaboradores.<sup>27</sup>

El daño renal incrementó 13 veces la probabilidad de los pacientes de fallecer según el análisis univariado y 16 veces según el multivariado. En la mayoría de los pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos secundario a lupus eritematoso sistémico resulta difícil discernir si la afectación renal es atribuible al daño provocado por la actividad lúpica o es resultado de los aFL; en esta investigación el daño renal constituyó un factor pronóstico de mortalidad de gran relevancia, coincidiendo estos resultados con los reportados por Guibert-Toledano.<sup>10</sup>

La afectación renal en el síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos puede estar dada por trombosis o estenosis de la arteria renal, trombosis venosa, pérdida del injerto renal, por trombosis después del trasplante y microangiopatía trombótica por síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos. Todavía no está claro si los aFL están implicados o si este daño es causado principalmente por procesos trombóticos o inflamatorios.<sup>28</sup> El anticuerpo anticardiolipina y el anticoagulante lúpico son los más importantes en la nefropatía por síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos.<sup>29</sup> En esta investigación el daño renal estuvo altamente relacionado con las trombosis arteriales, por lo que la nefropatía por síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos pudiera jugar un papel importante.

En una cohorte de pacientes con lupus eritematoso sistémico se reportó que la nefropatía por síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos estaba presente en un 14% de todas las biopsias renales, entre los pacientes con lupus eritematoso sistémico y daño renal y en la mitad (7%) la nefropatía por síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos ocurrió junto con la nefritis lúpica, pero en el otro 7% la nefropatía por síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos apareció aislada.<sup>30</sup>

La tromboembolia pulmonar forma parte de los factores predictivos en esta investigación y coincide con Cervera y su grupo, que informan a la tromboembolia pulmonar como la causa de muerte del 9.4% de los 1000 pacientes incluidos en su estudio de pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos y como la tercera causa de muerte (5.9%).<sup>31</sup>

En esta investigación se comprobó que los pacientes que tenían falsa positividad para la serología VDRL tuvieron 8.63 veces más riesgo de fallecer. En un estudio la serología falsa positiva se relacionó de forma independiente con

la coexistencia del anticuerpo anticardiolipina y con las trombosis.<sup>32</sup>

Este resultado es muy interesante debido a que no tuvimos disponibilidad para la determinación de aCL en nuestro estudio, y sin intentar sustituir el valor diagnóstico de este ensayo, puede interpretarse la falsa positividad para la serología VDRL como indicador de la existencia de aCL en los pacientes que la manifestaron. Después de este análisis, los autores de la investigación atribuyen la elevada mortalidad de estos pacientes al daño provocado por la positividad de dos aFL (AL y aCL).

En la actualidad se reconoce que los pacientes positivos para más de un aFL, y particularmente los positivos para tres aFL, están en alto riesgo de sufrir eventos tromboembólicos de forma recurrente.<sup>33</sup>

Las trombosis arteriales incrementaron 5.49 veces el riesgo de morir, constituyendo así un formidable factor pronóstico en esta investigación, lo que es compatible con los resultados de Serrano y colaboradores.<sup>34</sup> Asimismo, otro autor en una cohorte de pacientes asiáticos reportó alta prevalencia de trombosis cerebral y recurrencia de trombosis asociada con peor pronóstico.<sup>35</sup>

Recientemente se descubrió que más allá de la trombosis aguda en el síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos sobreviene una vasculopatía oclusiva debido a proliferación celular que se expande a la íntima y lleva al daño de órgano.<sup>36</sup>

El daño neurológico, representado por las variables psicosis, epilepsia y enfermedad cerebrovascular, constituyó en esta investigación un factor pronóstico de mortalidad al aumentar 5.24 veces el riesgo de fallecer, lo que coincide con otros autores.<sup>37</sup> Sin embargo otro autor reporta baja mortalidad en el accidente cerebrovascular.<sup>38</sup>



Las evidencias más recientes avalan que el concepto de disfunción neurológica asociada con el síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos abarca eventos tromboembólicos y se relacionan con mecanismos mediados por la inmunidad vascular, además de efectos inflamatorios y daño neuronal directo de los aFL.<sup>39,40</sup>

En una extensa cohorte de pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos se reportó asociación importante de enfermedad cerebrovascular y valvulopatías.<sup>41</sup>

Los pacientes con linfopenia en este estudio tuvieron 13 veces más probabilidades de fallecer. Esto coincide con un estudio realizado en pacientes con lupus eritematoso sistémico.<sup>42</sup>

La media de supervivencia del total de pacientes en este estudio fue de 19.63 años. La regresión logística resultó el mejor clasificador de los factores que componen el modelo pronóstico de mortalidad identificado en este estudio y, al comparar éstos con la supervivencia, se encontró menor supervivencia en años de los pacientes que tuvieron daño renal, daño neurológico, tromboembolia pulmonar y falsa positividad para la serología VDRL.

Estos resultados difieren de los de un estudio multicéntrico europeo dirigido por Cervera, donde reportó que no encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia y la coexistencia de lupus eritematoso sistémico, sexo, edad de inicio del síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos, las manifestaciones clínicas, los parámetros inmunológicos y el tratamiento recibido.<sup>16</sup>

Sin embargo, coinciden con los reportes de Ruiz-Irastorza y colaboradores,<sup>43</sup> quienes condujeron un estudio de supervivencia en pacientes con lupus eritematoso sistémico, informando que 22 (11%) pacientes fallecieron durante el se-

guimiento de 25 años (8 padecían síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos).

Serrano y colaboradores reportaron una supervivencia probable en su cohorte del 93.8% a 10 años,<sup>34</sup> cifra superior a la encontrada en este estudio, que fue del 80% a 15 años.

Saber identificar los factores de pronóstico de mortalidad de una enfermedad es una de las habilidades que refleja la competencia profesional del médico y, a la vez, es altamente apreciada por pacientes y familiares.

## CONCLUSIONES

El daño renal, el daño neurológico, la tromboembolia pulmonar, la falsa positividad para la serología VDRL y las trombosis arteriales constituyeron los factores de pronóstico de mortalidad en los pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos. A excepción de las trombosis arteriales, los demás factores determinaron una media de supervivencia significativamente menor en los pacientes que los manifestaron. La identificación temprana de estos factores de pronóstico puede facilitar la predicción del desenlace de esta enfermedad, lo que representa una herramienta decisiva para prevenir complicaciones mortales y decidir la conducta terapéutica más adecuada, contribuyendo de esta forma al perfeccionamiento de la atención integral a los pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos.

## REFERENCIAS

1. Gavriş CM, Nedelcu LD, Pascu AM. Thrombotic risk in antiphospholipidic syndrome: From hypothesis to current evidence (Review). *Exp Ther Med* 2021; 21 (3):287: doi: 10.3892/etm.2021.9718.
2. Uludag G, Onghanseng N, Tran AN, Hassan M, Sohail Halim M, Sepah YJ, et al. Current concepts in the diagnosis and management of antiphospholipid syndrome and ocular manifestations. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2021; 11 (1): 11. doi: 10.1186/s12348-021-00240-8.

3. C-HW HJ, Jiang N, Li J, Wu CY, Wang Q, Meng-Tao L, et al. Clinical characteristics and prognosis of patients with isolated thrombotic vs. obstetric antiphospholipid syndrome: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 2021; 23 (1): 138. doi: 10.1186/s13075-021-02515-w.
4. Dabit JY, Valenzuela-Almada MO, Vallejo-Ramos S, Duarte-García A. Epidemiology of antiphospholipid syndrome in the general population. *Curr Rheumatol Rep* 2022; 23 (12):85. doi: 10.1007/s11926-021-01038-2.
5. Reyes-Llerena GA, Guibert-Toledano M, Penedo-Coello A, Pérez Rodríguez, A BDR, et al. Community based study to estimate prevalence and burden of illness rheumatic diseases in Cuba. A COPCORD study. *J Clin Rheumatol* 2009; 15 (2): 51-5. doi: 10.1097/RHU.0b013e31819b61cb.
6. Reyes-Llerena GA, Álvarez-Villanueva RR, Vasallo-Prieto R. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en Obstetricia en una serie de casos en Cuba. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2016; 42 (3).
7. 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 Thromb Haemost* 2006; 4 (2): 295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
8. Lazcano-Ponce ES-ME, Hernández-Avila M. Estudios epidemiológicos de casos y controles. Fundamento teórico, variantes y aplicaciones. *Salud Pública Méx* 2001; 43 (2): 135-50.
9. Girón-González JA, García del Río E, Rodríguez C, Rodríguez-Martorell J, Serrano A. Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals. *J Rheumatol* 2004; 31 (8): 1560-7.
10. Guibert-Toledano ZM. Actividad lúpica y daño acumulado en un cohorte de pacientes cubanos con Lupus eritematoso sistémico. Trabajo científico para optar al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas. La Habana; 2009.
11. Estévez del Toro MH. Indicadores pronósticos para la atención integral al paciente con lupus eritematoso sistémico: Universidad de Ciencias Médicas de La Habana; 2011.
12. Torricelli RM, Ulgolini-Lopes, Bonfa E. Antiphospholipid syndrome damage index (DIAPS): distinct long term kinetic in primary antiphospholipid syndrome and antiphospholipid syndrome related to systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2020; 29 (3): 256-62. doi: 10.1177/0961203320901598.
13. Uludag O, Cene E, Gurel E, Cetin C, Bektas M, Yalcinkaya Y, et al. Description of damage in different clusters of patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2022; 31 (4): 433-442. doi: 10.1177/09612033221079781..
14. Riancho-Zarrabeitia L, Martínez-Taboada V, Rua-Figueroa I, Alonso F, Galindo-Izquierdo M, Ovalles J, et al. Antiphospholipid syndrome (APS) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) implies a more severe disease with more damage accrual and higher mortality. *Lupus* 2020; 29 (12): 1556-65. doi: 10.1177/0961203320950477.
15. Calcaterra I, Tufano A, Lupoli R, Iannuzzo G, Emmi G, Di Minno MND. Cardiovascular disease and antiphospholipid syndrome: how to predict and how to treat? *Pol Arch Intern Med* 2021; 131 (2): 161-70. doi: 10.20452/pamw.15415.
16. 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. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2009; 68 (9): 1428-32. doi: 10.1136/ard.2008.093179.
17. Kontic M, Stojanovich L, Mijailovic-Ivkovic M, Velinovic M, Srnka J, Zdravkovic M. Are the cutaneous manifestations in patients with primary antiphospholipid syndrome a marker for predicting lung manifestations? *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36 (1): 56-61.
18. Pires da Rosa G EG, Cervera R. Non criteria manifestations of antiphospholipid syndrome: An overview. *Span J Med* 2021; 1 (2). DOI: 10.24875/SJMED.21000003.
19. Ruiz D, Oates JC, Kamen DL. Anti-phospholipid antibodies and heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci* 2018; 355 (3): 293-8. doi: 10.1016/j.amjms.2017.07.007.
20. Kolitz T, Shiber S, Sharabi I, Winder A, Zandman-Goddard G. Cardiac manifestations of antiphospholipid syndrome with focus on its primary form. *Front Immunol* 2019; 10: 941. doi: 10.3389/fimmu.2019.00941.
21. Ghembaza A, Saadoun D. Management of antiphospholipid syndrome. *Biomedicines* 2020; 8 (508). doi: 10.3390/biomedicines8110508.
22. Elbagir S, Elshafie AI, Elagib EM, Zickert A, Manivel VA, Pertsinidou E, et al. Associations with thrombosis are stronger for antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies than for the Sydney criteria antiphospholipid antibody tests in SLE. *Lupus* 2021; 30 (8): 1289-99. doi: 10.1177/09612033211014570.
23. Liu T, Gu J, Wan L, Hu Q, Teng J, Liu H, et al. "Non-criteria" antiphospholipid antibodies add value to antiphospholipid syndrome diagnoses in a large Chinese cohort. *Arthr Res Ther* 2020; 22 (1). doi: 10.1186/s13075-020-2131-4.
24. Belmar-Vega L, Fernandez-Fresnedo G, Irure-Ventura J, Orallo-Toural V, et al. Non-criteria antiphospholipid antibodies: risk factors for endothelial dysfunction in women with pre-eclampsia. *Life (Basel)* 2020; 10 (10): 241. doi: 10.3390/life10100241.
25. Meroni PL, Borghi MO. Antiphospholipid Antibody Assays in 2021: Looking for a Predictive Value in Addition to a Diagnostic One. *Front Immunol* 2021;12: 726-820. doi: 10.3389/fimmu.2021.726820.
26. Kokuina E, Estévez del Toro M, Gutiérrez Rojas Á, Ortiz Labrada A, Sánchez Bruzón Y, Pérez Campos D, et al. Anticuerpos antinucleosoma frente a marcadores inmunológicos convencionales en el diagnóstico de la actividad del lupus eritematoso sistémico. *Rev Cubana Med* 2014; 53 (4): 430-44.
27. Dall'Ara F, Reggia R, Taraborelli M, Andreoli L, Taglietti M, Frassi M, et al. Patients with longstanding primary antiphospholipid syndrome: retrospective analysis of organ





- damage and mortality. *Lupus* 2014; 23 (12): 1255-8. doi: 10.1177/0961203314534308.
28. Tektonidou MG. Antiphospholipid syndrome nephropathy: from pathogenesis to treatment. *Front Immunol* 2018; 9: 1181. doi: 10.3389/fimmu.2018.01181.
29. De Azevedo FVA, Maia DG, de Carvalho JF, Rodrigues CEM. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Rheumatol Int* 2018; 38 (10): 1777-89. doi: 10.1007/s00296-018-4040-2.
30. Gerhardsson J SB, Zickert A, Padyukov L, Svenungsson E, Gunnarsson I. Histological antiphospholipid-associated nephropathy versus lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus: an observational cross-sectional study with longitudinal follow-up. *Arthritis Res Ther* 2015; 17 (1): 109. doi: 10.1186/s13075-015-0614-5.
31. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Cervera L, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1011-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204838.
32. Ahn SS, Jung SM, Yoo J, Lee SW, Song JJ, Park YB. Clinical characteristics of patients with systemic lupus erythematosus showing a false-positive result of syphilis screening. *Rheumatol Int* 2019; 39 (11): 1859-66. doi: 10.1007/s00296-019-04435-0.
33. Svenungsson E, Antovic A. The antiphospholipid syndrome – often overlooked cause of vascular occlusions? *J Int Med* 2020; 287 (4): 349-72. doi: 10.1111/joim.13022.
34. 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* 2020; 29 (9): 1050-9. doi: 10.1177/0961203320933009.
35. Jatuworapruk K, Bhoopat L, Hanvivadhanakul P. Clinical and immunological characteristics of antiphospholipid syndrome in an Asian population: a retrospective study. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2019; 37 (3): 171-8. doi: 10.12932/AP-241217-0223.
36. Knight JS, Kanthi Y. Mechanisms of immunothrombosis and vasculopathy in antiphospholipid syndrome. *Semin Immunopathol* 2022; 1-16 doi: 10.1007/s00281-022-00916-w.
37. Espinosa G, Cervera R. Antiphospholipid syndrome: frequency, main causes and risk factors of mortality. *Nat Rev Rheumatology* 2010; 6 (5): 296-300. doi: 10.1038/nrrheum.2010.47.
38. Garcia-Grimshaw M, Posadas-Pinto DR, Jimenez-Ruiz A, Valdes-Ferrer SI, Cadena-Fernandez A, Torres-Ruiz JJ, et al. Antiphospholipid syndrome-mediated acute cerebrovascular diseases and long-term outcomes. *Lupus* 2022; 31 (2): 228-37. doi: 10.1177/09612033221074178.
39. Ricarte IF, Dutra LA, Abrantes FF, Toso FF, Barsottini OGP, Silva GS, et al. Neurologic manifestations of antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2018; 27 (9):1404-14. doi: 10.1177/0961203318776110.
40. Leal MBM, Romão V, Aguiar de Sousa D. Neurologic manifestations of the antiphospholipid syndrome - an update. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2021; 21 (8): 41. doi: 10.1007/s11910-021-01124-z.
41. Djokovic A, Stojanovich L, Stanisavljevic N, Banicevic S, Smiljanic D, Milovanovic B. Relationship between cerebrovascular and valvular manifestations in a Serbian cohort of patients with antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36 (5): 850-5. doi: 10.1007/s11910-021-01124-z.
42. García-Bello E, Torres de Taboada E. Manifestaciones hematológicas en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico. *Rev Nac (Itauguá)* 2019; 11 (1): 5-16.
43. Ruiz-Irastorza G, Egurbide M-V, Ugalde J, Aguirre C. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Inter Med* 2004; 164 (1): 77-82. doi: 10.1001/archinte.164.1.77.