

**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ**

**Colegio de Ciencias de la Salud**

**ÚLCERAS DE MIEMBROS INFERIORES DE DIFÍCIL MANEJO**

**REPORTE DE CASO**

**KARINA ALEXANDRA RIERA VILLALBA**

**MEDICINA**

Trabajo de titulación presentado como requisito

para la obtención del título de

**MEDICO GENERAL**

Quito, 02 Septiembre de 2015

# HOJA DE APROBACIÓN DE TESIS

## Úlceras de Miembro Inferior de Difícil Manejo

Karina Alexandra Riera Villalba

Fuad Terán, Dr.  
Director de Tesis

*[Handwritten Signature]*  
Dr. Fuad Terán M.D.  
MEDICINA INTERNA - REUMATOLOGÍA  
LIBRO I - E - FOLIO 13 - W 37

Rafael Febres Cordero, Dr.  
Miembro del Comité de Tesis

*[Handwritten Signature]*  
**RAFAEL FEBRES CORDERO**  
UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO  
ESCUELA DE MEDICINA  
**VICEDECANO**

Fernando Naranjo, Dr.  
Miembro del Comité de Tesis

*[Handwritten Signature]*  
Escuela de Estudios Públicos  
Escuela de Especialidades  
Escuela de Medicina  
Escuela de Medicina Interna  
Escuela de Medicina y Cirugía  
Escuela de Medicina y Cirugía  
Escuela de Medicina y Cirugía  
Escuela de Medicina y Cirugía

Michelle Grunauer, Msc., Ph.D.  
Decana de Escuela de Medicina

*[Handwritten Signature]*

Quito, Septiembre 2015.

## Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante: \_\_\_\_\_

Nombres y apellidos: KARINA ALEXANDRA RIERA VILLALBA

Código: 00017343

Cédula de Identidad: 1721838157

Lugar y fecha: Quito, septiembre de 2015



MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA  
 HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "EUGENIO ESPEJO"  
 SUBDIRECCIÓN UNIDAD DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN

## CERTIFICADO

### A QUIEN INTERESE:

Por medio del presente certifico que la Doctora RIERA VILLALBA KARINA ALEXANDRA, presento el siguiente artículo: "ÚLCERAS DE MIEMBROS INFERIORES DE DIFÍCIL MANEJO", aprobado para su publicación en la Revista Reflexiones, órgano oficial de difusión científica del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo.

La revista científica que edita esta Casa de Salud se encuentra indexada en la Base de Datos "Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud" LILACS y cuenta con el ISSN: 1390-4353.

Es todo cuanto puedo manifestar en honor a la verdad.

Quito, 14 de septiembre del 2015



Dr. Héctor Martínez  
 SUBDIRECTOR DE DOCENCIA E INVESTIGACION  
 HOSPITAL "EUGENIO ESPEJO"

Certificado 068

Septiembre 17

Dirección: Avenida Gran Colombia s/n y Yaguachi PBX: (593) 250 79 24/25/26/27  
 Sitio Web: [www.hee.gob.ec](http://www.hee.gob.ec) Email: [docencia@hee.gob.ec](mailto:docencia@hee.gob.ec)  
 Quito - Ecuador

## ULCERAS DE MIEMBROS INFERIORES DE DIFÍCIL MANEJO

---

Karina Riera\*, Fernando Naranjo<sup>1</sup>, Fuad Terán<sup>2</sup>, Rafael Febres Cordero<sup>2</sup>, Fernando Torres Jaramillo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. Av. Gran Colombia, Quito, Ecuador

<sup>2</sup> Universidad San Francisco de Quito, Colegio de Ciencias de la Salud.

Diego de Robles y Vía Interoceánica, Quito, Ecuador.

Autor principal / Corresponding author, e-mail: karina.riera@hotmail.com

### ABSTRACT

Skin ulcers of the lower limbs generally occur in 5% of the population between the third and fourth decades of life, its highest incidence occurs among females. Ulcers are usually due to venous stasis and arterial disease, but autoimmune causes are rare; among these are, Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and Antiphospholipid Syndrome (APS) which are the most prevalent causes. In its natural history it is not uncommon misdiagnosed, therefore, treatment is delayed several years before finding its cause. The symptoms of autoimmune diseases exhibit a wide spectrum of clinical presentation that ranges from non-specific constitutional symptoms to target organ manifestations such as kidney damage, pulmonary disease, neurological and hematological disorders, etc; clinical presentation has an insidious onset. This article presents a patient with cutaneous lower limb ulcers of difficult management and adequate response to anticoagulation therapy.

### RESUMEN

Las úlceras cutáneas de miembros inferiores en términos generales se presentan en un 5% de la población entre la tercera y cuarta décadas de vida, su mayor incidencia está en el sexo femenino, son más comunes por insuficiencia venosa y arteriopatías, las causas autoinmunes son raras; sin embargo entre éstas, el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y el Síndrome Antifosfolipídico (SAF) son las causas más prevalentes. En su historia natural no es infrecuente el subdiagnóstico y el tratamiento es diferido varios años antes de encontrar su causa. La sintomatología de las patologías autoinmunes exhibe un variado espectro de presentación clínica en la que se pueden encontrar desde síntomas constitucionales inespecíficos hasta manifestaciones de órganos blanco como daño renal, pulmonar, alteraciones neurológicas, hematológicas, etc. las mismas que en general tienen una aparición insidiosa. Se expone el caso de una paciente con úlceras cutáneas en miembros inferiores de difícil manejo y respuesta adecuada al tratamiento anticoagulante.

**Palabras claves:** *Úlcera, Enfermedad Autoinmune, Síndrome Antifosfolipídico, Lupus Eritematoso Sistémico*

### INTRODUCCION:

Las úlceras que se presentan en miembros inferiores son consecuencia de diferentes factores etiológicos, generalmente se reconocen tres causas comunes, siendo la más usual la insuficiencia venosa crónica que corresponde a un 80-90% de los casos, seguida por arteriopatía obstructiva se presenta en un 10-15%, ésta última puede coexistir con enfermedad venosa o neuropática.(Valencia, I. et al 2001)

Se deben considerar estos factores etiológicos sobre todo en personas dentro de la sexta década de vida, se correlacionan con el incremento de insuficiencia arterial, aparición de enfermedades metabólicas e infecciosas. (Otero et al, 2012). Sin embargo, un 13% de casos se han reportado en pacientes en la tercera y cuarta década de vida, en estos casos se debe realizar un diagnóstico diferencial que incluya causas poco frecuentes de úlceras como son enfermedades hematológicas, desórdenes de coagulación, malignidad, inducidas por fármacos, autoinmunes, entre otras. (Spentzouris et al, 2009)

Las úlceras de las extremidades inferiores son un fenómeno que afecta al paciente de manera directa, éstas son causas de discapacidad temprana, ausentismo laboral, desempleo, afectando la calidad de vida del paciente y sus familias. (Otero et al, 2012) Se debe tomar en cuenta que únicamente el 30- 75% de úlceras alcanza un proceso de curación total razón por la cual las úlceras que no disminuyen su tamaño en un período de cuatro semanas con cuidados de rutina necesitan la adición de terapia adyuvante que incluye la realización de injertos autólogos. (Kirsner et al, 2012) Las úlceras de difícil manejo, representan adicionalmente una carga económica para la población en general ya que los recursos de salud son utilizados cada año en prevención, disminución de progresión de la enfermedad y tratamiento de las mismas. (Spentzouris et al, 2009)

El caso que se presenta a continuación representa una de las causas menos frecuentes de ulceración de miembros inferiores: etiología autoinmune. Las enfermedades autoinmunes son condiciones patológicas poco comunes que afectan aproximadamente al 5% de la población occidental, son causadas por activación celular en ausencia de infección o causa conocida. (Davidson et al, 2001).

Dentro del espectro de las enfermedades autoinmunes tenemos al Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y al Síndrome Antifosfolípídico (SAF), el primero afecta principalmente a mujeres entre la segunda y tercera década de vida, su prevalencia es de 20 a 150 casos por cada 100 mil mujeres. (Schur et al, 2015). Es una condición que genera una respuesta inflamatoria crónica que puede afectar virtualmente a cada órgano del cuerpo, se caracteriza por la aparición de síntomas constitucionales acompañados de manifestaciones cutáneas, musculo-esqueléticas, hematológicas y presencia de anticuerpos (Schur et al, 2015).

El SAF como enfermedad autoinmune primaria es poco común por la que su prevalencia no ha sido establecida con certeza, es frecuente encontrar la presencia de este síndrome en asociación con otras patologías autoinmunes dando lugar a los síndromes sobreañadidos (“overlap”) cuyo concepto se describe como la presencia de características clínicas y serológicas que no se ajustan con precisión a criterios pre establecidos para realizar el diagnóstico de una patología específica. (Cervera, et al 1990). Alrededor del 25% de pacientes con una enfermedad de tejido conectivo presenta la adición de otra patología autoinmune; en el caso de SAF generalmente se asocia al LES en un 37%. (Biggioggero, 2009). Estos pacientes presentarán anticuerpos antinucleares (ANA) positivos en el curso de la presentación clínica de LES, éstos son anticuerpos que reconocen diferentes componentes del núcleo, de la membrana nuclear, organelos citoplasmáticos, y estructuras de la membrana nuclear como desconocidos razón por la

cual se fijan a estos elementos dando lugar a la sintomatología de LES. (Agmon, et al 2013). En este caso se debe realizar pruebas serológicas específicas para el diagnóstico de ésta patología investigando la presencia de anticuerpos anti DNA de doble cadena o anti Smith que son anticuerpos de alta especificidad para el diagnóstico de LES ya que se presentan en un 70 a 30% de los afectados respectivamente. (Wallace, et al. 2015).

El SAF se caracteriza por la triada de trombosis arterial o venosa, abortos recurrentes y presencia de anticuerpos antifosfolípidos. (Erkan et al 2014). Este síndrome fue descrito inicialmente en 1983 por el Dr Graham Hughes después de varios años de recopilación de estudios relacionados con lupus, mielopatías, accidentes trombóticos. Hughes describe la sintomatología de sus pacientes como la evidencia de una nueva patología en la cual predomina la presencia de anticuerpos anticardiolipina positivos y anticuerpos anti nucleares negativos, además presenta la evidencia recabada por sus colaboradores con ratones de laboratorio en donde se demuestra la actividad anticoagulante que ejercen los anticuerpos monoclonales anti-DNA al unirse a fosfolípidos y polinucleótidos, de esta manera evidencia la relación existente entre eventos trombóticos y la presencia de anticoagulante lúpico; también describe el espectro de manifestaciones clínicas en la que se encuentran trombosis, abortos espontáneos, enfermedad neurológica, trombocitopenia, livedo reticulares lo cual diferencia a este nuevo síndrome del lupus y otras enfermedades del tejido conectivo. (Gamarra et al, 2008) Posteriormente en 1988 Asherson realiza la descripción de varios criterios para diagnóstico del SAF primario, pero fue hasta 1995 que Asherson y Kamashta realizan la discriminación entre Lupus y SAF reconociendo la presencia de trombosis como una característica propia del Síndrome Antifosfolipídico o síndrome de Hughes además de la pérdida fetal y la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (Gamarra et al, 2008).

Actualmente el diagnóstico se guía con la ayuda de los criterios de Sapporo en la que se diferencian dos categorías: la primera es la clínica, en esta debe existir la presencia de trombosis vascular con evidencia histológica o de imagen de trombosis que afecte a un órgano o tejido; complicaciones durante el embarazo entre las cuales destaca: tres o más abortos sin causa hormonal, cromosómica o anatómica filiada antes de las 10 semanas de gestación, la pérdida de un feto morfológicamente normal después de las 10 semanas de gestación, parto prematuro complicado por preeclampsia, eclampsia o insuficiencia placentaria. En segundo lugar se basa en la evidencia de laboratorio, en la cual debe existir la presencia de anticuerpos anti-fosfolípidos positivos dos o más ocasiones con 12 semanas de diferencia, anticuerpos IgM o IgG anti cardiolipina  $\geq 40$  MPL, anti beta2 glicoproteína1  $>99$  percentil, para hacer el diagnóstico de SAF definitivo se debe cumplir con al menos un criterio clínico y uno de laboratorio. (Erkan et al 2014). Cabe la pena resaltar que la presentación de eventos tromboembólicos y abortos tiene una prevalencia más elevada en la asociación de LES y SAF que en los casos en los cuales se encuentran estas patologías de manera primaria. (Biggioggero, 2009). La presencia de anticuerpos anti fosfolípidos en pacientes con diagnóstico de LES representa un factor de riesgo independiente para muerte prematura. (Erkan, 2014).

Adicionalmente, se ha establecido la prevalencia de manifestaciones clínicas al inicio, progresión del síndrome y patologías asociadas; es así como la presencia de livedo reticularis, trombocitopenia, leucopenia y artritis se relacionan principalmente a la asociación de SAF y LES. En pacientes de sexo femenino se encontró mayor prevalencia de migraña (23%), livedo reticularis (23%), artritis (29%) y LES, por otra parte en pacientes masculinos las características clínicas que predominan son infarto agudo de miocardio (16%), epilepsia (12%) y trombosis arterial en miembros inferiores (11%), finalmente, en pacientes pediátricos se observa trombosis de la vena yugular (7%), corea (14%). (Cervera, R et al 2002)

### **CASO CLINICO:**

Se trata de una paciente femenina de 39 años de edad admitida por presentar dolor de moderada a gran intensidad en pierna derecha a consecuencia de lesión ulcerosa con una evolución de 11 años, tórpida, con recurrencia e incremento del tamaño. En la exploración física se la encontró álgica, con TA: 152/80 mmHg, FC: 85 bpm FR: 20 bpm, Además se evidencia soplo carotideo, ingurgitación yugular leve, trill palpable en región supraclavicular; soplo holosistólico aórtico con irradiación a cuello, soplo mesosistólico foco mitral. En el abdomen se observó una gran red venosa colateral y ascitis grado II. Miembro inferior derecho con zonas de dilatación varicosa y presencia de úlcera en saca bocado en cara interna de la pierna, de forma irregular, de 4cm de diámetro en su mayor extensión, dolorosa, con bordes sobre elevados y centro de tejido granuloso, no supurativa, no hemorrágica y leve edema perilesional.

FIGURA1. Úlcera en MID



### **DISCUSION:**

La etiología más común de las úlceras de miembros inferiores corresponde a insuficiencia venosa la misma que se presenta por obstrucción del flujo de salida venosa más “reflujo”,

este es el mecanismo que da lugar a la destrucción cutánea. (Spentzouris et al, 2009) La sintomatología de la insuficiencia venosa corresponde a dolor de la extremidad, comezón, irritación cutánea; los signos clínicos incluyen: dilatación venosa, telangiectasia, edema, ulceración. (Aguirre, P. 2015)

Por otra parte, las úlceras que tienen como etiología enfermedad arterial se presentan como úlceras muy dolorosas localizadas generalmente en dedos y puntos de presión. Se debe principalmente a obstrucción, la enfermedad periférica arterial se caracteriza por la activación endotelial y plaquetaria que genera un estado pro inflamatorio y pro trombótico. (Aguirre, P. 2015)

En este caso, la presentación clínica de la paciente es la aparición de una úlcera en pierna derecha que después de ser tratada con curaciones alrededor de 11 años no presenta mejoría, este tiempo se acompañó de problemas hematológicos descritos parcialmente como anemia hemolítica la cual se encontraba en tratamiento regular con corticoides a dosis bajas y una aparente buena respuesta. Dada la edad de la paciente, los antecedentes descritos de enfermedad hematológica, hallazgos de patología cardíaca y la presencia de vasos varicosos a nivel abdominal se investiga síndrome antifosfolípídico como factor etiológico de ésta úlcera de difícil manejo

La patogénesis y características clínicas de SAF se deben principalmente a un estado procoagulante que es exacerbado por la presencia de anticuerpos anti fosfolípidos, (anti b2 glicoproteína1, anti cardiolipina, anti fosfotidilserina, anti plasminógeno activador de tejido, anti anexina2, anti plasmina, anti trombina). (Schur, et al 2015)

La existencia de los anticuerpos se relaciona con la aparición de eventos trombóticos, sin embargo, la presencia de estos anticuerpos no es suficiente para justificar la trombosis. (Shanmugam, et al 2008). La formación de complejos inmunes y su adhesión al endotelio vascular es un evento que dependerá de la existencia de un daño endotelial previo, solo entonces los anticuerpos anti b2 glicoproteína son capaces de fijarse en la superficie endotelial formando complejos inmunes. (Saleem, 2014). La unión de complejos inmunes en la superficie endotelial no es la causa de los eventos trombóticos a primera instancia, sino que necesita un segundo gatillante: tabaco, embarazo, anticonceptivos orales, hipertensión, hiperlipidemia. (Schur, et al 2015) de tal manera que el fenotipo del endotelio con los complejos inmunes cambie hacia un estado procoagulante que dará lugar a la formación de trombos. (Saleem, 2014)

Se añade a la patogénesis de trombosis en SAF, la unión de b2gp1 a la superficie plaquetaria, esta interacción promueve la producción de tromboxano que actúa facilitando la dimerización de b2gp1 la misma que se unirá con mayor afinidad al endotelio vascular perpetuando los mecanismos protrombóticos. (Saleem, 2014). Adicionalmente, existe un desbalance en la fibrinólisis que se lleva a cabo por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos bloqueando la actividad de fibrinólisis mediada por plasmina y la activación de plasminógeno. (Schur, et al 2015)

Por otra parte, la piel suele ser uno de los órganos afectados en SAF, se puede evidenciar la presencia de livedo reticularis, lesiones pseudovasculíticas, gangrena digital, úlceras

cutáneas; (D'Souza et al, 2015) las mismas que pueden ser post flebíticas o como consecuencia de necrosis localizada o de gran tamaño y se presentan como manifestación inicial de SAF en un 4% de pacientes, éstas son generalmente refractarias al manejo convencional por lo que en estos casos se realiza su tratamiento a base de anticoagulación. (Bolívar, et al 2010). Se debe tomar en cuenta que en pacientes con anticuerpos anticardiolipina positivos, el riesgo de trombosis es alto así como también la aparición de nuevos eventos trombóticos que mantienen el ciclo de daño tisular. (Vianna, et al 1992). Adicionalmente, se ha demostrado que la presencia del anticoagulante lúpico se asocia a insuficiencia venosa y la aparición de úlceras en miembros en un período de alrededor 4 años, el mecanismo sugerido se basa en cambios microangiopáticos que causan disfunción de la microcirculación con formación de tapones de fibrina que ocasionan daño crónico cutáneo y la aparición de úlceras varicosas de difícil manejo.(Fink, A. et al, 2003).

De esta manera se explica la presencia de ésta úlcera de difícil manejo como consecuencia del estado protrombótico/procoagulante en el que se encontraba la paciente descrita, se debe además a la inexistencia de un diagnóstico inicial motivo por el cual no recibió tratamiento para su patología de base Síndrome Antifosfolípídico asociado a Lupus Eritematoso Sistémico.

Una vez realizado el diagnóstico a través de la sintomatología que presenta la paciente se realizan estudios de laboratorio en los cuales se encontraron los siguientes resultados confirmatorios.

Tabla 1. Resultados de Laboratorio

<b>LES</b>	<b>SAF</b>
ANA: 1.40	ANTICOAGULANTE LÚPICO: 1.5
ANTI DNA DOBLE CADENA: 10.40 IU/ML	**Antifosfolípidos IgM: 7.8 MPL/ml IgG: ≥100 GPL/ml
ANTI SMITH: 5.30	*B2 microglobulina1 3857 ng/ml
	**Anti Cardiolipina IgM: 17MPU/ml IgG: ≥ 120 MPU/ml

\*Valores de referencia: Erkan, 2014 “Criterios de Sapporo\*\*”

El manejo de las enfermedades autoinmunes depende de las manifestaciones clínicas con que se ha presentado el síndrome; en el caso de SAF en el cual el riesgo de trombosis es elevado, la terapia se basa en la anticoagulación. (Schur, et al. 2015).

El tratamiento anticoagulante será dirigido de acuerdo a las características de cada paciente; es así como en personas que presentan anticuerpos antifosfolípidos positivos sin presencia de clínica pero con factores que aumentan el riesgo de trombosis como son cirugías, puerperio o tiempo prolongado sin moverse se recomienda el uso de heparina de bajo peso molecular. (Schur, et al. 2015). En el caso de los pacientes con LES y anticuerpos antifosfolípidos positivos sin manifestaciones clínicas se aconseja aspirina en dosis bajas (81mg/día), ya que esta previene trombosis arterial y venosa (Espinosa,

Cervera, 2010); además se debe limitar el uso de anticonceptivos, y terapia de reemplazo hormonal. En las pacientes embarazadas se debe administrar aspirina en dosis bajas ya que esta disminuye la incidencia de trombosis después del parto; si existe el antecedente de abortos previos se inicia el tratamiento con heparina de bajo peso molecular y aspirina desde el inicio del embarazo. (Espinosa, Cervera, 2010)

En pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos sin sintomatología no se recomienda profilaxis antitrombótica. (Schur, et al. 2015). El tratamiento sugerido con bajas dosis de aspirina no ha demostrado un cambio en la incidencia de trombosis de estos pacientes según se evidenció en el estudio APLASA. (Espinosa, Cervera, 2010)

Por otra parte en el paciente que ha presentado manifestaciones clínicas del síndrome se realiza la prevención secundaria de nuevos eventos trombóticos con el uso de terapia anticoagulante a largo plazo utilizando warfarina, se sugiere mantener un INR entre 2.0-3.0. Adicionalmente en el caso de SAF con LES sobreañadido se recomienda el tratamiento con hidroxicloroquina ya que disminuye el riesgo de presentar complicaciones. (Schur, et al. 2015).

El manejo de LES depende de igual manera de la clínica que presenta el paciente y de las exacerbaciones de la patología, es así como se puede administrar hidroxicloroquina y prednisona para pacientes con sintomatología hematológica, cutánea, de músculo esquelético; además se puede añadir un agente inmunosupresor como azatioprina, metotrexate, micofenolato mofetil. En casos de exacerbación del LES y daño renal o manifestaciones neurológicas se indica los pulsos de metilprednisona o glucocorticoides sistémicos (1-2gr /kg prednisona) más un agente inmunosupresor. (Wallace, et al. 2014)

La terapia administrada a la paciente del presente caso en su ingreso hospitalario consistió en pulsos de metilprednisona, anticoagulación con enoxaparina más warfarina. Al alta se indicó micofenolato mofetil, hidroxicloroquina, prednisona, warfarina. Actualmente se ha evidenciado una mejoría considerable de las manifestaciones clínicas de sus patologías sobreañadidas.

Fig 2. Úlcera en MID. Post tto anticoagulante



## REFERENCIAS:

Agmon,N. Damoiseaux,J. Kallenberg, C. Sack,U. Witte,T. Herold,M. Bossuyt,X. Musset,L. Cervera,R. Plaza, L. Dias,C. Sousa,M. Radice,A. Eriksson,C. Hultgren,O. Viander,M. Khamashta,M. Regenass, E. Coelho, L. Wiik, A. Tincani, A. Rönnelid,J. Bloch,D. Fritzler,M. Chan,L. De La Torre,G. Konstantinov,K. Lahita,R. Wilson,M. Vainio,O. Fabien,N. Sinico,R. Meroni,P. Shoenfeld, Y. (2013). International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. Downloaded from <http://ard.bmj.com/>. Published by group.bmj.com.

Alguire, P. Scovell, S. (2015). Overview and management of lower extremity chronic venous disease. Extraído desde: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

Biggioggero M, Meroni PL, (2009). The geoepidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome, Autoimmun Rev doi:10.1016/j.autrev.2009.11.013.

Bolívar,I. Cano,N. Carmona,D. Correa,E. Guerra,L. Mejía,W. Trujillo, M. Velásquez,C. (2010). Úlceras cutáneas y neuropatía trombótica como manifestaciones iniciales en un paciente con síndrome antifosfolípido. Revista Colombiana De Reumatología Vol. 17 No. 3, Septiembre 2010, Pp. 186-190

Cervera, R. Khamashta, M, Hughes, G. (1990). Review article: Overlap Syndromes. Annals of the Rheumatic Diseases.49: 947-948.

Cervera, R. Piette, Jc. Font,J. Khamashta, M, Shoenfeld,Y. Camps,MT. Jacobsen,S. Lakos,G. Tincani,A. Griva,I. Galeazzi,M. Meroni,P. Derksen,R. Groot,P.Ihle,E. Baleva,M. Mosca,M. Bombardieri,S. Houssiau,F. Gris,JC. Que´re´, I. Hachulla,I. Vasconcelos,C. Roch,B. Nebro,A. BoffaM. , Hughes,G. Ingelmo,M. the Euro-Phospholipid Project Group. (2002). Antiphospholipid Syndrome Clinical and Immunologic Manifestations and Patterns of Disease Expression in a Cohort of 1,000 Patients. Arthritis & Rheumatism Vol. 46, No. 4, April 2002, pp 1019–1027 DOI 10.1002/art.10187 © 2002, American College of Rheumatology

Davidson A, Diamond B. (2001). Autoimmune diseases N Engl J Med; 345:340.

D’Souza, D. Dandakeri,S. Bhat, R. Srinath, M. (2015). Case Report: An atypical presentation of antiphospholipid antibody syndrome. Indian Dermatology Online Journal Volume 6 - Issue 4

Espinosa, G. Cervera, R. (2010). Review Article:Management Of The Antiphospholipid Syndrom. Autoimmun Highlights 1:15-22

Erkan, D. Schur, P. Pisetsky, D. Ramirez, M. (2014). Diagnosis of the antiphospholipid syndrome. Extraído desde: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

Fink, A. Kottas, A. Bayer, P. Bednar, R. Steiner, A. (2003). Clinical Report: Lupus Anticoagulant In Patients With Chronic Venous Insufficiency. Acta Derm Venereol. 83:287-289

Gamarra,I. Restrepo,A. Toro,JF. Rondón, C. Caballero,F. Panqueva, C. Yunez, U. Cabral, A. Cervera, R. (2008). Historiografía de los diferentes eventos que entrelazan la estructuración del síndrome antifosfolípido. Revista Colombiana de Reumatología, 15(4), 229-270. Retrieved, from [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S012181232008000400002&lng=en&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S012181232008000400002&lng=en&tlng=es).

Kirsner, R Slade,H. (2012). Leg ulcer Update. Wounds International Vol 3. Issue 4

Otero, G. Agorio, C. Martínez, M. (2012). Úlceras de miembros inferiores. Características clínico epidemiológicas de los pacientes asistidos en la unidad de heridas crónicas del Hospital de Clínicas. Rev Méd Urug 2012; 28(3): 182-189

Saleem, F. (2014). Antiphospholipid Syndrome Pathogenesis. Review article. (JRM); 2014;18(2):312315.

Schur, P. Gladman, D. Pisetsky, D. Ramirez, M. (2015). Overview of the clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in adults. Extraído desde: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).

Schur, P. Hahn, B. Pisetsky, D. Ramirez, M. (2015). Epidemiology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus. Extraído desde: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

Schur, P. Kaplan, A. Pisetsky, D. Ramirez, M. (2015). Treatment of the antiphospholipid syndrome. Extraído desde: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

Schur, P. Pisetsky, D. (2015). Pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. Extraído desde: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

Shanmuga, V. Steen, V. Cupps, T. (2008). Lower Extremity Ulcers in Connective Tissue Disease. Issues in Rheumatology and Autoimmunity. Vol 10.

Spentzouris, G. Labropoulos, N. (2009). The Evaluation of Lower Extremity Ulcers. Semin Intervent Radiol. 2009 Dec; 26(4): 286–295. doi: 10.1055/s-0029-1242204

Valencia, I. Falabella, A. Kirsner, R. Eaglestein, W. (2001). Chronic venous insufficiency and venous leg ulceration. Am Acad Dermatol. 44( 3):401-21.

Vianna, J. Haga, H. Tripathi, P. Cervera, R. Khamashta, M. Hughes, G. (1992). Reassessing the status of antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. Annals of the Rheumatic Diseases 51: 160-161

Wallace, D. Pisetsky, D. Ramirez, M. (2014). Overview of the management and prognosis of systemic lupus erythematosus in adults. Extraído desde: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

Wallace, D. Pisetsky, D. Ramirez, M. (2015). Diagnosis and differential diagnosis of systemic lupus erythematosus in adults. Extraído desde: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)