



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

## **GRADO EN MEDICINA**

### **TRABAJO FIN DE GRADO**

**ESCALAS DE ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO EN  
PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO**

**SCORING SYSTEMS FOR PREDICTING RISK IN  
PATIENTS WITH ANTIPHOSPOLIPID SYNDROME**

**Autor/a:** Sara del Barrio Longarela

**Director/es:** D. Víctor Manuel Martínez Taboada y  
D. Jose Luis Hernández Hernández

**Santander, Junio 2021**

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>3</b>
<b>APÉNDICE DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS</b> .....	<b>4</b>
<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	<b>5</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>6</b>
1. SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO.....	6
1.1 TIPOS DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO.....	7
2. SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO OBSTÉTRICO.....	8
2.1 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS .....	8
2.2 SAFO NO CONVENCIONAL .....	8
3. ESCALAS DE PREDICCIÓN DE RIESGO .....	9
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>15</b>
<b>METODOLOGÍA</b> .....	<b>15</b>
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA.....	15
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>20</b>
<b>OBJETIVO PRIMERO: RSEC</b> .....	<b>20</b>
BLOQUE 1: ANTIPHOSPHOLIPID SCORE (APL-S) .....	20
1.1 APL-S EN EL SAF .....	20
1.2 APL-S EN MANIFESTACIONES EXTRACRITERIO .....	21
BLOQUE 2: GLOBAL ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME SCORE (GAPSS).....	22
2.1 GAPSS EN EL SAFT .....	22
2.2 GAPSS EN LAS MANIFESTACIONES EXTRACRITERIO.....	24
2.3 GAPSS EN EL SAFO .....	27
<b>RESUMEN DE LA RSEC</b> .....	<b>29</b>
<b>OBJETIVO SEGUNDO. ESTUDIO DE COHORTES RETROSPECTIVO</b> .....	<b>30</b>
BLOQUE 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO. ....	31
BLOQUE 2. VALIDACIÓN DEL AGAPPS EN NUESTRA COHORTE.....	37
BLOQUE 3. PREDICCIÓN DE LOS SCORES AGAPSS Y EUREKA EN LAS PÉRDIDAS GESTACIONALES Y APO. ....	41
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>45</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>48</b>
<b>ANEXO I: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS</b> .....	<b>49</b>
<b>ANEXO II: TABLAS RESUMEN DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA</b> .....	<b>53</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>61</b>

## RESUMEN/ABSTRACT

**INTRODUCCIÓN.** Los principales scores de riesgo del síndrome antifosfolípido (SAF), aPL-S y GAPSS/aGAPSS, han demostrado su eficacia como herramienta predictora de riesgo en el SAF trombótico (SAFT). Sin embargo en pacientes con SAF obstétrico (SAFO) los resultados son contradictorios, requiriéndose estudios de validación en este ámbito.

**OBJETIVOS.** a) Realizar una revisión sistemática de la evidencia científica con el fin de conocer el origen y la utilidad clínica de las dos escalas fundamentales de estratificación de riesgo (APL-S y GAPSS) en pacientes con SAF, con especial atención en el GAPSS/aGAPSS. b) Realizar un estudio de cohortes retrospectivo y una validación externa del score aGAPSS en una cohorte de mujeres con SAFO convencional y SAFO no convencional. c) Desarrollar un aGAPSS modificado que incluya otros factores clínicos relevantes en el pronóstico obstétrico y aplicarlo a nuestra cohorte.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** La revisión sistemática se realizó sobre 30 artículos y se ha dividido en 3 bloques. El primero concentra la evidencia científica acerca de la escala APL-S; el segundo y más amplio se centra en el GAPSS/aGAPSS y el tercero en el score EUREKA. El estudio de cohortes retrospectivo se realizó sobre una muestra de 205 pacientes incluidas en el espectro del SAFO divididas en 4 grupos según sus características clínicas y serológicas. Además se construyeron modelos de regresión logística uni y multivariables para el estudio del aGAPSS y su relación con los resultados gestacionales en función del grupo diagnóstico. Finalmente se realizó una validación interna de los scores aGAPSS-Criterio y aGAPSS-No criterio tras incorporar las dos variables que demostraron mayor fuerza de asociación en los modelos logísticos: edad y obesidad.

**RESULTADOS.** Este estudio constituye la primera validación externa del score aGAPSS. Los resultados obtenidos en nuestra cohorte no validan el uso de dicha escala en pacientes con SAFO. La adición en el score de la obesidad y edad mejora el grado de predicción pero no ayuda a predecir el pronóstico. El aGAPSS-C y aGAPSS-NC podrían ayudar a predecir la respuesta al tratamiento en pacientes del espectro clínico del SAF. La nueva herramienta EUREKA puede ayudar a predecir la respuesta al tratamiento en pacientes con niveles bajos de anticuerpos antifosfolípido (AAF).

**CONCLUSIÓN.** Los scores predictivos validados en pacientes con SAFT pueden ayudar a predecir el riesgo de eventos obstétricos en pacientes incluidas en el espectro del SAFO sin embargo, en nuestra cohorte no se valida la utilidad de los mismos en este grupo de pacientes.

**PALABRAS CLAVE.** “Síndrome antifosfolípido”, “síndrome antifosfolípido obstétrico”, “Antiphospholipid Score”, “Global Antiphospholipid Syndrome Score”, “manifestaciones extracriterio”.

**INTRODUCTION.** The main risk scores in patients with antiphospholipid syndrome (APS), aPL-S, GAPSS / aGAPSS, have demonstrated their efficacy as a risk predictor tool in primary APS. However, in patients with obstetric APS (OAPS) the results are contradictory, requiring validation studies in this area.

**OBJECTIVES.** a) We intend to carry out a systematic review of the scientific evidence in order to know the origin and clinical utility of the two main risk scores (APL-S and GAPSS) in patients with APS, with special attention to the GAPSS / aGAPSS. b) Carry out a retrospective cohort study and external validation of the aGAPSS score in a cohort of women with conventional OAPS and non-conventional OAPS. c) Develop a modified aGAPSS that includes other relevant clinical factors in obstetric prognosis and apply it to our cohort.

**MATERIAL AND METHODS.** The systematic review was carried out on 30 articles and has been divided into 3 blocks. The first one concentrates the existing scientific evidence about the APL-S scale; the second and broader one focuses on the GAPSS / aGAPSS and the third one on EUREKA. The retrospective cohort study was carried out on a sample of 205 patients included in the OAPS spectrum divided into 4 groups based on their clinical and serological characteristics. In addition, univariate and multivariate logistic regression models were constructed to study the value of aGAPSS and its relationship with gestational outcomes depending on the diagnostic group. Finally, an internal validation of the aGAPSS-C and aGAPSS-NC scores was carried out together with age and obesity, which were the variables with the greatest strength of association in the logistic models.

**RESULTS.** This study constitutes the first external validation of the aGAPSS score and the results obtained in our cohort do not validate the use of this scale in patients with APS. The addition of obesity and age to the aGAPSS improves the degree of prediction but does not help to predict the prognosis. The aGAPSS-C and aGAPSS-NC could help predict the response to treatment in patients on the clinical spectrum of APS. The new EUREKA tool can help predict response to treatment in patients with low levels of antiphospholipid antibodies (AAF).

**CONCLUSION.** Validated predictive risk scores in patients with APS can help to predict the risk of obstetric events in patients included in the spectrum of OAPS; however, their usefulness in this group of patients has not been validated in our cohort.

**KEY WORDS:** “Antiphospholipid syndrome”, “obstetric antiphospholipid syndrome”, “Antiphospholipid Score”, “Global Antiphospholipid Syndrome Score”, “extracriteria manifestations”

## APÉNDICE DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- **AAF:** anticuerpos antifosfolípido.
- **AAS:** ácido acetilsalicílico.
- **aβ2GPI:** anticuerpos anti-β2 glicoproteína-I.
- **aCL/Vim:** anticuerpos anticardiolipina/vimentina.
- **aCL:** anticuerpos anticardiolipina.
- **ACVA:** accidente cerebrovascular agudo.
- **AER:** abortos espontáneos de repetición.
- **aGAPSS:** adjusted global antiphospholipid syndrome score.
- **aGAPSS-C:** adjusted global antiphospholipid syndrome score criterio.
- **aGAPSS-NC:** adjusted global antiphospholipid syndrome score no criterio.
- **AIT:** accidente isquémico transitorio.
- **AL:** anticoagulante lúpico.
- **Anti-dsDNA:** anticuerpos anti DNA de doble cadena.
- **aPE:** anticuerpos antifosfatidiletanolamina.
- **aPL-S:** antiphospholipid score
- **APO:** acontecimientos obstétricos adversos
- **APP:** amenaza de parto pretérmino.
- **aPS/PT:** anticuerpos antifosfatidilserina/protrombina.
- **aPT:** anticuerpos antiprotrombina.
- **AR:** artritis reumatoide.
- **BAFF:** factor activador de células B.
- **CIA:** inmunoensayos de quimioluminiscencia.
- **CIR:** crecimiento intrauterino restringido.
- **CS:** corticoides.
- **DE:** desviación estándar.
- **DLP:** dislipemia.
- **DM:** diabetes mellitus
- **DPPNI:** desprendimiento parcial de placenta normoinsera (abruptio placentae).
- **dRVVT:** ensayo de veneno de la víbora de Russell diluido.
- **DS:** desviación estándar
- **ECV:** enfermedad cardiovascular.
- **ELISA:** enzyme-linked immunosorbent assay.
- **EULAR:** European League Against Rheumatism.
- **EUREKA:** Successful Pregnancy In Apl Positive Women, A Risk Stratification Algorithm
- **EUROAPS:** European Registry on Antiphospholipid Syndrome.
- **FIV:** fecundación in vitro.
- **FN:** falsos negativos.
- **FP:** falsos positivos.
- **FRCV:** factores de riesgo cardiovascular.
- **FT:** factor tisular.
- **GAPSS:** global antiphospholipid syndrome score
- **HBPM:** heparina de bajo peso molecular.
- **HCG:** gonadotropina coriónica humana.
- **HCQ:** hidroxicloroquina.
- **HR:** hazard ratio.
- **HTA:** hipertensión arterial.
- **IAM:** infarto agudo de miocardio.
- **IC:** intervalo de confianza.
- **IDIVAL:** Instituto de Investigación de Valdecilla.
- **IP:** insuficiencia placentaria
- **LAC:** anticoagulante lúpico.
- **LES:** lupus eritematoso sistémico.
- **MCP-1:** monocyte chemoattractant protein-1.
- **MO:** morbilidad obstétrica.
- **N:** tamaño muestral.
- **OCF:** osteonecrosis de cabeza femoral.
- **OR:** odds ratio.
- **PAI:** plasminogen activator inhibitor.
- **PE:** preeclampsia.
- **PG:** pérdida gestacional.
- **RGA:** resultados gestacionales adversos.
- **RMN:** resonancia magnética nuclear.
- **RPM:** rotura prematura de membrana.
- **RR:** riesgo relativo.
- **RSEC:** revisión sistemática de la evidencia científica.
- **SAF:** síndrome antifosfolípido.
- **SAFO:** síndrome antifosfolípido obstétrico.
- **SAFT:** síndrome antifosfolípido trombótico.
- **SCA:** síndrome coronario agudo.
- **SG:** semanas de edad gestacional.
- **SER:** Sociedad Española de Reumatología.
- **Sn:** seronegativo.
- **Soc:** standard of care (terapia estándar).
- **TEP:** tromboembolismo pulmonar.
- **TTPa:** tiempo de tromboplastina parcial activada.
- **TVP:** trombosis venosa profunda.
- **TVS:** trombosis venosa superficial.
- **VEGF-A:** vascular endotelial growth factor.
- **Vs:** versus.

## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría comenzar dando las gracias a Víctor Martínez Taboada, a quien sin duda debo mis conocimientos y mi pasión por las enfermedades autoinmunes, motivo que me llevó a escoger este tema para mi trabajo de fin de grado. Gracias por ser mucho más que mi tutor, por preocuparte y aconsejarme sobre mi futuro y mi formación; por tu absoluta disposición y tus exigencias, que aunque nos han llevado a vernos casi todas las semanas, han hecho de este un gran trabajo. A Jose Luis Hernández, por su dominio absoluto de la estadística, su paciencia con las bases de datos y sus conocimientos en todos los ámbitos de la medicina. A Marcos López Hoyos, que aunque no haya tenido el placer de trabajar con él en persona me ha facilitado bibliografía. Espero que esto solo sea el comienzo de muchos años más trabajando juntos.

A la Dra. Ceballos, Conchi, por reconducirme por el camino de la obstetricia y la ginecología y recordarme lo preciosa que es esta especialidad que por muy dura y complicada que pueda llegar a ser en algunos momentos, siempre merece la pena.

Dejo para el final a las personas más importantes de mi vida, mis padres Rafa y Yoli. Gracias por ser los promotores de mis sueños, mis ejemplos a seguir, por haber escogido esta profesión tan bonita y haberme transmitido desde pequeña el lado positivo de la misma. Gracias mamá por estar siempre dispuesta a escucharme, ya sean risas o lloros, por tu apoyo incondicional y por confiar en mí más de lo que yo lo hago. Gracias papá por demostrarme que todo se puede lograr con esfuerzo y dedicación, por tu humildad y mantener siempre los pies en la tierra, por tus mimos cuando más los necesito y por haber vivido contigo este oficio tan gratificante de traer vida al mundo.

*Los pies más pequeños dejan las huellas*

*más grandes en nuestro corazón.*

## INTRODUCCIÓN

### 1. SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por trombosis y / o patología obstétrica asociada a la presencia de Anticuerpos Antifosfolípidos (AAF) elevados de forma persistente. Las manifestaciones clínicas comúnmente descritas en el SAF son la trombosis venosa profunda (TVP) con o sin embolia de pulmón, el ictus, así como abortos espontáneos de repetición y la pérdida fetal tardía. Constituye la causa más común de trombofilia adquirida [1].

En 1999 un consenso de expertos en Sapporo (Japón) estableció los Criterios Clínicos y de Laboratorio de clasificación del SAF, de manera que para definirlo debían de cumplirse al menos un criterio clínico y uno serológico. Posteriormente, en 2006, en Sidney (Australia), se actualizaron los criterios añadiéndose el a $\beta$ 2GP-I tipo IgG y/o IgM, además de incrementar el intervalo de medición de anticuerpos de 6 a 12 semanas entre una y otra (**Tabla 1**). Aparte de las manifestaciones incluidas en los criterios de Sidney cabe destacar la existencia de otra serie de cuadros clínicos vinculados al síndrome, tales como: la trombocitopenia, lívedo reticularis, lesiones valvulares cardíacas y manifestaciones neurológicas de diversa índole entre otras [2].

**Tabla 1. Criterios revisados de clasificación de Sidney para el diagnóstico de SAF**

<p>El SAF está presente si se cumple al menos un criterio clínico y un criterio de laboratorio (serológico) de los citados a continuación:</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Criterios clínicos:             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Trombosis vascular: Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de vaso pequeño, en cualquier tejido u órgano. La trombosis ha de ser confirmada por criterios objetivos validados (hallazgos inequívocos mediante estudios de imagen apropiados o histopatología). En el caso de confirmación histopatológica, la trombosis deberá estar presente sin evidencia significativa de inflamación en la pared vascular.</li> <li>2. Morbilidad obstétrica:                 <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Una o más muertes inexplicadas de un feto morfológicamente normal a las 10 semanas de gestación o más, con morfología fetal normal documentada por ultrasonidos o por examinación directa del feto.</li> <li>b) Uno o más nacimientos prematuros de un neonato morfológicamente normal antes de la semana 34 de gestación por: (i) eclampsia o preeclampsia grave definida de acuerdo a las definiciones estandarizadas, o (ii) características reconocidas de insuficiencia placentaria*.</li> <li>c) Tres o más abortos espontáneos consecutivos inexplicados antes de la semana 10 de gestación, con anomalías anatómicas u hormonales maternas y causas cromosómicas maternas y paternas excluidas.</li> </ol> </li> </ol> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Criterios serológicos:             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anticoagulante Lúpico (AL) presente en plasma, en dos o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia, detectado de acuerdo con las guías de la <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>.</li> <li>2. Anticuerpos Anticardiolipina (aCL) tipo IgG y/o IgM en suero o plasma, presentes a títulos medios o elevado (&gt;40 GPL o MPL, o &gt; percentil 99), en dos o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia, medidos por ELISA.</li> <li>3. Anticuerpos Anti-<math>\beta</math>2-Glicoproteína I (a<math>\beta</math>2GPI) tipo IgG y/o IgM en suero o plasma (a título &gt; percentil 99), en dos o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia, medidos por ELISA.</li> </ol> </li> </ul>
<p>* Estas incluyen: Prueba No Estresante fetal anormal o no tranquilizadora (sugestivo de hipoxemia fetal), Flujo diastólico ausente o invertido en la velocimetría Doppler de la arteria umbilical (sugestivo de hipoxemia fetal), oligohidramnios definido por un índice de líquido amniótico de 5cm o menos, o un peso al nacimiento menor del percentil 10 para la edad gestacional.</p>

## 1.1 TIPOS DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO

Los AAF son un grupo heterogéneo de anticuerpos dirigidos contra fosfolípidos de carga negativa (como la cardiolipina) y proteínas plasmáticas (por ejemplo,  $\beta$ 2-glicoproteína 1, protrombina, proteína C, proteína S, anexina V). Están presentes en el 1–5 % de individuos sanos sin historia de eventos trombóticos. Asimismo aparecen en el contexto de otras enfermedades autoinmunes sistémicas, fundamentalmente en el LES, donde entre un 20% - 40 % de los pacientes muestra positividad para para AAF.

En lo que respecta al SAF se distinguen dos grupos de AAF [3]:

- **AAF incluidos en los criterios de clasificación de Sidney.** Pueden ser de tres tipos: anticoagulante lúpico (AL) determinado mediante pruebas de coagulación fosfolípido-dependiente, anticuerpos anticardiolipina (aCL) y anticuerpos anti- $\beta$ 2-glicoproteína I (a $\beta$ 2GPI) determinados mediante ELISA en suero o plasma. Para poder considerar los AAF persistentemente positivos (a títulos moderados o altos), deben ser detectados al menos dos veces con un intervalo mínimo de 12 semanas.
- **AAF no incluidos en los criterios de clasificación.** Entre ellos se incluyen: anticuerpos anti-Complejo Fosfatidilserina-Protrombina (aPS/PT) tipo IgG/M, anti-Protrombina (aPT), anti- fosfatidiletanolamida (aPE) tipo IgG/M, anti-Anexina V tipo IgG, aCL & a $\beta$ 2GPI tipo IgA, anticuerpos frente al dominio 1 de los a $\beta$ 2GPI, anti-Vimentina, anti-Proteína C o anticuerpos anti-Proteína S.  
Actualmente, la SER no recomienda realizar la detección de los mismos en la práctica clínica habitual [2].

La EULAR (*European League Against Rheumatism*) [4] define dos perfiles de AAF (entre paréntesis se representa la categoría correspondiente a la clasificación en función del tipo de AAF):

- **Perfil AAF de alto riesgo:** positividad persistente (en dos o más ocasiones en un intervalo de al menos 12 semanas) para AL únicamente (IIa), doble o triple (I, cualquier combinación).
- **Perfil AAF de bajo riesgo:** positividad única para aCL (IIb) o a $\beta$ 2GPI (IIc) a títulos bajos o moderados, particularmente en una única determinación (no persistencia).

La prevalencia de los diferentes AAF incluidos en los criterios serológicos varía en función de la clínica. Por un lado, parece que el AL es el predictor más importante de complicaciones trombóticas y obstétricas, siendo este riesgo máximo en pacientes con triple positividad (aCL, a $\beta$ 2GPI y AL). Por otro lado, títulos altos de los otros AAF, se han asociado a una mayor tasa de complicaciones obstétricas [3].

## 2. SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO OBSTÉTRICO

El concepto de SAF obstétrico (SAFO) se utiliza para referirse a aquellos casos de SAF en los que el criterio clínico no se corresponde con un evento trombótico arterial o venoso, sino con una complicación obstétrica. De acuerdo con los criterios revisados de la clasificación de Sidney, el SAFO viene definido por la presencia de por lo menos 3 abortos (AER) antes de la SEG 10, una o más pérdidas fetales por encima de la SEG 10, o uno o más partos prematuros por debajo de la SEG 34 debido a eclampsia, preeclampsia severa o con datos de insuficiencia placentaria, unidas al cumplimiento de criterios serológicos de laboratorio. Actualmente existen dudas sobre si el SAFT y SAFO son dos enfermedades aisladas diferentes, sin embargo los distintos mecanismos fisiopatológicos que subyacen ambas entidades parecen apoyar la teoría del SAFO como una entidad independiente [41].

### 2.1 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Los mecanismos fisiopatológicos relacionados con las complicaciones obstétricas y los AAF aún no han sido dilucidados por completo, postulándose inicialmente extensos infartos y microtrombos placentarios [42]. Aunque estos fenómenos son más frecuentes en pacientes con AAF positivos, no son el origen primario de las complicaciones obstétricas. Los infartos placentarios son causados por una incapacidad del aporte sanguíneo uteroplacentario secundario a la oclusión de arterias espirales por un trombo intraluminal [43], sin embargo, estas lesiones se presentan únicamente en una sexta parte de los casos, por lo que debemos considerar otros procesos como: inflamación decidual, daño al trofoblasto, alteraciones en la remodelación de las arterias espirales, disminución de la membrana vasculosinicial, activación del complemento, sobreexpresión del factor tisular en los neutrófilos y los monocitos y el desbalance de los factores angiogénicos, aun en ausencia de trombosis [44]. La activación descontrolada del complemento juega un papel crítico en la patogénesis del daño placentario inducido por AAF. La hipocomplementemia se encuentra en un porcentaje no despreciable de pacientes con SAF y embarazo, y se relaciona con resultados perinatales adversos como prematuridad, bajo peso al nacimiento, muerte fetal tardía, parto pretermino y preeclampsia [5].

### 2.2 SAFO NO CONVENCIONAL

Tal y como se explicó anteriormente, el SAFO se diagnostica al cumplir por lo menos un criterio clínico obstétrico y un criterio serológico de Sidney. Sin embargo existen pacientes que no cumplen los criterios estrictamente, denominándose SAFO no convencional.

Dentro de este amplio grupo de pacientes se diferencian varios subgrupos, representados en la **Tabla 2**. Por un lado existen pacientes que, aun cumpliendo los criterios clínicos, no cumplen los criterios serológicos, denominándose *SAFO con serología no concluyente*. Los criterios serológicos no concluyentes son los siguientes: títulos bajos de ACL o aB2GPI entre el p95 y el p99 y la positividad de cualquier AAF no confirmada a las 12 semanas. Dentro de este grupo es posible diferenciar un subgrupo

de pacientes que presenta serologías persistentemente negativas para los AAF incluidos en los criterios serológicos de clasificación, definiéndose a los mismos como *SAFO seronegativo*.

Por otro lado, hay pacientes que, aun no cumpliendo los criterios clínicos, presentan manifestaciones obstétricas extracriterio relevantes relacionadas con el espectro del SAF denominadas *SAFO con morbilidad obstétrica relacionada*. Los criterios de este subgrupo son los siguientes: uno o dos abortos no explicados por debajo de la 10ª SG, abruptio placentae, preeclampsia tardía (>34ª SG), parto prematuro >34ª SG, datos de insuficiencia placentaria (IP) >34ª SG y dos o más intentos de FIV fallidos inexplicados.

Todo esto parece apoyar que los actuales criterios de clasificación de Sidney dejan fuera a un porcentaje importante de pacientes que forman parte del espectro del SAF y que a pesar de la posibilidad de beneficiarse de un tratamiento, no lo hacen por no cumplir el criterio clínico y/o serológico. Será relevante tener en cuenta este hecho a la hora de diseñar y aplicar las escalas de estratificación y predicción de riesgos en pacientes con SAFO que no cumplen estrictamente los criterios.

**Tabla 2. Grupos de estudio utilizados en el análisis estadístico realizado por Pedro Blanco Olavarri.**

SEROLOGÍA	CLÍNICA		
	CRITERIOS DE CLASIFICACION	MORBILIDAD RELACIONADA	NO CLINICA OBSTÉTRICA
CRITERIOS CLASIFICACION	SAF 1º	GRUPO C	PORTADOR ASINTOMATICO
SEROLOGIA NO CONCLUYENTE	GRUPO B	GRUPO A	
NEGATIVA	SAF SERONEGATIVO		SANOS

### 3. ESCALAS DE PREDICCIÓN DE RIESGO

Tal y como se ha visto anteriormente, existe una clara evidencia de la recurrencia de trombosis y complicaciones obstétricas en pacientes con SAF. Hasta un 20-30% de las pacientes con SAF presentan nuevos eventos clínicos a pesar del tratamiento. Por tanto, uno de los aspectos más importantes en torno a dicha patología es la correcta estratificación de los pacientes para que los casos refractarios reciban tratamientos de forma temprana y los casos de menor riesgo no sean sobretratados. Para progresar en la estratificación de los riesgos trombóticos y obstétricos en estos pacientes se definieron dos escalas fundamentales: antiphospholipid score (aPL-S) y Global Antiphospholipid Syndrome Score (GAPSS). La primera tiene en cuenta el perfil de positividad de AAF (aCL, anti-b2GPI, aPS-PT y LA) mientras que la segunda añade a lo anterior la combinación de factores de riesgo cardiovascular (FRCV).

El primer estudio en el que se definió el aPL-S y se evaluó su eficacia como herramienta diagnóstica y predictora de trombosis en SAF fue realizado en 2012 por Otomo et al [6]. Se calcularon los riesgos relativos de tener manifestaciones de SAF en 233 pacientes con enfermedades autoinmunes para cada una de las pruebas de AAF y se diseñó una fórmula original en la que el aPL-S fue determinado por OR de la siguiente manera:  $aPL-S = 5 \times \exp ([OR] - 5) / 4$ .

Atendiendo a las pruebas serológicas realizadas en el estudio, por un lado la determinación de AL se llevo a cabo mediante tres pruebas de coagulación fosfolípido-dependiente: tiempo de trombloplastina parcial activado [APTT], tiempo de veneno de víbora Russell diluido [dRVVT] y tiempo de coagulación de caolina [KCT] de acuerdo con las pautas recomendadas por el Subcomité de Anticoagulante Lúpico / Anticuerpo antifosfolípido del Comité científico y de estandarización de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia. Por otro lado, los anticuerpos anticardioplipina (IgG / IgM), a $\beta$ 2GPI (IgG / IgM) y aPS / PT (IgG / IgM) se analizaron mediante ELISA.

El cálculo del APL-S y las pruebas utilizadas para ello se muestran en la **Tabla 3**.

En este primer estudio de Otomo [6] se llegó a la conclusión de que aquellos pacientes con un aPL-S más alto tenían un mayor riesgo de trombosis y MO en comparación con aquellos con puntuaciones más bajas. Asimismo, el análisis multivariante demostró que un aPL-S  $\geq 30$  constituye un factor de riesgo independiente de trombosis (HR=3,144 [IC del 95%: 1,383-7,150],  $p=0,006$ ).

Posteriormente la utilidad del aPL-S fue validada por distintos grupos investigadores [7], [8] utilizando diferentes cohortes de pacientes llegando a los mismos resultados que Otomo.

Aparte de los cuadros clínicos incluidos en los criterios de Sidney, no hay que olvidar otras manifestaciones extracriterio vinculados al síndrome que han demostrado aumentar el riesgo de complicaciones. Parece que la trombocitopenia (definida por valores  $<150 \times 10^3 \mu L^{-1}$ ) tiene un impacto importante en la predicción de eventos trombóticos, en particular en aquellos pacientes con APL-S bajo [9]. Este hecho apoyaría la necesidad de considerar otras variables relevantes en el SAF y con ello modificar la escala APL-S combinándola, entre otras variables, con el recuento plaquetario.

**Tabla 3. Cálculo del APL-S a partir de la fórmula de Otomo et al. determinada por los OR para cada una de las pruebas de AAF [6].**

aPL tests	Cutoff	OR (95% CI)	aPL score
APTT mixing	>49 s	5.36 (2.53–11.4)	5
APTT confirmation (ratio)	>1.3	4.81 (1.79–12.9)	2
	>1.1	4.38 (1.96–9.76)	1
KCT mixing	>29 s	6.64 (3.17–13.9)	8
dRVVT mixing	>45 s	3.93 (1.74–8.88)	4
dRVVT confirmation (ratio)	>1.3	3.72 (1.38–10.1)	2
	>1.1	3.7 (1.65–8.27)	1
IgG aCL high titres (GPL)	>30	11 (2.72–44.5)	20
IgG aCL low/medium titres (GPL)	>18.5	4.31 (1.63–11.3)	4
IgM aCL (MPL)	>7	1.79 (0.45–7.22)	2
IgG ab2GPI high titres	>15	19.3 (5.11–72.7)	20
IgG ab2GPI low/medium titres	>2.2	5.4 (0.32–3.20)	6
IgM ab2GPI	>6	1.02 (0.32–3.00)	1
IgG aPS/PT high titres	>10	11.1 (3.25–38.1)	20
IgG aPS/PT low/medium titres	>2	8.81 (3.39–22.9)	13
IgM aPS/PT	>9.2	6.45 (1.05–39.8)	8

*aPL* antiphospholipid antibody, *OR* odds ratio, *CI* confidence interval, *APTT* activated partial thromboplastin time, *KCT* kaolin clotting time, *dRVVT* dilute Russell's viper venom time, *aCL* anticardiolipin antibody, *GPL* IgG phospholipid units, *MPL* IgM phospholipid units, *aβ<sub>2</sub>GPI* anti-β<sub>2</sub>-glycoprotein I antibody, *aPS/PT* phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody

### **Factores de riesgo cardiovascular clásicos en SAF**

Como la trombosis es un trastorno multifactorial, los factores de riesgo cardiovascular clásicos (FRCV), como la hipertensión, la hiperlipidemia, la diabetes, la obesidad y el tabaco se han estudiado intensamente en pacientes con SAF y portadores de AAF. Entre estos factores de riesgo, la hipertensión a menudo se informa como un factor de riesgo independiente de episodios trombóticos en estos pacientes. Asimismo, atendiendo al estudio de Erkan y su grupo en pacientes con SAF y AAF, parece que de entre los factores de riesgo típicos, la hipertensión y el tabaquismo son los únicos factores de riesgo relacionados con la trombosis arterial. Un estudio reciente mostró que fumar y tener una triple positividad de AAF o positividad única a LA se asocia claramente con la trombosis venosa [10].

Puesto que la trombosis es un proceso multifactorial en el que no solo es importante el perfil de AAF, sino también la presencia de FRCV, parece que el APL-S es insuficiente a la hora de estimar el riesgo y surge la necesidad de considerar otras variables relevantes en el desarrollo de complicaciones. De este modo Sciascia y su grupo crean en 2013 la escala GAPSS [13], la cual tiene en cuenta la combinación de FRCV independientes (hiperlipidemia e hipertensión arterial) y el perfil de positividad de AAF (aCL, anti-b2GPI, aPS-PT y LA). Los criterios incluidos en la escala GAPSS se recogen en la **Tabla 4**.

Los FRCV se evaluaron siguiendo las directrices de la guía NICE: la hipertensión arterial se definió como presión arterial alta en al menos dos ocasiones (TAS  $\geq 130$  mmHg y/o diastólica  $\geq 85$  mmHg) o uso de medicación hipertensiva oral; los niveles séricos de colesterol total y HDL se determinaron con métodos enzimáticos estandarizados y se interpretaron de acuerdo con los valores: colesterol total  $\geq 200$  mg/dl y colesterol HDL  $< 40$  mg/dl en hombres y  $< 50$  mg/dl en mujeres. La diabetes se definió como niveles de glucosa en ayunas  $\geq 126$  mg/dl al menos en dos ocasiones o uso de insulina o hipoglucemiantes orales [13].

Por otro lado, los anticuerpos anticardiolipina (IgG / IgM), a $\beta$ 2GPI (IgG / IgM) y aPS / PT (IgG / IgM) se analizaron mediante ELISA y el AL se determinó siguiendo las pautas recomendadas por el Subcomité de Anticoagulante Lúpico / Anticuerpo antifosfolípido del Comité científico y de estandarización de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia [13].

Tras realizar el análisis multivariante en la cohorte de estudio, únicamente la hiperlipemia y la hipertensión arterial fueron considerados como factores de riesgo independientes para desarrollar cualquier manifestación clínica de SAF. El resto de FRCV no demostraron una asociación estadísticamente significativa y por tanto no se incluyeron en el GAPSS. Los resultados del estudio evidenciaron que aquellos pacientes que experimentaron trombosis y/o MO presentaban valores más altos de GAPSS en comparación con aquellos sin eventos clínicos, hecho que fue validado más adelante por diferentes cohortes llegando a resultados similares.

A pesar de que el estudio original del diseño del GAPSS no consideraba estadísticamente significativos muchos FRCV clásicos, un estudio posterior realizado por Di Minno y su grupo [16] demostró que la adición de obesidad, tabaquismo y diabetes al aGAPSS permite una mayor tasa de detección de ECV precoz en sujetos con SAF. Dichos factores de riesgo se definieron según los criterios del *National Cholesterol Education Program* (NCEP), considerando la obesidad abdominal como una circunferencia de cintura  $\geq 102$  cm en hombres y  $\geq 88$  cm en mujeres y la diabetes como glucosa en ayunas  $\geq 100$  mg/dl. Sus resultados permitieron diseñar un aGAPSS específico para ECV (aGAPSSCVD) en pacientes con SAF, lo que supone un avance importante y parece apoyar nuestros objetivos del trabajo.

Por otro lado, al considerar otras manifestaciones extracriterio (trombocitopenia, lívido reticularis o nefropatía) se observaron valores de aGAPSS significativamente más altos en comparación con los pacientes sin ellas [22], [23].

Todo esto apoyaría la necesidad de desarrollar un aGAPSS modificado que incluya FRCV y manifestaciones extracriterio que pueden ser importantes en el pronóstico obstétrico.

Atendiendo a las manifestaciones obstétricas cabe resaltar que el GAPSS/aGAPSS se ha estudiado en un número muy limitado de estudios que incluyen pacientes con SAFO y pacientes que no cumplen de forma estricta los criterios de la enfermedad. En conclusión, parece que el GAPSS/aGAPSS ha demostrado su utilidad en pacientes con SAFT, sin embargo, no sucede lo mismo en pacientes con SAFO en los que los resultados son contradictorios [29], [30].

**Tabla 4. Criterios incluidos en la escala GAPSS [14].**

	$\beta$ -coefficient	GAPSS
<b>aPL</b>		
aCL (IgG and/or IgM)	2.63	5
ab2GPI (IgG and/or IgM)	2.02	4
aPS/PT (IgG and/or IgM)	1.78	3
LAC	2.35	4
<b>Conventional risks</b>		
Hyperlipidemia	1.73	3
Arterial hypertension	0.54	1
Cutoff value of GAPSS for the high-risk thrombotic patients is reported as 12 [47] or 16 [48]		
<i>aPL</i> antiphospholipid antibody, <i>aCL</i> anticardiolipin antibody, <i>a<math>\beta</math>2GPI</i> anti- $\beta$ 2-glycoprotein I antibody, <i>aPS/PT</i> phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody, <i>LAC</i> lupus anticoagulant		

***SAFO no convencional y escalas de riesgo: cuando los criterios de Sidney no se cumplen estrictamente.***

Hasta ahora las dos escalas fundamentales únicamente tienen en cuenta la positividad de AAF a títulos moderados - altos (incluidos en los criterios de Sidney). Sin embargo, debemos recordar que muchas mujeres no cumplen dichos criterios estrictamente pasando a formar parte del denominado “SAFO no convencional”. Dentro de este amplio grupo de pacientes se diferencian varios subgrupos, de entre los que cabe resaltar en este momento a aquellas que aun cumpliendo los criterios clínicos, no cumplen los criterios serológicos (o *SAF con serología no concluyente*) pero que podrían ser susceptibles de beneficiarse de tratamientos preventivos. Este hecho apoya la necesidad de modificar las escalas de riesgo existentes añadiendo a las mismas no solo la positividad de AAF a títulos altos sino también a títulos bajos de tal forma que incluiríamos a muchas pacientes que en la actualidad quedan excluidas.

Teniendo en cuenta este problema entorno al SAFO se desarrolló el algoritmo “EUREKA” (Successful Pregnancy In Apl Positive Women, A Risk Stratification Algorithm), una nueva escala que busca estratificar la probabilidad de padecer MO en pacientes con AAF positivos a títulos diferentes y evaluar la eficacia del tratamiento en función del perfil de AAF [33]. Los criterios de la escala EUREKA se representan en la **Tabla 5**.

Este estudio constituye un avance muy importante en el campo del SAFO, a pesar de ello es necesaria una validación de dicha escala en distintas cohortes, lo que supone otro de nuestros objetivos del trabajo.

**Tabla 5. Cálculo de probabilidades de MO según el título, el perfil de AAF y el tratamiento [33].**

Parameter	Estimate (95% CI)	SE	z-value	OR (95% CI)	P-value
$\beta_0$ intercept	-0.46 (-0.91, -0.02)	0.2261	-2.04	0.6 (0.40, 0.98)	0.0413
<b>Covariates</b>					
$\beta_1$ = low-titre aPL	1.03 (0.48, 1.58)	0.28	3.66	2.80 (1.62, 4.88)	0.0003
$\beta_2$ = criteria aPL	1.23 (0.65, 1.81)	0.29	4.18	3.42 (1.92, 6.09)	<.0001
$\beta_3$ = LA	1.03 (0.52, 1.55)	0.26	3.94	2.80 (1.68, 4.70)	<.0001
$\beta_4$ = anti- $\beta$ 2GPI IgG	0.56 (0.14, 0.98)	0.22	2.62	1.75 (1.15, 2.67)	0.0089
$\beta_5$ = LDASA	-1.31 (-1.92, -0.71)	0.31	-4.26	0.27 (0.15, 0.49)	<.0001
$\beta_6$ = LDASA + LMWH	-2.29 (-2.85, -1.73)	0.29	-7.97	0.10 (0.06, 0.18)	<.0001
$\beta_7$ = HCQ	-0.54 (-1.09, 0.02)	0.28	-1.90	0.58 (0.34, 1.02)	0.0571
<b>Confounders</b>					
$\beta_8$ = age	0.11 (-0.22, 0.44)	0.17	0.64		0.5198
$\beta_9$ = systemic AD	-0.37 (-0.81, 0.08)	0.23	-1.61		0.1072
$\beta_{10}$ = arterial hypertension	0.46 (-0.24, 1.17)	0.36	1.29		0.1982
$\beta_{11}$ = obesity	-0.18 (-0.72, 0.36)	0.28	-0.65		0.5180
$\beta_{12}$ = smoking	0.25 (-0.63, 1.13)	0.45	0.57		0.5718

SE: standard error.

***Desafíos en la aplicación práctica de las escalas de estratificación de riesgo***

Los resultados de estos estudios parecen prometedores ya que apoyan el uso del APL-S y GAPSS como herramientas diagnósticas y de estratificación del riesgo en pacientes con SAF y otras enfermedades autoinmunes asociadas. Sin embargo, hasta ahora, tanto el aPL-S como el GAPSS han tenido escaso uso en la práctica clínica habitual. Una de las principales razones de esto es que dichas escalas requieren múltiples pruebas de determinación de AAF que no se realizan de forma rutinaria en los hospitales, en particular el aPS/PT. Por este motivo se crearon tanto el aPL-S modificado como el aGAPSS que excluyen los anticuerpos anteriores obteniendo resultados similares a la escala original. Por otro lado se requiere una estandarización de las prueba de determinación de AAF ya que actualmente existe una variación de resultados entre laboratorios no despreciable. Además, las pruebas de determinación de LA pueden dar lugar a falsos positivos o falsos negativos. Recientemente, se han introducido en el mercado plataformas automatizadas de detección de AAF que mejorarán la reproducibilidad; sin embargo, aún se necesitan más estudios en esta área.

También se requiere la estandarización de las propias escalas, ya que el punto de corte de GAPSS difiere entre distintos estudios (GAPSS >16 o GAPSS > 11 como predictor de trombosis) [12].

Tras una exhaustiva RSEC parece que el GAPSS/aGAPSS es superior al aPL-S original. Los hechos que lo apoyan son los siguientes: la adición de FRCV a los criterios (hiperlipemia e hipertensión), una mayor evidencia científica de su utilidad clínica en SAFT que el APL-S (19 estudios de GAPSS frente a 5 sobre el APL-S), la adición a la escala de otros FRCV y manifestaciones extracriterio que permiten una mayor tasa de detección de complicaciones y finalmente su simplicidad (requiere menos pruebas de detección de AAF).

A pesar de todas las ventajas que supone el GAPSS/aGAPSS todavía quedan pendientes estudios de validación en SAFO convencional y no convencional. El primer paso en este

campo lo dio recientemente Pregolato y su grupo con su escala “EUREKA” considerando entre sus criterios la positividad a títulos bajos de AAF, lo que abre la puerta a muchas mujeres que han permanecido muchos años excluidas del diagnóstico de SAF y secundariamente excluidas de recibir tratamientos que han demostrado beneficio. Puesto que únicamente existe este estudio al respecto y este tiene un diseño retrospectivo serán necesarios estudios de validación de dicha escala en el futuro.

## OBJETIVOS

1. Revisión sistemática de la evidencia científica centrada en conocer el origen y la utilidad clínica de las escalas de estratificación y predicción de riesgo en pacientes con SAF.
2. Estudio de cohortes retrospectivo de los diferentes grupos a estudio.
  - Determinar las diferencias generales entre los distintos grupos (**Bloque 1**).
  - Validar el aGAPPS en una cohorte independiente de SAFO (**Bloque 2**).
    - Desarrollar un aGAPPS modificado que incluya otros factores clínicos relevantes en el pronóstico obstétrico.
  - Estudiar la capacidad de predicción de los scores aGAPSS y EUREKA en las pérdidas gestacionales y acontecimientos obstétricos adversos (APO).

## METODOLOGÍA

### REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

Se ha realizado una revisión sistemática de la evidencia científica (RSEC) con el fin de conocer el papel de las escalas fundamentales de estratificación de riesgo (APL-S y GAPSS) tanto en el síndrome antifosfolípido trombotico (SAFT) como en el obstétrico (SAFO). Para conseguirlo se dividió la literatura en varios bloques:

- Bloque 1: APL-S
  - Bloque 1.1. APL-S en el SAF
  - Bloque 1.2. APL-S en manifestaciones extracriterio
- Bloque 2: GAPSS
  - Bloque 2.1. GAPSS en el SAF
  - Bloque 2.2. GAPSS en manifestaciones extracriterio
  - Bloque 2.3. GAPSS en el SAFO
  - Bloque 2.4. EUREKA

A continuación se desarrollarán algunos aspectos básicos de la RSEC, a fin de facilitar al lector la metodología seguida en la elaboración del trabajo.

### **Criterios para la selección de los estudios**

A la hora de seleccionar los artículos incluidos en la revisión se han tenido en cuenta una serie de criterios de inclusión y exclusión:

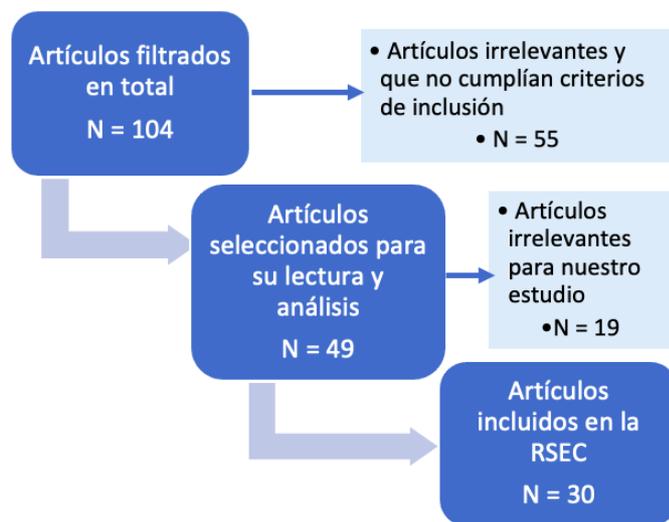
- Tipo de participantes: se incluyen estudios en los que la población observada sean pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas y/o positividad para uno o varios AAF.
- Tipo de diseño: se incluyen tanto estudios transversales como longitudinales.
- Criterios de exclusión: fundamentalmente se excluyeron aquellos artículos que no que no fueran estudios realizados en humanos, y aquellos que fueran casos clínicos.

### **Fuentes de información utilizadas**

La principal fuente de información consultada para la inclusión de trabajos en esta RSEC fue la base de datos digitalizada *Pubmed*.

### **Pasos seguidos en la selección de artículos**

En cuanto a la estrategia para la selección de artículos, se elaboró y siguió una metodología sistemática para la selección de estudios primarios potencialmente útiles para la RSEC. **Figura 1.**



**Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de artículos para la RSEC.**

En primer lugar, se realizó una búsqueda combinada utilizando las siguientes palabras clave para el título/resumen: “*antiphospholipid syndrome and GAPSS*”, “*antiphospholipid syndrome and APL-S*”, “*obstetric antiphospholipid syndrome and GAPSS*”, “*obstetric antiphospholipid syndrome and APL-S*”, “*antiphospholipid syndrome extracriteria manifestations*”. De esta forma, se obtuvo un total de 104 artículos.

A continuación, sobre la base de artículos potenciales identificados, se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión mencionados anteriormente sobre el título y el resumen, obteniéndose un total de 49 artículos seleccionados para la lectura exhaustiva y su análisis.

Finalmente, de los 49 artículos seleccionados, la RSEC se ha llevado a cabo sobre 30 artículos por ser considerados útiles y relevantes para nuestra investigación, de forma que los resultados han sido presentados en los 2 bloques comentados previamente. El primero recoge aquellos estudios relacionados con el origen y la evidencia de la aplicación clínica de la escala APL-S en el SAF, incluyendo un total de 7 artículos. El segundo bloque reúne la evidencia existente acerca de la aplicación clínica de la escala GAPSS en pacientes con SAF, incluyendo un total de 23 artículos.

Una vez seleccionados los artículos incluidos finalmente en la RSEC, se llevó a cabo la extracción de la información más relevante de cada uno, a fin de conseguir la mejor evidencia científica.

En este apartado se llevó a cabo un proceso sistemático consistente en analizar en cada artículo los siguientes apartados, a modo de facilitar la posterior síntesis de la información:

- Autor/es y año de la publicación.
- Número y características de los participantes.
- Tipo de estudio.
- Descripción de la intervención.
- Número de grupos y características.
- Calidad metodológica.
- Resultados.
- Seguimiento y pérdidas en el seguimiento.
- Conclusiones para la revisión.

Finalmente, a partir de la integración de toda la información obtenida en cada artículo, se elaboraron los resultados de esta RSEC, mostrados a continuación en el apartado de RESULTADOS.

## PACIENTES

Se llevó a cabo un estudio de cohortes retrospectivo en el que se incluyeron mujeres atendidas en la Unidad de Patología Gravídica Autoinmune del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) de Santander (Cantabria, España), y posteriormente seguidas en diversos servicios del hospital, especialmente en el Servicio de Reumatología. Los criterios de inclusión en el estudio fueron haber presentado serología SAF positiva (incluida o no en los criterios de clasificación de Sidney) y/o haber presentado morbilidad obstétrica relacionada con el SAF (estuviera incluida o no en los criterios de clasificación). Este estudio contó con la aprobación del Comité de Ética de Investigación con Medicamentos de Cantabria (CEIm de Cantabria), con el número de referencia 2021.037.

### *Fuentes de obtención de datos*

A partir de las historias clínicas y los datos de laboratorio, se completó una ficha de recogida de datos para cada paciente; **ver ANEXO I.**

Las historias clínicas fueron revisadas detalladamente mediante el acceso al visor corporativo de historias clínicas del HUMV.

Los datos de laboratorio (determinaciones de AAF correspondientes a cada paciente) fueron extraídos de dos fuentes:

- **Anticuerpos anticardiolipina y anti- $\beta$ 2- glicoproteína 1:**

Los datos de los anticuerpos aCL y aB2GP1 se obtuvieron de la base de datos del Servicio de Inmunología del HUMV. Se consideraron títulos altos, medios o bajos los informados como tales por el Servicio de Inmunología.

El laboratorio de Inmunología del HUMV cuantifica la presencia de los siguientes AAF e isotipos de AAF: aCL de clase IgG e IgM, aB2GP1 de clase IgG e IgM, por tratarse hasta el momento de los establecidos para el diagnóstico de SAF [1]. Estos anticuerpos se determinan por método de ELISA comercial (Aesku Diagnostics, Wendelsheim, Alemania) en fase sólida. En ambos se incubaba el suero de los pacientes diluido a 1/100 en placas de fondo plano cubiertas por cardiolipina bovina +  $\beta$ 2- glicoproteína 1 humana purificada, en el caso de los anticuerpos aCL, o cubiertas sólo con  $\beta$ 2- glicoproteína 1 humana purificada, en el caso de los anticuerpos aB2GP1. Posteriormente se detecta la presencia de aCL ó anti-B2GPI mediante incubación con un anticuerpo policlonal conjugado con peroxidasa frente a IgG ó IgM humanos. La reacción se revela mediante adición del sustrato de la peroxidasa (TMB, 3, 3', 5, 5'- tetrametilbenzidina).

Los resultados se obtienen de forma cuantitativa y semicuantitativa. De este modo, los aCL se cuantifican en GPL (IgG aCL) ó MPL (IgM aCL) según la curva patrón que se construye en cada ensayo con 5 puntos de dilución de los estándares de Harris/Sapporo. En el caso de los anticuerpos aB2GP1, la cuantificación se hace en U/mL en referencia a una curva patrón, también con 5 puntos de dilución (estas unidades no están estandarizadas).

Los resultados cuantitativos se transforman en semicuantitativos mediante la siguiente escala:

- 10 GPL, MPL o U/mL: negativo.
- 10-20 GPL, MPL o U/mL: positivo bajo.
- 20-30 GPL, MPL o U/mL: positivo medio.
- >30 GPL, MPL o U/mL: positivo alto.

Esta semicuantificación obedece a lo establecido en los consensos internacionales y ratificado en la revisión de criterios del SAF realizada en Sidney en 2006 [1].

En todo ensayo se introduce un control negativo y un control positivo. Si el valor obtenido se escapa del rango establecido, el ensayo se desecha.

Además, el laboratorio de Inmunología del HUMV somete sus resultados de AAF y los pasa satisfactoriamente a los siguientes controles de calidad externos: GECLID-SEI, UK-NQAS y Euroimmune Quality Programme.

- **Anticoagulante lúpico:**

Los datos del AL se extrajeron de los informes analíticos del Servicio de Hematología del HUMV. El laboratorio de Hematología del HUMV realiza las pruebas de detección de actividad AL de acuerdo con las guías actualizadas del *Subcomitee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody (Scientific and Standardization Comitee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis)* [14].

**Grupos de estudio**

Las 311 pacientes incluidas en nuestra base de datos fueron clasificadas en 5 grupos de estudio:

- Grupo SAF: pacientes diagnosticadas de SAF de acuerdo con los criterios diagnósticos de Sidney [1].
- Grupo A: pacientes con morbilidad obstétrica relacionada con el SAF y serología no concluyente.
- Grupo B: pacientes con criterios clínicos de Sidney y serología no concluyente.
- Grupo C: pacientes con morbilidad obstétrica relacionada con el SAF y serología positiva.
- Grupo SAF seronegativo: pacientes con criterios clínicos de Sidney y serología persistentemente negativa.

Para facilitar el análisis estadístico y simplificar la información obtenida, hemos excluido los casos de SAF seronegativo y a aquellas que no han tenido ningún embarazo (sin test de embarazo positivo y/o ecografía positiva). Por tanto, finalmente estudiamos a un total de 205 pacientes.

**Definición de conceptos:**

- **AGAPSS criterio (aGAPSS-C):** incluye FRCV (hiperlipemia e hipertensión arterial) y positividad a títulos medios - altos de aCL, anti-b2GPI y LA. Lo emplearemos para aquellos grupos que cumplan criterios serológicos de Sidney (grupo SAF y grupo C).
- **AGAPSS no criterio (aGAPSS-NC):** incluye FRCV (hiperlipemia e hipertensión arterial) y positividad sin cumplir criterios serológicos de Sidney de aCL, anti-b2GPI y LA. Lo utilizaremos en aquellos grupos que no cumplan criterios serológicos de Sidney (grupos A y B).

**Análisis estadístico**

Los sujetos a estudio se analizaron de forma global y por grupos diagnósticos (grupo SAF, grupo A, grupo B y grupo C). Las variables cuantitativas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar o mediana (rango intercuartílico) según se cumpliera o no el supuesto de normalidad. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias y porcentajes.

La comparación de las variables cuantitativas se llevó a cabo mediante las pruebas t de Student o U de Mann-Whitney según aplicase. Las variables cualitativas se compararon mediante las pruebas de chi<sup>2</sup> o el test de Fisher.

Para el estudio del valor del aGAPSS-C y aGAPSS-NC y su relación con los resultados gestacionales en función del grupo diagnóstico se construyeron modelos de regresión logística uni y multivariantes ajustados por las principales variables confusoras de la asociación.

Se realizó una validación interna de los scores aGAPSS-C y aGAPSS-NC como variable independiente y como modelo predictivo de evento junto a la edad y la obesidad que fueron las variables con mayor fuerza de asociación en los modelos logísticos. Esta validación se llevó a cabo mediante la construcción de las curvas ROC con su área bajo la curva (AUC) y su intervalo de confianza al 95%.

Se consideraron como significativos los valores de la p de dos colas  $<0,05$ . El análisis de los datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS v.15 (Chicago, Illinois)

## RESULTADOS

### OBJETIVO PRIMERO: RSEC

#### BLOQUE 1: ANTIPHOSPHOLIPID SCORE (APL-S)

En este bloque se recoge fundamentalmente la evidencia científica de la aplicación clínica del APL – S. Cinco estudios retrospectivos demuestran la utilidad del aPL-S como herramienta diagnóstica del SAF así como marcador predictivo de trombosis en enfermedades autoinmunes [6], [7], [8], [9], [10]. En dichos estudios se observaron valores mayores de aPL -S en pacientes con trombosis o morbilidad obstétrica (MO) comparado con aquellos sin manifestaciones de SAF. Asimismo se evidenció que valores de aPL-S  $\geq 30$  constituyen un factor de riesgo independiente de trombosis. Finalmente, 2 estudios retrospectivos se centran en el papel del APL-S en manifestaciones extracriterio del SAF [11], [12]. Ver el desglose de artículos en el Anexo **Tabla 7**.

##### 1.1 APL-S EN EL SAF

El primer estudio en el que se definió el aPL – S y se evaluó su eficacia como herramienta diagnóstica y predictora de trombosis en SAF fue realizado en 2012 por Otomo et al [6]. Se establecieron dos grupos independientes de pacientes con enfermedades autoinmunes. En el primero (n=233), el aPL-S se estableció analizando los perfiles de AAF; en el segundo grupo (n=411) se evaluó el valor predictivo del aPL-S para trombosis. Se calcularon los riesgos relativos de tener manifestaciones de SAF para cada una de las pruebas de AAF y se diseñó una fórmula original en la que el aPL-S fue determinado por OR de la siguiente manera:  $aPL-S = 5 \times \exp([OR]-5)/4$ . Ver criterios de APL-S en la **Tabla 3** de la introducción). Posteriormente en 2014 Oku et al. [7] validaron la eficacia diagnóstica y pronóstica del aPL-S de Otomo.

En 2013 Sciascia et al. [8] aplicaron el APL – S en una cohorte de 211 pacientes con criterios de lupus eritematoso sistémico (LES). En total, 81 pacientes cumplían criterios de SAF y 73 pacientes tenían antecedentes de trombosis. De 144 mujeres con embarazo previo, 41 tenían antecedentes de abortos espontáneos y 34 antecedentes de muerte fetal. Se observaron valores mayores de aPL-S en pacientes con trombosis y/o pérdida del embarazo comparado con aquellos sin eventos clínicos (mediana 17 (0-86) vs 4 (0-31),  $p<0.001$ ).

Más tarde, en 2015 Chen J et al. [9] realizaron un estudio que incluyó a 325 pacientes con LES, 188 de los cuales completaron un seguimiento de 31 meses. En este último trabajo además de observarse valores mayores de aPL-S en pacientes con trombosis o MO comparado con aquellos sin manifestaciones de SAF, se evidenció que tener un historial de trombosis ( $p < 0,0001$ ), una puntuación de aPL-S parcial  $> 10$  ( $p < 0,0001$ ) y el uso de inmunosupresores ( $p = 0,012$ ) constituyen factores de riesgo independiente de trombosis. Asimismo en pacientes con antecedentes de trombosis, la puntuación aPL-S fue el factor de riesgo más fuerte de trombosis recurrente.

De acuerdo con el estudio de Otomo et al. [6] el APL-S está basado originalmente en la detección de AAF mediante la técnica ELISA. Sin embargo, en 2014 Mondejar et al [10]. analizaron el rendimiento clínico del aPL-S en base a inmunoensayos de quimioluminiscencia (CIA). Se incluyeron 77 controles y 39 pacientes de SAF. Se calcularon tres aPL-S basados en ELISA, CIA y CIA  $\beta 2GP1-D1$  en lugar de  $\beta 2GP1$  IgG respectivamente utilizando la ecuación de Otomo. Se concluyó que los CIA son comparables con los ELISA para la detección de AAF. Cualquiera de los aPL-S estudiados constituye un índice cuantitativo útil para el diagnóstico de SAF.

## 1.2 APL-S EN MANIFESTACIONES EXTRACRITERIO

Las trombosis son, junto con las complicaciones obstétricas, las principales manifestaciones clínicas del SAF. No obstante, aparte de las manifestaciones incluidas en los criterios de Sidney, no hay que olvidar que existen otra serie de cuadros clínicos extracriterio, como la trombocitopenia, vinculados al síndrome.

Teniendo en cuenta este hecho, en 2017 Hisada et al. [11] estratificaron el riesgo trombótico combinando el recuento de plaquetas y el aPL-S.

Se realizó un estudio longitudinal retrospectivo que incluyó a 953 pacientes con sospecha de enfermedad autoinmune. Entre los pacientes con AAF positivos, aquellos con bajo recuento de plaquetas (definido por valores  $< 150 \times 10^3 \mu L^{-1}$ ) desarrollaron trombosis con mayor frecuencia en comparación con aquellos con recuentos normales. Al dividirse en dos subgrupos de acuerdo con los niveles de aPL-S se observó que en el grupo con bajo aPL-S, aquellos con trombopenia desarrollaron trombosis con mayor frecuencia en comparación con aquellos con recuentos normales. Por otro lado, los pacientes con aPL-S alto desarrollaron trombosis con frecuencia independientemente del recuento de plaquetas. En conclusión, los portadores de AAF con trombopenia tienen un alto riesgo de desarrollar trombosis. En particular aquellos con bajo aPL-S pueden ser estratificados en función del recuento de plaquetas con el fin de predecir eventos trombóticos futuros.

Dos años después, en 2019, dicho grupo de investigadores [12] realizó un estudio retrospectivo en 88 pacientes diagnosticados de LES con el objetivo de identificar el impacto de los AAF en el desarrollo de osteonecrosis de cabeza femoral (OCF) utilizando el sistema aPL-S. A todos los pacientes incluidos se les realizó una RMN de las articulaciones de la cadera 56 meses después de iniciar el tratamiento con corticoesteroides (CS). La OCF se definió por la presencia de un área de baja señal en forma de banda en la cabeza femoral en T1 (confirmada en 38 pacientes). El sexo masculino, la positividad de cualquier AAF, un aPL-S alto ( $> 30$ ) y una dosis alta de CS se

identificaron como factores de riesgo para OCF mediante análisis univariante. En el análisis multivariante un aPL-S alto (OR=5,12, IC del 95%: 1,18 a 29,79) y el uso de dosis altas de CS (razón de probabilidades 10,25, IC del 95% a 3,00 a 48,38) se identificaron como variables independientes. El análisis de Kaplan-Meier mostró que los pacientes con aPL-S elevado recibieron artroplastia total de cadera con más frecuencia ( $p=0,010$ ). En conclusión, un alto valor de aPL-S parece ser un factor de riesgo importante en el desarrollo de OCF en pacientes con LES, lo que sugiere la participación de la coagulopatía inducida por AAF en la fisiopatología de dicha complicación.

## BLOQUE 2: GLOBAL ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME SCORE (GAPSS)

Este bloque recoge fundamentalmente estudios realizados con el fin de evaluar la utilidad clínica del GAPSS y aGAPSS para la estratificación del riesgo de cualquier manifestación clínica de SAF y como predictora de trombosis en pacientes con AAF y enfermedades autoinmunes asociadas. Ver el desglose de artículos en el Anexo **Tabla 8**. Dicha escala de puntuación del SAF tiene en cuenta la combinación de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) independientes (hiperlipidemia e hipertensión arterial) y el perfil de positividad de AAF (aCL, anti-β2GPI, aPS-PT y LA). Los FRCV se evaluaron siguiendo las directrices de la guía NICE [13]. Los criterios incluidos en la escala GAPSS se recogen en la **Tabla 4** de la introducción.

A pesar de la cantidad de datos que respaldan la utilidad de aPS-PT (anticuerpos antifosfatidilserina y antiprotrombina) como biomarcador de diagnóstico y pronóstico, estos anticuerpos no se incluyen como criterios de laboratorio para el SAF y por lo tanto, aunque están disponibles, todavía no se utilizan de forma rutinaria en el ámbito clínico. Por este motivo, se diseñó una versión complementaria, el GAPSS ajustado (aGAPSS), que excluye aPS-PT [13].

De los 22 estudios seleccionados, 11 utilizaron GAPSS en su cohorte, 10 utilizaron aGAPSS y 1 empleó ambas (Sciascia et al. 2018) [19]. Doce estudios observaron una diferencia estadísticamente significativa tanto en el GAPSS como aGAPSS entre los pacientes que experimentaron un evento trombótico arterial y/o venoso y MO en comparación con aquellos sin eventos clínicos de SAF. Los niveles más altos de GAPSS se encontraron en pacientes que experimentaron trombosis arterial o alguna recurrencia de las manifestaciones clínicas de SAF [13], [14], [15], [19], [16], [17], [36], [35], [37], [38], [20]. Por otro lado, de los 22 estudios, 3 evalúan la relación entre el aGAPSS y las manifestaciones extracriterio del SAF tales como lívedo reticularis y trombocitopenia [22], [23] así como la relación entre el GAPSS y factores de riesgo cardiovascular tradicionales [16]. Asimismo, 4 estudios se centran en determinaciones séricas extracriterio tales como anticuerpos anti-β2GPI-D1 [25], [24], factores protrombóticos [27] y factores activadores de células B [26]. Finalmente, 3 estudios evalúan el papel del GAPSS/ aGAPSS en el SAFO [28], [29], [30].

### 2.1 GAPSS EN EL SAFT

El primer estudio en el que se definió el GAPSS y se evaluó su eficacia como herramienta de estratificación diagnóstica en pacientes con LES fue realizado en 2013 por Sciascia et

al [13]. Posteriormente, en 2014 el mismo grupo de investigadores [14] llevaron a cabo un estudio de validación prospectivo aplicado a 51 pacientes con LES con AAF llegándose a las mismas conclusiones: valores más altos de GAPSS en pacientes que experimentaron trombosis y/o MO en comparación con aquellos sin eventos clínicos. Asimismo un aumento de más de 3 puntos mostró la mejor precisión de riesgo de eventos vasculares.

Ese mismo año, dicho equipo investigador [15] evaluó la relevancia de la escala GAPSS esta vez en una cohorte de pacientes con SAF primario. Se incluyeron 62 pacientes con SAFT y se calculó el GAPSS para cada uno observándose valores más altos en las pacientes que experimentaron trombosis comparado con aquellas con MO [11,5 (DE 4,6) vs 8,7 (DE 3,2),  $p=0,04$ ]. Las pacientes con trombosis y MO mostraron GAPSS más altos que aquellas con MO únicamente [12,5 (DE 4,6) vs a 8,7 (DE 3,2),  $p=0,02$ ]. Asimismo los pacientes con recurrencias tromboticas mostraron valores GAPSS más altos en comparación con aquellos sin ellas [13,7 (DE 3,1) vs 9,4 (DE 3,9),  $p= 0,02$ ] y el valor de GAPSS  $\geq 11$  se asoció con un mayor riesgo de recurrencia.

En 2015 Zuily et al. [16] llevaron a cabo un estudio cohortes prospectivo en pacientes con SAF o LES con el fin de validar el GAPSS como predictor de trombosis. Se siguieron a 137 pacientes (107 mujeres) de una media de 43,5 años durante 43 meses. Además de llegar a las mismas conclusiones que Sciascia y su grupo, Zuily et al descubrieron que la edad [HR=1,04 (IC del 95%: 1,01-1,08)] y un valor de GAPSS  $>16$  [HR=6,86 (IC del 95%: 1,90-24,77)] se asociaban significativamente con trombosis durante el seguimiento, mientras que los antecedentes de trombosis arterial [HR=2,61 (IC del 95%: 0,87; 7,82)] no alcanzaron significación estadística. En el análisis multivariante, un valor de GAPSS  $>16$  siguió siendo el único predictor significativo de trombosis [HR=6,17 (IC del 95%: 1,70-22,40)].

En 2015 Oku K et al. [17] aplicaron el GAPSS a una cohorte de 282 pacientes entre enero de 2002 y diciembre de 2003. Hubo 41 pacientes con SAF (17 SAF primario) y 241 con otras enfermedades autoinmunes. En este estudio se concluyó lo mismo que en los anteriores, sin embargo, en esta ocasión no consiguió validarse el GAPSS en MO. Las pacientes con antecedentes de MO no mostraron una diferencia significativa en el GAPSS en comparación con pacientes sin manifestaciones de SAF. Sin embargo, puesto que la cohorte contaba con un número bajo de pacientes con antecedentes de MO, probablemente fuera una limitación en el estudio

Hasta ahora los estudios recogidos se basaban en el GAPSS, sin embargo, en 2017 Mosteirín et al. [18] realizaron un estudio de validez externa del aGAPSS para predecir la trombosis en una cohorte de 319 pacientes con SAF y/o enfermedades autoinmunes con una edad media de 48 años durante un período medio de 52 meses. 219 cumplieron con los criterios de clasificación actuales de SAF y 100 pacientes con enfermedad autoinmune sin SAF. Se concluyó que a pesar de que el aGAPSS no incluya los anticuerpos anti aPS / PT en el, esta puntuación representa una mejora en la evaluación de la predicción del riesgo de trombosis en pacientes con SAF y/o enfermedad autoinmune.

Ese mismo año Radin et al. evaluaron la utilidad clínica del aGAPSS para la estratificación del riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) en una cohorte de pacientes jóvenes con SAF. Se analizaron 83 pacientes con SAF ( $\leq 50$  años) que presentaban eventos tromboembólicos arteriales o venosos. Se observaron valores más altos de aGAPSS en pacientes con IAM en comparación con los demás [media aGAPSS 11,9 (DE 4,15, rango 4-18) vs. media aGAPSS 9,2 (DE 5,1, rango 1-17);  $p < 0,05$ ]. También se observaron valores de aGAPSS significativamente más altos en pacientes con síndrome coronario agudo en comparación con pacientes con antecedentes de episodios trombóticos arteriales periféricos o cerebrovasculares [media aGAPSS 11,9 (DE 4,15, rango 4-18) vs. media aGAPSS 6,7 (DE 5,7, rango 1-17);  $p < 0,005$ ]. En conclusión, el aGAPSS podría ayudar a estratificar el riesgo de pacientes con SAF menores de 50 años para la probabilidad de desarrollar eventos trombóticos coronarios y orientar el tratamiento farmacológico de los pacientes de alto riesgo.

En 2018, Sciascia y su grupo [19] llevaron a cabo una revisión sistemática de la literatura con el fin de evaluar la utilidad clínica del GAPSS y aGAPSS para la estratificación del riesgo de cualquier manifestación clínica de SAF. Se recopilaron los datos de los estudios de cohortes disponibles, incluyendo un total de 10, con 2273 pacientes, en los que se aplicó el GAPSS. Encontraron una diferencia estadísticamente significativa del GAPSS y aGAPSS entre los pacientes que experimentaron un evento trombótico arterial y/o venoso [GAPSS (DE) 10,6 (4,74) y aGAPSS 7,6 (3,95)] y pacientes con MO [GAPSS 8,79 (2,59) y aGAPSS 6,7 (2,8)]. Los niveles más altos de GAPSS se encontraron en pacientes que experimentaron trombosis arterial [media GAPSS 12,2 (5,2)] y en pacientes que experimentaron alguna recurrencia de las manifestaciones clínicas de SAF [media GAPSS 13,7 (3,1)].

Finalmente, en 2019 Radin et al. [20] realizaron un estudio transversal que incluyó a 379 pacientes con SAF con antecedentes de trombosis documentada a partir de la base de datos de "ACCIÓN APS". En general, se observó un aGAPSS significativamente mayor en pacientes con trombosis recurrente (arterial o venosa) en comparación con aquellos sin recurrencia ( $7,8 \pm 3,3$  vs  $6 \pm 3,9$ ,  $p < 0,05$ ). Cuando se analizó en función del lugar de la recidiva, los pacientes con trombosis arterial recurrente, pero no venosa, tenían un aGAPSS más alto ( $8,1 \pm 2,9$  vs  $6 \pm 3,9$ ;  $p < 0,05$ ). Según este análisis, el aGAPSS podría ayudar a estratificar el riesgo en función de la probabilidad de desarrollar trombosis recurrente en pacientes con SAF.

## 2.2 GAPSS EN LAS MANIFESTACIONES EXTRACRITERIO

Como se ha comentado anteriormente, el GAPSS está basado en el perfil de AAF y en determinados FRCV. De estos últimos, únicamente la hiperlipemia y la hipertensión arterial fueron considerados como factores de riesgo independientes para desarrollar cualquier manifestación clínica de SAF. Otros FRCV clásicos, tales como el tabaco, la obesidad o la diabetes no demostraron dicha asociación en los estudios revisados en la literatura.

Sin embargo un estudio publicado en 2018 por Di Minno et al. [21] evaluó la asociación de la enfermedad cardiovascular (ECV) (incluyendo infarto de miocardio, angina

estable/inestable, accidente cerebrovascular y arteriopatía periférica) con el aGAPSS. Identificó factores de riesgo cardiovascular adicionales (obesidad, tabaquismo y diabetes) con el fin de diseñar un aGAPSS específico para ECV (aGAPSSCVD). Según los criterios del *National Cholesterol Education Program* (NCEP), la obesidad abdominal se definió como una circunferencia de cintura  $\geq 102$  cm en hombres y  $\geq 88$  cm para las mujeres; hipertrigliceridemia, como niveles de triglicéridos  $\geq 150$  mg/dL; hipercolesterolemia como colesterol total  $\geq 200$  mg/dl con o sin colesterol HDL  $< 40$  mg/dl para hombres y  $< 50$  mg/dl para mujeres; hipertensión como presión arterial sistólica  $\geq 130$  mmHg y/o diastólica  $\geq 85$  mmHg y glucosa en ayunas alterada  $\geq 100$  mg/dl.

Se estudiaron 192 sujetos con SAF notificándose ECV en 52 sujetos (27,1%). La prevalencia de ECV aumentó con el aumento de aGAPSS desde 20.5% en la categoría más baja de aGAPSS hasta 37.9% en la categoría más alta ( $p=0.027$ ). Al incluir la obesidad, la diabetes y el tabaquismo en la puntuación, encontraron que aGAPSSCVD detectaba el 71,4% de las ECV (72,4% para ECV precoz y 69,0% para ECV después de los 50 años) con un OR para ECV de 4,68 (IC 95%: 2,31-9,51,  $p<0,001$ ). En conclusión, el aGAPSSCVD obtenido tras sumar obesidad, tabaquismo y diabetes a la aGAPSS estándar, mostró una mayor tasa de detección de ECV en sujetos con SAF, particularmente de ECV precoz.

Dos estudios retrospectivos, descritos a continuación, sugieren que los pacientes con valores mayores de aGAPSS podrían tener un mayor riesgo de desarrollar manifestaciones extracriterio de SAF (tales como livedo reticularis y trombocitopenia).

En 2018 Radin et al. [22] investigaron si las manifestaciones extracriterio se encontraban con mayor frecuencia en sujetos con altos valores de aGAPSS en comparación con pacientes con manifestaciones criterio de SAF.

Este estudio multicéntrico retrospectivo incluyó 89 pacientes con SAF primario de las cuales 27 (30,3%) tenían antecedentes de livedo reticularis, 19 (21,3%) de trombocitopenia confirmada, 3 (3,4%) nefropatía relacionada con AAF comprobada por biopsia y 3 (3,4%) tenían antecedentes de valvulopatía. Los pacientes con manifestaciones extracriterio presentaron una media de aGAPSS significativamente mayor [media  $10,30 \pm 3,57$  vs  $8,16 \pm 3,52$ ]. Al considerar a los pacientes con livedo reticularis se observaron valores de aGAPSS significativamente más altos en comparación con aquellos sin manifestaciones extracriterio [media aGAPSS  $10,4 \pm 3,9$  vs  $8,16 \pm 3,52$ ;  $p=0,014$ ]. De manera similar, al considerar a los pacientes con trombocitopenia, se observaron valores de aGAPSS significativamente más altos en comparación con aquellos sin manifestaciones extracriterio [media aGAPSS  $10,6 \pm 3,8$ ;  $p=0,018$ ]. Debido al pequeño número de pacientes con nefropatía por SAF y valvulopatía las diferencias estadísticas no se pudieron calcular por separado.

En 2020 Omar Uludağ et al. [23] realizaron un estudio retrospectivo para evaluar la validez del aGAPSS en la predicción de manifestaciones clínicas (tanto criterio como extracriterio) del SAF. Se incluyeron 98 pacientes con SAF $\pm$ LES y se clasificaron en función de las manifestaciones clínicas, tales como trombosis vascular (TV), MO o ambos (VT+MO). Se observaron valores de aGAPSS significativamente más altos en los grupos de TV ( $n=58$ ) y VT+MO ( $n=29$ ) en comparación con el grupo MO ( $n=11$ ) [ $10,6 \pm 3,7$  vs  $7,4 \pm 2,9$ ,  $p=0,005$ ; y  $10,7 \pm 4$  vs  $7,4 \pm 2,9$ ]. Los valores más altos de aGAPSS también se

asociaron con trombosis recurrente [ $11,6\pm 3,7$  vs  $9,9\pm 3,6$ ,  $p=0,04$ ]. En cuanto a las manifestaciones extracriterio, las pacientes con livedo reticularis ( $n=11$ ) y nefropatía por SAF ( $n=9$ ) tuvieron valores de aGAPSS significativamente más altos [ $12,9\pm 3,4$  vs  $9,9\pm 3,7$ ;  $p=0,02$  y  $12,4\pm 2,9$  vs  $10\pm 3,8$ ,  $p=0,04$ ] respectivamente. Los resultados de este estudio sugieren que los pacientes con valores más altos de aGAPSS tienen un mayor riesgo de desarrollar trombosis vascular y manifestaciones extracriterio, especialmente livedo reticularis y nefropatía por SAF.

Atendiendo al perfil de AAF, el GAPSS tiene en cuenta las determinaciones séricas de aCL, anti- $\beta 2$ GPI, aPS-PT y LA. Sin embargo, hay estudios que demuestran la asociación de determinaciones serológicas extracriterio con el GAPSS, a destacar: anticuerpos anti- $\beta 2$ GPI-D1, factores protrombóticos (FT, VEGF-A, MCP-1, PAI-1) y factores activadores de células B. El desafío futuro será traducir esta información en la práctica clínica, idealmente adaptando los enfoques terapéuticos de acuerdo con el riesgo individual de cada paciente.

Se ha hallado una correlación estadísticamente significativa entre el GAPSS y el a $\beta 2$ GPI-DI. Esto es debido a la fuerte asociación de éste con la trombosis y la MO en pacientes con SAF, lo cual se evidencia en dos estudios que se describen a continuación. Es por ello que se podría especular el papel de dicho anticuerpo como un factor más de estratificación del riesgo para eventos trombóticos en SAF.

Uno de los estudios mencionados se llevó a cabo en 2020 por Nascimento et al. [24]. Realizaron un seguimiento de 44 pacientes con SAFT desde mayo de 2013 hasta julio de 2017. Los pacientes con trombosis recurrentes presentaron mayor GAPSS (mediana 20) así como mayor proporción de triple positividad y a $\beta 2$ GPI-DI positivo; los pacientes no recurrentes tuvieron menor GAPSS (mediana 10,5) y menor proporción de triple positividad (33%) y a $\beta 2$ GPI-DI. El A $\beta 2$ GPI-DI se asoció con mayor GAPSS (mediana 19 vs.7,  $p<0,001$ ) y tuvo una mayor proporción de triples positivos (83% vs.4%,  $p<0,001$ ) y positividad aPS / PT (94% vs 50%,  $p=0,002$ ).

Otro estudio encaminado a evaluar la utilidad clínica de los anticuerpos anti- $\beta 2$ GPI-D1 fue realizado este mismo año por Liu et al. [25] en una cohorte de 402 pacientes chinas con varias enfermedades autoinmunes (entre ellas 192 padecían SAF) y 120 controles sanos. Los niveles de anticuerpos anti- $\beta 2$ GPI-D1 fueron significativamente más altos en pacientes con triple positividad de AAF que en aquellos con doble ( $p<0,001$ ) y simple ( $p<0,001$ ) y se correlacionaron con el GAPSS ( $\rho=0,60$ ,  $p<0,001$ ). Dichos anticuerpos presentaron una mayor prevalencia y títulos más altos en pacientes con MO tardía (pérdida fetal  $\geq 10$  semanas) y SAF trombótico en comparación con aquellas con MO temprana ( $<10$  semanas).

En 2018 Van den Hoogen et al. [26] descubrieron que los niveles séricos de BAFF (factor activador de células B) se correlacionaban con puntuaciones más altas de aGAPSS en pacientes con SAFT. Los pacientes con SAFT y anticoagulante lúpico positivo tenían niveles séricos de BAFF más altos que aquellos sin él ( $p<0,05$ ). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con o sin anticuerpos anti- $\beta 2$ GPI o anticardiolipina. Asimismo los niveles de BAFF se correlacionaron significativamente con niveles más altos de anticuerpos anti-dsDNA ( $r=0,39$ ,  $p<0,001$ ) y

niveles más bajos del componente C3 del complemento ( $r=-0.26$ ,  $p=0.02$ ) Dado que los monocitos son los principales productores de BAFF, se evaluó la expresión de ARNm en monocitos purificados de pacientes con LES, LES+SAF y SAFT encontrándose una mayor expresión de ARNm en los tres grupos de pacientes en comparación con los controles.

En 2019 De la Rosa et al. [27] realizaron un estudio en 38 pacientes con SAFT y en 20 controles sanos. A ambos grupos les midieron los niveles de AAF incluidos en la escala GAPSS así como FT, VEGF-A, VEGF-R1, MCP-1 y PAI-1 hallándose correlaciones positivas entre los niveles plasmáticos de los factores anteriores y los valores de aGAPSS [TF ( $r=0,268$ ,  $p=0,08$ ), VEGF-A ( $r=0,486$ ,  $p<0,01$ ), FLT-1 ( $r=0,286$ ,  $p=0,09$ ), MCP-1 ( $r=0,332$ ,  $p=0.01$ ), PAI-1 ( $r=0.506$ ,  $p<0.01$ )]. Además, después de estratificar a los pacientes con SAF en tres grupos de riesgo (bajo: aGAPSS <6; medio: aGAPSS 6-12; alto: aGAPSS >12), los niveles plasmáticos de los factores anteriores aumentaron progresivamente en los tres grupos. Esto demostró que el aGAPSS podría estratificar a los pacientes dependiendo de los niveles de estas moléculas relacionadas con el estado protrombótico y la ECV.

### 2.3 GAPSS EN EL SAFO

Tal y como se ha mostrado previamente el aGAPSS/GAPSS y APL-S se han aplicado fundamentalmente al SAFT puesto que evalúan mejor la probabilidad de trombosis que la de MO.

Tras la revisión sistemática de la literatura se identificaron un número reducido de trabajos del GAPSS en el SAF puramente obstétrico, a destacar 3 estudios retrospectivos que se desarrollarán a continuación [28], [29], [30].

En 2018 GR de Jesús et al. [28] realizaron un análisis retrospectivo a partir de una base de datos multicéntrica de AAF. De 550 pacientes, 126 tenían SAFO; 74/126 (59%) presentaron trombosis y 47 (63%) de estas mujeres desarrollaron trombosis después de la MO inicial en un tiempo medio de 8 años. Una menor edad en el momento del diagnóstico de SAFO, la presencia de FRCV adicionales (tabaco, hipertensión e hiperlipemia), la trombosis venosa superficial, las valvulopatías cardíacas y la positividad de múltiples AAF aumentaron el riesgo de sufrir una primera trombosis después de MO. Las mujeres con trombosis después de MO tenían un aGAPSS más alto en comparación con las mujeres con SAFO solo [mediana 11,5 (4-16) vs 9 (4-13);  $p=0,0089$ ]. Se concluye que el aGAPSS es una herramienta válida para mejorar la estratificación del riesgo en mujeres portadoras de AAF.

En 2020 M. Radin et al. [29] llevaron a cabo un estudio para investigar la respuesta clínica individual al tratamiento estándar (SoC) en mujeres con SAF tras estratificarlas según su GAPSS. Se incluyeron 133 mujeres (352 embarazos) con AAF con embarazos previos tratadas con terapia estándar. Se agruparon según el valor de GAPSS en riesgo bajo (<6,  $n=72$ ), medio (6–11,  $n=66$ ) y alto (>12,  $n=5$ ). La tasa de nacidos vivos fue del 70,5% (248 de los 352 embarazos). Al analizar el número de embarazos en los tres grupos, las pacientes del grupo de alto riesgo tuvieron tasas de nacidos vivos significativamente más bajas, en comparación con los otros grupos [11 (40,7%) nacidos vivos vs 100 (62,1%) y 137 (82,5%), respectivamente;  $p<0,05$ ]. Además, las pacientes con

riesgo medio también tuvieron tasas de nacidos vivos significativamente más bajas, en comparación con el grupo de menor riesgo ( $p < 0,001$ ). Al considerar a las pacientes que alguna vez experimentaron MO durante el tratamiento con SoC, todos los pacientes del grupo de alto riesgo experimentaron MO, mientras que los pacientes del grupo medio tuvieron una tasa significativamente más alta de MO en comparación con el grupo de bajo riesgo [29 (43,9%) pacientes vs 11 (15,3%), respectivamente;  $p < 0,001$ ].

Ese mismo año, Karen Schreiber et al. [30] realizaron un estudio de validación del GAPSS en una cohorte de mujeres con LES y AAF. Se incluyeron 143 mujeres con LES y antecedentes de embarazo. Las pacientes con 3 o más abortos espontáneos tempranos consecutivos (<10 semanas), muerte fetal, un aborto espontáneo <10 semanas de gestación, parto prematuro (<34 semanas), preeclampsia (<34 semanas), muerte fetal e infarto placentario tuvieron valores de GAPSS significativamente más altos en comparación con aquellas sin complicaciones previas del embarazo. La OR de tener MO con valores de GAPSS  $\geq 8$  fue de 20 en comparación con aquellos con un GAPSS  $\leq 1$  ( $p < 0,001$ ).

## 2.4 EUREKA

Hasta ahora las escalas vistas anteriormente sólo tenían en cuenta la positividad de AAF a títulos medios - altos (incluidos en los criterios de clasificación del SAF). Sin embargo estas no consideraban la positividad a títulos bajos de los mismos, a pesar de la importancia de estos en las distintas variantes del SAFO [31], [32].

El primer estudio que tiene en cuenta este hecho ha sido realizado por Pregnotato et al. [33] este mismo año. Llevaron a cabo un estudio retrospectivo en 381 mujeres, 155 eran portadoras de AAF y 226 padecían enfermedades autoinmunes con AAF negativos. El objetivo del estudio era investigar el impacto de la positividad de AAF en el desarrollo de MO, tanto a títulos medios - altos (incluidos en los criterios de clasificación de SAF) como a títulos bajos (extracriterio), así como evaluar la eficacia del tratamiento con ácido acetil salicílico (AAS), heparina de bajo peso molecular (HBPM) e hidroxicloroquina (HCQ) para reducir la probabilidad de MO (**Tabla 5** de la introducción). En base a los hallazgos obtenidos se desarrolló el algoritmo “EUREKA” (Successful Pregnancy In Apl Positive Women, A Risk Stratification Algorithm) con el fin de estratificar la probabilidad de padecer MO en pacientes con AAF positivos a títulos diferentes.

Atendiendo al impacto de los AAF en la MO, la probabilidad de desarrollar MO en mujeres con enfermedades autoinmunes y AAF negativos fue del 39%, mientras que en aquellas con positividad de AAF, independientemente del perfil, tanto a títulos bajos como a títulos altos fue de 64% y 68% respectivamente con un especial aumento de riesgo en aquellas con LA y/o IgG anti-b2GPI + (86% y 76% respectivamente).

Atendiendo a la eficacia del tratamiento, cabe destacar que aquellas con títulos bajos de AAF (sin IgG anti-b2GPI) se beneficiaron de AAS en monoterapia y en asociación con HBPM, o en triple terapia con HCQ. Sin embargo, en portadoras de LA y IgG anti-b2GPI (riesgo muy alto) la triple terapia reduce la probabilidad de MO, aunque no de manera significativa.

## RESUMEN DE LA RSEC

Uno de los retos de la investigación médica actual entorno al SAF es identificar a aquellos pacientes con un alto riesgo de desarrollar trombosis y MO de modo que puedan recibir estrategias preventivas y terapéuticas tempranas. Para ello se han formulado recientemente dos escalas de cuantificación de riesgo: aPL-S y GAPSS. La primera tiene en cuenta el perfil de positividad de AAF (aCL, anti-b2GPI, aPS-PT y LA) mientras que la segunda añade a lo anterior la combinación de FRCV.

Varios estudios han demostrado la utilidad del APL-S como herramienta diagnóstica del SAF así como marcador predictivo de trombosis en enfermedades autoinmunes observándose valores mayores de aPL -S en pacientes con trombosis o MO comparado con aquellos sin manifestaciones de SAF [8]. A pesar de la evidencia de su utilidad, la trombosis es un proceso multifactorial en el que no solo es importante el perfil de AAF, sino también la presencia de FRCV clásicos. Es por ello que el APL-S parece insuficiente a la hora de estimar el riesgo y surge la necesidad de considerar otras variables relevantes en el desarrollo de complicaciones. De este modo se crea la escala GAPSS, la cual ha demostrado tener una mayor evidencia de su utilidad clínica en pacientes con SAFT comparado con la escala APL-S. Los hallazgos de la RSEC evidencian una diferencia estadísticamente significativa en el GAPSS entre los pacientes que experimentaron un evento trombótico arterial y/o venoso y MO en comparación con aquellos sin eventos clínicos de SAF [13]. Sin embargo, en pacientes con SAFO los resultados parecen contradictorios requiriéndose más estudios de validación en este ámbito.

A pesar de que únicamente la hiperlipemia y la hipertensión arterial fueron considerados factores de riesgo independientes para desarrollar cualquier manifestación clínica de SAF, parece que la adición de obesidad, tabaquismo y diabetes al aGAPSS permite una mayor tasa de detección de ECV precoz en sujetos con SAF [21]. Asimismo, otras manifestaciones extracriterio como la trombocitopenia, la lívedo reticularis y la nefropatía se han asociado a valores de aGAPSS significativamente más altos en comparación con los pacientes sin manifestaciones extracriterio [22], [23]. Estos resultados apoyan la necesidad de desarrollar un aGAPSS modificado que incluya factores extracriterio que han demostrado ser relevantes en el pronóstico obstétrico y trombótico. Sin embargo, hacen falta más estudios de validación en este sentido.

Tras una revisión exhaustiva de la literatura se concluye que existe un número muy limitado de estudios del GAPSS/aGAPSS en pacientes con SAFO [28], [29], [30]. Fundamentalmente cabría resaltar el estudio de M. Radin (29) en el que se emplea el GAPSS para estratificar pacientes con SAFO en función de su riesgo (bajo: <6, medio 6–11 y alto >12) y así identificar a aquellas con mayor probabilidad de respuesta al tratamiento estándar.

Finalmente, el algoritmo “EUREKA” supone un avance muy importante en el campo del SAFO y “SAFO no convencional” al considerar la positividad a títulos tanto bajos como altos de AAF. A pesar de ello es necesaria una validación futura del mismo [33].

	APL-S	GAPSS/aGAPSS	EUREKA
UTILIDAD	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Herramienta diagnóstica del SAF y marcador predictivo de trombosis en enfermedades autoinmunes [1].</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Herramienta de estratificación del riesgo y predictora de trombosis en SAF y otras enfermedades autoinmunes asociadas [8].</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Primera herramienta de estratificación del riesgo que se desarrolla específicamente en el contexto de complicaciones del embarazo relacionadas con AAF.</li> </ul>
VENTAJAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Posibilidad de utilizar la escala APL-S parcial (valora exclusivamente AAF incluidos en los criterios revisados de Sapporo).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Combina FRCV independientes (hiperlipidemia e hipertensión arterial) y el perfil de positividad de AAF (aCL, anti-b2GPI, aPS-PT y LA) [8].</li> <li>- Mayor evidencia científica de su utilidad en SAFT.</li> <li>- Mayor simplicidad: requiere menos pruebas de determinación de AAF [29].</li> <li>- Parece que la adición de obesidad, tabaquismo y diabetes al aGAPSS, permite una mayor tasa de detección de ECV precoz en sujetos con SAF (necesidad de validación en más estudios) [16].</li> <li>- Posibilidad de utilizar la escala GAPSS ajustada o aGAPSS que excluye la determinación aPS-PT (con resultados similares al GAPSS) [8].</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Incluye AAF a títulos bajos (extracriterio) relevantes en las manifestaciones obstétricas pero no trombóticas del SAF.</li> <li>- Considera diferentes pruebas de AAF, lo que permite la identificación de dos categorías de riesgo para AAF a títulos bajos y cuatro para AAF a títulos altos.</li> <li>- Asociación entre cada una de las pruebas de AAF y la MO.</li> <li>- EUREKA predice la respuesta al tratamiento en cada situación clínica.</li> </ul>
INCONVENIENTES	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Problemas de estandarización del sistema de medición de AAF [1][29].</li> <li>- aPs/aPT no se determinan de rutina [29].</li> <li>- Menor evidencia científica de su utilidad.</li> <li>- Dificultad a la hora de evitar el sobrediagnóstico [1].</li> <li>- Necesidad de considerar otras variables relevantes en el desarrollo de trombosis.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Problemas de estandarización del sistema de medición de AAF [29].</li> <li>- aPs/aPT no se determinan de rutina [29].</li> <li>- Diferentes puntos de corte entre pacientes con LES y otras enfermedades autoinmunes.</li> <li>- Resultados contradictorios en SAFO. Necesidad de validación prospectiva en SAFO.</li> <li>- Necesidad de considerar otras variables relevantes en el pronóstico obstétrico y manifestaciones extracriterio para identificar a un mayor nº pacientes con alto riesgo trombótico: tabaco, edad, trombopenia y lúcido reticularis.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Limitaciones en el estudio por su diseño de carácter retrospectivo.</li> <li>- Necesidad de validación en estudios prospectivos [28].</li> </ul>

**Tabla 6.** Ventajas e inconvenientes de las diferentes escalas de riesgo en el SAF. **AAF:** Anticuerpos Antifosfolípido; **aCL:** Anticuerpos Anticardiolipina; **APL-S:** Antiphospholipid Score; **aPs/aPT:** anticuerpos antifosfatidilserina y antiprotrombina; **FN:** Falsos Negativos; **FP:** Falsos Positivos; **FRCV:** Factores de Riesgo Cardiovascular; **LAC:** anticoagulante Lúpico; **LES:** Lupus Eritematoso Sistémico; **MO:** Morbilidad Obstétrica.

## OBJETIVO SEGUNDO. ESTUDIO DE COHORTES RETROSPECTIVO

### BLOQUE 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO.

En este primer apartado hemos realizado un estudio descriptivo de los 4 grupos, incluyendo características generales, características serológicas, tratamiento y resultados gestacionales obtenidos. De las 205 pacientes incluidas en el estudio, 65 pertenecían al grupo SAF (31,7%), 31 al grupo A (15,1%), 49 al grupo B (23,9%) y 60 al grupo C (29,3%).

**Tabla 7. Grupos a estudio en nuestra cohorte.**

SEROLOGÍA	CLÍNICA		
	CRITERIOS DE CLASIFICACION	MORBILIDAD RELACIONADA	NO CLINICA OBSTÉTRICA
CRITERIOS CLASIFICACION	SAF 1º (65)	GRUPO C (60)	PORTADOR ASINTOMATICO
SEROLOGIA NO CONCLUYENTE	GRUPO B (49)	GRUPO A (31)	

Las principales características demográficas, FRCV y comorbilidades asociadas con posible efecto sobre el embarazo se muestran en la **Tabla 8**. Se observa que la edad media al diagnóstico y la edad de inicio de los síntomas es muy similar en los cuatro grupos (media de 33.72 y 31.23 años respectivamente).

Si prestamos atención a los **FRCV** cabe resaltar que el grupo SAF es el que mayor porcentaje de pacientes con FRCV tiene (61.5%), seguido de los grupos C y B (55.3% y 44.9%). De entre ellos destaca el tabaco presente en la mitad de las pacientes con SAF y en más de un tercio de aquellas pertenecientes a los Grupos C y B. Otro factor de riesgo a resaltar es la obesidad, factor que aparece en aproximadamente una cuarta parte de las pacientes del grupo SAF y A. La incidencia de DLP, HTA y DM es baja.

**Tabla 8. Características demográficas, comorbilidades y FRCV.**

	SAF N = 65	GRUPO A N = 31	GRUPO B N = 49	GRUPO C N = 60
<b>Edad al diagnóstico</b> Media ± DE	33.65 ± 4,83	33.94 ± 5.039	33.86 ± 5.25	33.45 ± 6.02
<b>Edad inicio de los síntomas</b> Media ± DE	30.63 ± 5.15	31.68 ± 4.88	31.10 ± 5.22	31.53 ± 5.99
<b>Intervalo diagnóstico</b> Mediana [IQR]	29 [56.5-13.5]	22 [36-12]	27 [67.0-12.0]	12.0 [29.25-6.0]
<b>AF trombosis</b> Nº (%)	8 (12.3)	1 (3.2)	9 (18.4)	4 (6.7)
<b>Comorbilidad obstétrica</b> Nº (%)	7 (10.8)	7 (22.6)	8 (16.3)	9 (15.0)
<b>Enfermedad tiroidea</b> Nº (%)	8 (12.3)	1 (3.1)	7 (14.3)	8 (13.3)
<b>FRCV</b>				
<b>Global</b> Nº (%)	40 (61.5)	12 (38.7)	22 (44.9)	32 (53.3)
<b>Obesidad</b> Nº (%)	13 (21.7)	6 (23.1)	6 (13.3)	6 (11.1)
<b>Diabetes</b> Nº (%)	2 (3.1)	0 (0,0)	1 (2.0)	1 (1.7)
<b>Tabaco</b> Nº (%)	31 (50.0)	5 (17.2)	17 (35.4)	21 (38.2)
<b>Hipertensión</b> Nº (%)	6 (9.2)	2 (6.5)	4 (8.2)	6 (10.0)
<b>Dislipemia</b> Nº (%)	4 (6.2)	1 (3.2)	4 (8.2)	3 (5.0)

La distribución de las **características serológicas** en cada grupo se muestra en la **Tabla 9**. Observamos una mayor frecuencia de dobles o triples positivos en el grupo B seguido del grupo SAF (38.8% vs 30.8% respectivamente). Lo mismo ocurre con el AL (24.5% vs 18.5%), siendo más frecuente en el grupo B seguido del SAF.

Por otra parte, observamos que la positividad de ACL aparece con mayor frecuencia en los grupos SAF y A llegando a presentarlo prácticamente un tercio de las pacientes en ambos casos. Finalmente, la positividad para aβ2GPI aparece en más de un tercio de pacientes de los grupos C y A.

**Tabla 9. Categorías analíticas y serológicas.**

SEROLOGÍA	SAF	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C
<b>Doble o Triple +</b> Nº (%)	20 (30.8)	9 (29.0)	19 (38.8)	17 (28.3)
<b>AL +</b> Nº (%)	12 (18.5)	3 (9.7)	12 (24.5)	6 (10.0)
<b>ACL +</b> Nº (%)	20 (30.8)	9 (29.0)	5 (10.2)	16 (26.7)
<b>AntiB2GP +</b> Nº (%)	13 (20.0)	10 (32.3)	13 (26.5)	21 (35.0)
<b>ANALÍTICA</b>				
<b>Trombocitopenia</b> Nº (%)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (2.0)	3 (5.0)
<b>Coagulopatía</b> Nº (%)	10 (18.9)	5 (17.9)	7 (14.6)	5 (9.1)

Los tratamientos utilizados en nuestra cohorte se recogen en la **Tabla 10**. Se entiende como terapia estándar el uso de AAS o HPBM o ambos simultáneamente. Casi el total de las pacientes con SAF y grupo C y el 90% de las pertenecientes a los grupos A y B han recibido en algún momento terapia estándar o AAS. Del resto de fármacos destaca el uso de HPBM en el grupo SAF alcanzando el 77% de las pacientes y en el resto de grupos la mitad de ellas recibieron en algún momento dicho tratamiento.

**Tabla 10. Tratamientos**

Nº (%)	SAF	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C
<b>Terapia estándar</b>	64 (98.5)	28 (90)	44 (89.8)	58 (96.7)
<b>AAS</b>	64 (98.5)	26 (83.9)	42 (85.7)	57 (95.0)
<b>HPBM</b>	50 (76.9)	14 (45.2)	25 (51.0)	29 (48.3)
<b>Esteroides</b>	1 (1.8)	1 (4.5)	6 (17.1)	4 (8.9)
<b>Antipalúdicos</b>	3 (5.5)	1 (4.3)	2 (5.7)	4 (8.9)

Los **resultados gestacionales** obtenidos se reflejan en las **Tablas 11 y 12**. Atendiendo al nº de embarazos, todos los grupos tuvieron al menos una mediana de 3. Además observamos como la mediana y el porcentaje de éxitos aumentan en las pacientes con tratamiento comparado con aquellas sin medicación (mediana de 0 y 0% de éxitos sin tratamiento vs mediana de 1 y 100% de éxitos con tratamiento). Sin embargo, con la mediana de fracasos ocurre a la inversa disminuyendo esta en aquellas con tratamiento (al menos una mediana de 2 fracasos sin tratamiento vs mediana de 0 fracasos con tratamiento).

**Tabla 11. Resultados gestacionales con y sin tratamiento.**

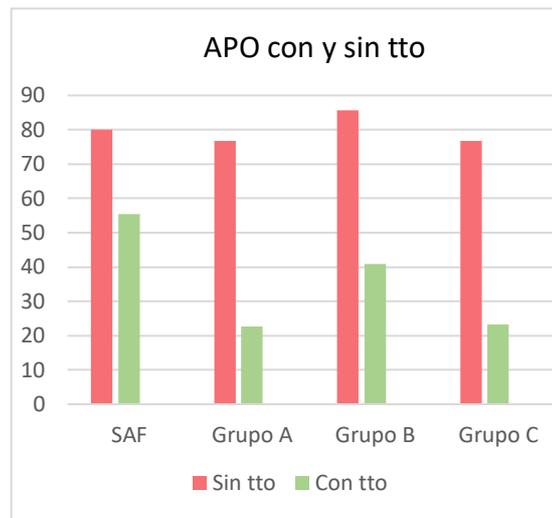
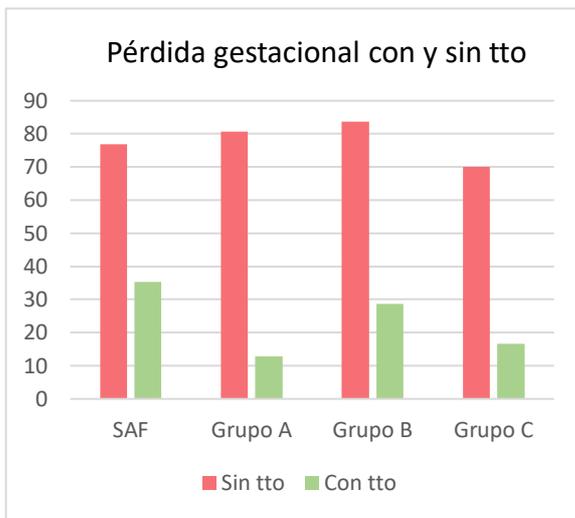
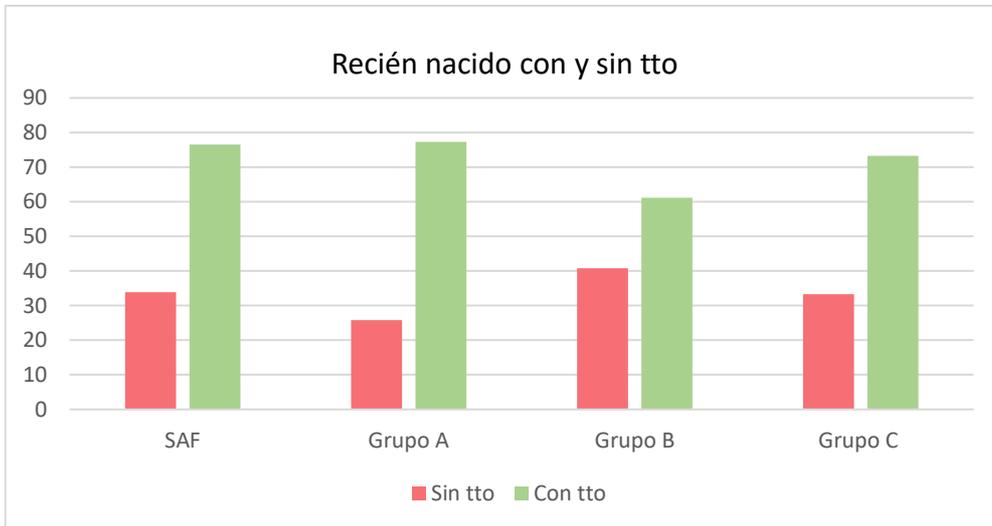
Mediana [IQR]	SAF	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C
<b>Nº de embarazos</b>	4 [5 -3]	3 [4 -2]	5 [5 -3]	3 [4-2]
<b>Éxitos sin tto (vivos)</b>	0 [1-0]	0 [1-0]	0 [1-0]	0 [1-0]
<b>Éxitos con tto</b>	1 [2-1]	1 [1-1]	1 [1-0]	1 [1-0]
<b>Fracasos sin tto (no vivos)</b>	2 [3-1]	2 [2-1]	3 [3-2]	2 [2-1]
<b>Fracasos con tto</b>	0 [1 -0]	0 [0]	0 [1-0]	0 [0]
<b>Porcentaje de éxitos sin tto</b>	0 [33 - 0]	0 [27 - 0]	0 [25-0]	0 [33 - 0]
<b>Porcentaje de éxitos con tto</b>	100 [100-50]	100 [100 - 92]	100 [100 -36]	100 [100 - 67]

**Tabla 12. Resultados gestacionales con y sin tratamiento.**

	TTO	SAF	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C
<b>Recién nacido</b>	Sin tto	22 (33.8)	8 (25.8)	20 (40.8)	20 (33.3)
	Con tto	49 (76.6)	24 (77.4)	30 (61.2)	44 (73.3)
<b>Pérdida gestacional</b>	Sin tto	50 (76.9)	25 (80.6)	41 (83.7)	42 (70.0)
	Con tto	23 (35.4)	4 (12.9)	14 (28.6)	10 (16.7)
<b>APO</b>	Sin tto	52 (80)	46 (76.7)	42 (85.7)	46 (76.7)
	Con tto	36 (55.4)	7 (22.6)	20 (40.8)	14 (23.3)
<b>- Abortos</b>	Sin tto	40 (61.5)	24 (77.4)	37 (75.5)	42 (70.0)
	Con tto	21 (32.3)	4 (12.9)	14 (28.6)	10 (16.7)
<b>- Muerte fetal</b>	Sin tto	23 (35.4)	0 (0)	10 (20.4)	0 (0)
	Con tto	7 (10.8)	0 (0)	5 (10.2)	0 (0)
<b>- Preeclampsia</b>	Sin tto	4 (6.2)	0 (0)	2 (4.1)	5 (8.3)
	Con tto	2 (3.1)	1 (3.2)	2 (4.1)	4 (6.7)
<b>- Abruptio placentae</b>	Sin tto	0 (0)	1 (3.2)	0 (0)	2 (3.3)
	Con tto	0 (0)	1 (3.2)	2 (4.1)	0 (0)
<b>- Pretérmino &lt; 37 sem</b>	Sin tto	6 (9.2)	3 (9.7)	3 (6.1)	4 (6.7)
	Con tto	13 (20)	3 (9.7)	4 (8.2)	3 (5.0)

La comparación de los **resultados gestacionales con y sin tratamiento** se representa en la **Tabla 12 y Figuras 2, 3 y 4**. Entre los datos destacamos el claro aumento del porcentaje de recién nacidos vivos, que llega a multiplicarse por 3 en las pacientes del grupo A y por 2 las pertenecientes a los grupos SAF y C con tratamiento comparado con aquellas sin tratamiento. Por otro lado, observamos una importante reducción de las pérdidas gestacionales, en aquellas con tratamiento comparadas con aquellas sin medicación.

**Figura 2. Porcentaje de recién nacidos con y sin tratamiento.**



**Figura 3. Porcentaje de PG con y sin tto**      **Figura 4. Porcentaje de APO con y sin tto**

En la **tabla 12** se representa el **APO** y cada una de las morbilidades obstétricas que lo constituyen: abortos no explicados por debajo de la 10ª SG, muerte fetal > 10 SG, preeclampsia/eclampsia, abrupcio placentae y parto prematuro <37 SG.

Tal y como se refleja en la **tabla 12** y en la **figura 4**, la variable APO experimenta una disminución de 3.5 veces en las pacientes de los grupos A y C y de más de la mitad en el grupo B con tratamiento comparado con aquellas sin medicación.

Atendiendo al nº de abortos se produce una disminución de aproximadamente 7 veces en pacientes del grupo A con tratamiento; de hasta 4 veces en el grupo C; de un tercio en el grupo B y a la mitad en aquellas con SAF tratadas.

Si prestamos atención a las muertes fetales los grupos a destacar son el B, produciéndose la mitad de casos en aquellas con tratamiento y las pacientes con SAF en las que se producen un tercio de los casos.

Respecto a los resultados obtenidos en preeclampsia las diferencias no son tan llamativas como en el resto de variables APO. Las diferencias más claras se observan en las pacientes del grupo SAF, reduciéndose a la mitad el nº de preeclampsias con tratamiento respecto a aquellas sin tratamiento. Atendiendo al resto de grupos prácticamente se mantienen sin variación (en el grupo C se reduce ligeramente la frecuencia de aparición (8.3% vs 6.7%) y en el grupo A aumenta 1 caso en aquellas con tratamiento.

Algo similar ocurre con los resultados del abruptio placentae. No se observan diferencias importantes con y sin tratamiento, únicamente en el grupo C disminuye ligeramente la frecuencia (3.3% a 0%) y aumenta un 4% en aquellas con tratamiento del grupo B.

Finalmente prestando atención al nº de pretérminos, estos se mantienen prácticamente parecidos en todos los grupos excepto en las pacientes con SAF tratadas en las que se duplica la frecuencia de aparición de pretérminos comparado con aquellas sin medicar.

## RESUMEN BLOQUE 1

En este primer bloque se recogen los resultados del estudio descriptivo de las características generales, serológicas, tratamiento y resultados gestacionales en los 4 grupos principales a estudio: SAF y A, B y C.

Los resultados obtenidos apoyan la similitud clínica y serológica existente entre los grupos de SAFO clásico y SAFO no convencional, lo que concuerda con los resultados observados en la literatura [40]. Como era de esperar, el intervalo diagnóstico presenta una similitud clara entre las medianas del grupo SAF y B (29 vs 27) ya que ambos cursan con manifestaciones clínicas criterio del SAF, lo que facilita un diagnóstico más temprano comparado con otros grupos que no presentan dichas manifestaciones (grupos A y C). Además, respecto a las características serológicas observamos una mayor frecuencia de dobles o triples positivos en el grupo B seguido del grupo SAF (38.8% vs 30.8% respectivamente) ocurriendo lo mismo con el AL (24.5% vs 18.5%), lo que apoya de nuevo la similitud entre el grupo de pacientes con clínica positiva y serología no concluyente (grupo B) y el grupo SAF.

Atendiendo a los resultados gestacionales se produce una clara mejoría del éxito y una importante reducción de las pérdidas gestacionales en aquellas con tratamiento comparadas con aquellas sin ello. Además, la variable **APO** experimenta una disminución importante en los grupos con tratamiento comparado con aquellos sin medicación. Al valorar independientemente cada una de las morbilidades obstétricas que lo constituyen, las diferencias más claras se observan en el nº de abortos y muerte fetal apareciendo con mucha menor frecuencia en aquellos grupos tratados en comparación con aquellos que no reciben tratamiento. El resto de variables del APO no experimentan modificaciones llamativas, únicamente destacaríamos que el número de pretérminos se duplica en pacientes con SAF tratadas comparado con aquellas sin tratar.

## BLOQUE 2. VALIDACIÓN DEL AGAPSS EN NUESTRA COHORTE.

De acuerdo con la definición de SAFO, para su diagnóstico es necesario cumplir los criterios clínicos y serológicos revisados de Sidney. Sin embargo, sabemos que existen variantes de SAFO no convencional que aun cumpliendo criterios clínicos, no cumplen los criterios serológicos (grupos A y B) y al mismo tiempo, existen pacientes que, aun cumpliendo criterios serológicos, presentan manifestaciones obstétricas relacionadas con el espectro del SAF que no forman parte de los criterios de Sidney (grupo C).

La escala aGAPSS se basa en la combinación de FRCV independientes (hiperlipidemia e hipertensión arterial) y el perfil de positividad de AAF a títulos medio-altos (aCL, anti-b2GPI y LA). Es por ello que para valorar la utilidad de este score en pacientes con SAFO y en aquellas con SAFO no convencional lo dividiremos en:

- **aGAPSS criterio (aGAPSS-C):** FRCV (hiperlipemia e hipertensión arterial) y positividad a títulos medios - altos de aCL, anti-b2GPI y LA. Lo emplearemos para aquellos grupos que cumplan criterios serológicos de Sidney (grupo SAF y grupo C).
- **aGAPSS no criterio (aGAPSS-NC):** FRCV (hiperlipemia e hipertensión arterial) y positividad sin cumplir criterios serológicos de Sidney de aCL, anti-b2GPI y LA. Lo utilizaremos en aquellos grupos que no cumplan criterios serológicos de Sidney (grupos A y B).

### 2.1 VALIDAR EL AGAPSS-C EN UNA COHORTE INDEPENDIENTE DE SAFO

Los valores de aGAPSS-C y aGAPSS-NC obtenidos en cada uno de los grupos a estudio se representan en la **Tabla 13**. Como es de esperar, los grupos con serología no concluyente (A y B) no tienen puntuación en el aGAPSS criterio, pero sí en aGAPSS NC siendo este valor una mediana de 5 y 4 respectivamente. Por otro lado, los grupos con serología positiva (SAF y grupo C) adquieren una puntuación mediana del score aGAPSS-C de 6 y 5 respectivamente.

**Tabla 13. Comparativa de resultados de GAPSS score criterio y GAPSS score no criterio.**

Mediana [IQR]	SAF	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C
<b>GAPSS C</b>	6 [9-4]	-	-	5 [9-4]
<b>GAPSS NC</b>	-	5 [9-4]	4 [9-4]	-

Nuestra población representa un grupo amplio de embarazadas con SAF o SAF no convencional (grupos A, B, C) pudiendo ser representativo a la hora de validar el Score aGAPSS criterio.

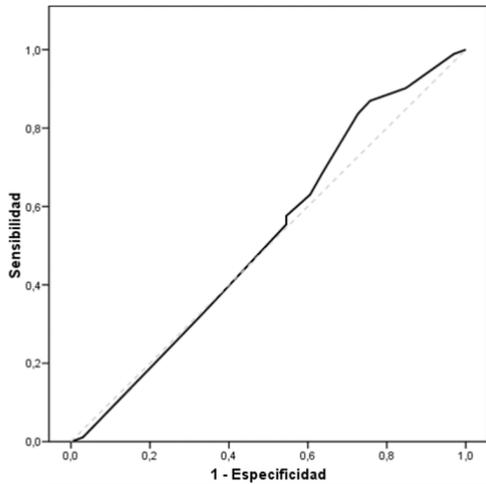
#### ***aGAPSS-C con variable dependiente: perdida fetal sin tratamiento***

La siguiente curva ROC se dibuja tras usar la variable dependiente “Pérdida fetal sin tratamiento”. Calculando el área bajo la curva (AUC), el resultado obtenido es de 0,521. El grado de predicción se determinó siguiendo la clasificación de Swets [39] para los valores de AUC: mala (0.5-0.6), pobre (0.6-0.7), satisfactoria (0.7-0.8), buena (0.8-0.9) y excelente (0,9-1). En conclusión esta curva muestra un grado malo de predicción.

**aGAPSS-C con variable dependiente: perdida fetal con tratamiento**

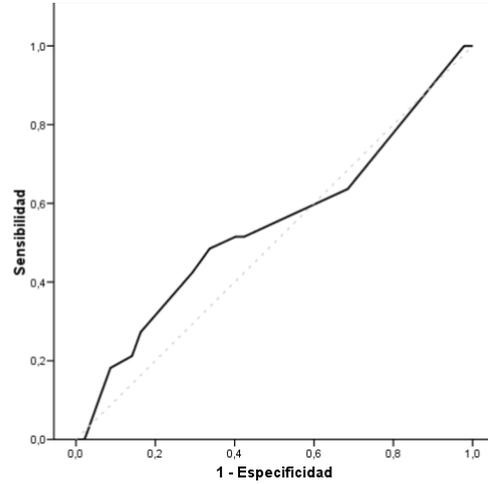
La siguiente curva ROC se dibuja tras usar la variable dependiente “Pérdida fetal con tratamiento”. Calculando el área bajo la curva, el resultado obtenido es de 0,543 que según la clasificación de Swets se consideraría también de mal grado de predicción.

**Figura 5. Curva ROC AGAPSS-C**  
*Variable dependiente: pérdida fetal sin tto*



AUC 0,521 (IC95% 0,40-0,64); p=0,716

**Figura 6. Curva ROC AGAPSS-C**  
*Variable dependiente: pérdida fetal con tto*



AUC 0,543 (IC95% 0,42-0,66); p=0,465

**2.2 DESARROLLO DE UN AGAPSS MODIFICADO TRAS LA ADICIÓN DE EDAD Y OBESIDAD**

Se realizó una validación interna de los scores aGAPSS-C y aGAPSS-NC como variable independiente y como modelo predictivo de evento junto a la edad y la obesidad que fueron las variables con mayor fuerza de asociación en los modelos logísticos. Esta validación se llevó a cabo mediante la construcción de las curvas ROC con su área bajo la curva (AUC) y su intervalo de confianza al 95%.

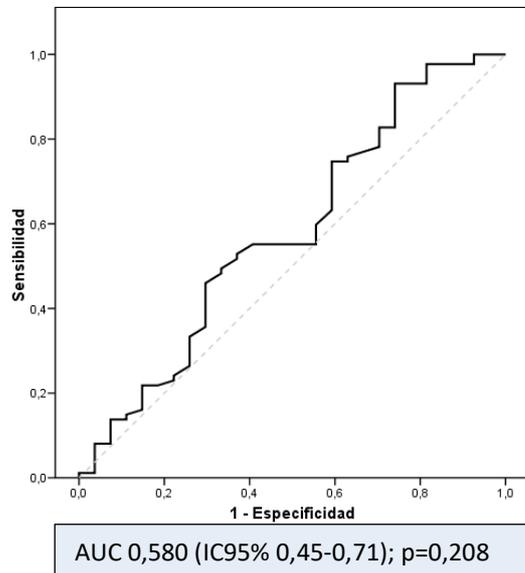
**aGAPSS-C + edad al diagnostico + obesidad. Variable dependiente: perdida fetal sin tratamiento.**

Al añadirle al aGAPSS criterio la edad al diagnóstico y la obesidad obtenemos la curva curva ROC Calculando el área bajo la curva, el resultado obtenido es de 0,580. Es decir, la adición al score aGAPSS criterio de las variables “Edad al diagnóstico” y “Obesidad” mejora la curva ROC del score pero esta sigue siendo pobre.

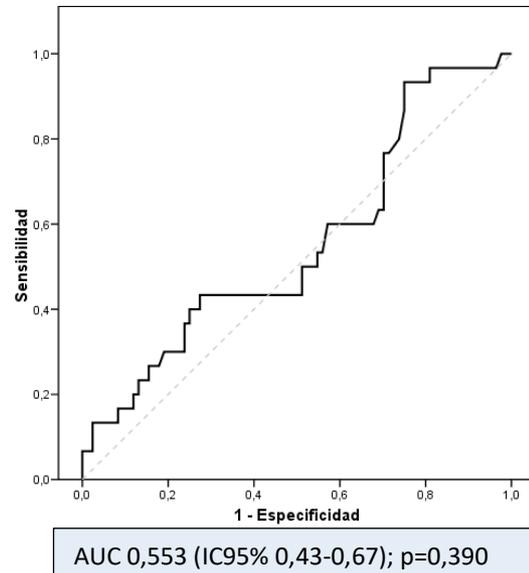
**aGAPSS-C tras la adición de edad al diagnostico y obesidad. Variable dependiente: perdida fetal con tratamiento**

La siguiente curva ROC se dibuja tras usar la variable dependiente “Pérdida fetal con tratamiento” añadiéndole al aGAPSS criterio la edad al diagnóstico y la obesidad. Calculando el área bajo la curva, el resultado obtenido es de 0,553. Es decir, la adición al score aGAPSS criterio de las variables “Edad al diagnóstico” y “Obesidad” mejora ligeramente la curva ROC del Score pero esta sigue siendo mala.

**Figura 7. Curva ROC AGAPSS-C + edad al diagnóstico + obesidad**  
*Variable dependiente: pérdida fetal sin tto*



**Figura 8. Curva ROC AGAPSS-C + edad al diagnóstico + obesidad**  
*Variable dependiente: pérdida fetal con tto*



### 2.3 GAPPS NO CRITERIO

Tal y como se explicó anteriormente, el **aGAPSS-NC** incluye FRCV (hiperlipemia e hipertensión arterial) y positividad sin cumplir criterios serológicos de Sidney de aCL, anti-b2GPI y LA. Lo utilizaremos en aquellos grupos que no cumplan criterios serológicos de Sidney (grupos A y B).

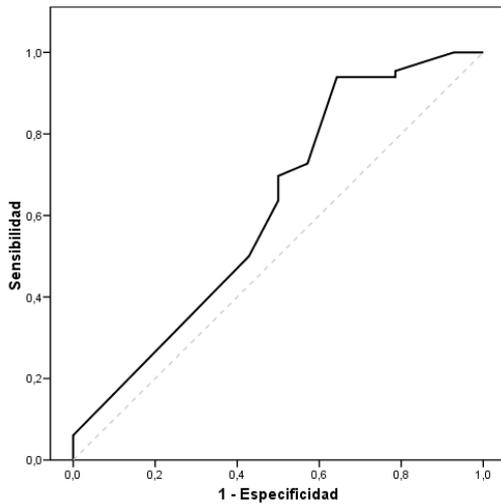
#### ***aGAPSS-NC con variable dependiente: pérdida fetal sin tratamiento***

Prestando atención al aGAPPS no criterio se obtiene la curva ROC tras usar la variable dependiente “Pérdida fetal sin tratamiento”. Tras calcular el área bajo la curva, el resultado obtenido es de 0,616 que según clasificación de Swets se consideraría de pobre grado de predicción. Asimismo, el área mejora comparado con el resultado obtenido en la curva aGAPPS criterio (de 0.52 a 0.62).

#### ***aGAPSS-NC + edad al diagnóstico + obesidad. Variable dependiente: pérdida fetal sin tratamiento***

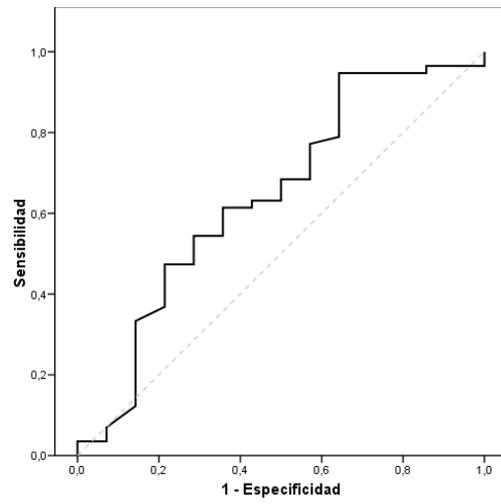
Por otro lado, al añadir al aGAPPS no criterio la edad al diagnóstico y la obesidad obtenemos una curva ROC con un área bajo la curva de 0.642, es decir, la adición de estas variables mejora ligeramente el grado de predicción (de 0.612 a 0.642). Además, el AUC de esta curva mejora la predicción comparándola con la curva ROC obtenida tras la adición de “Edad al diagnóstico” y “Obesidad” al aGAPPS criterio (0.580 vs 0.642).

**Figura 9. Curva ROC AGAPSS-NC**  
Variable dependiente: *pérdida fetal sin tto*



AUC 0,616 (IC95% 0,43-0,79); p=0,173

**Figura 10. Curva ROC AGAPSS-NC + edad al diagnóstico + obesidad**  
Variable dependiente: *pérdida fetal sin tto*



AUC 0,642 (IC95% 0,46-0,81); p=0,102

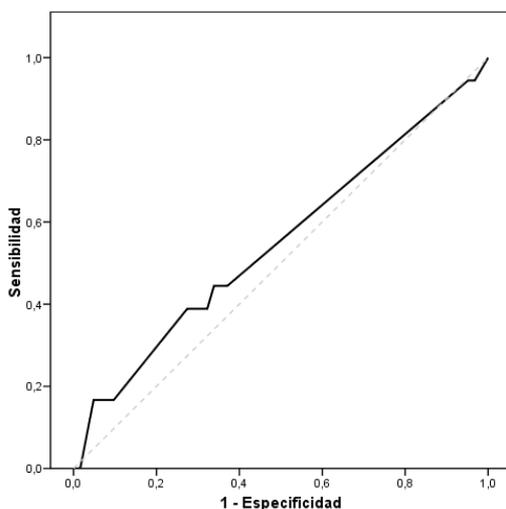
**aGAPSS-NC con variable dependiente: *pérdida fetal con tratamiento***

La siguiente curva ROC se dibuja tras usar la variable dependiente “Pérdida fetal con tratamiento”. Calculando el área bajo la curva, el resultado obtenido es de 0.550, ligeramente mejor que el AUC de la curva aGAPSS criterio para la misma variable dependiente (0,543 vs 0.550) aunque esta sigue siendo mala para la predicción.

**aGAPSS-NC tras la adición de edad al diagnóstico y obesidad. Variable dependiente: *perdida fetal con tratamiento***

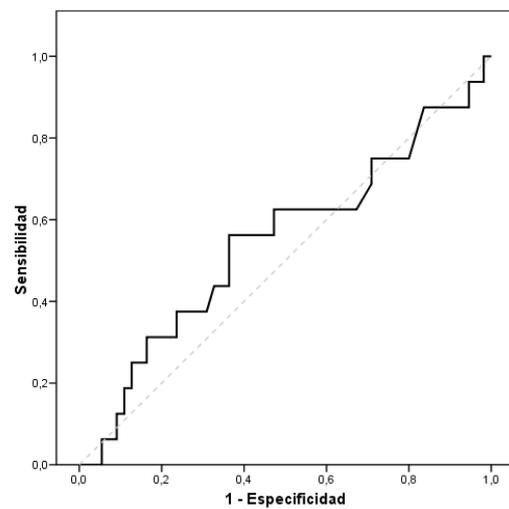
Al añadir al aGAPSS no criterio la edad al diagnóstico y la obesidad obtenemos una curva ROC con un área bajo la curva de 0.546, es decir, la adición de estas variables no mejora el grado de predicción.

**Figura 11. Curva ROC AGAPSS-NC**  
Variable dependiente: *pérdida fetal con tto*



AUC 0,550 (IC95% 0,39-0,70); p=0,523

**Figura 12. Curva ROC AGAPSS-C + edad al diagnóstico + obesidad**  
Variable dependiente: *pérdida fetal con tto*



AUC 0,546 (IC95% 0,37-0,71); p=0,577

## RESUMEN BLOQUE 2

Como es de esperar, los grupos con serología no concluyente (A y B) no adquieren puntuación en el aGAPSS criterio, por lo que este score a priori no serviría como herramienta de predicción de riesgo en estos grupos. Es por ello que surge la necesidad de crear un aGAPSS-NC que tenga en cuenta la positividad sin cumplir criterios serológicos de Sidney de aCL, anti-b2GPI y LA. De este modo, los grupos de SAFO no convencional con serología no concluyente pasarían a obtener resultados con medianas de aGAPSS-NC 5 y 4 respectivamente.

El aGAPSS está actualmente validado como herramienta predictora de riesgo en pacientes con SAFT pero no en pacientes con SAFO. En este estudio llevamos a cabo una validación externa en una cohorte de 205 pacientes con SAFO. Los resultados obtenidos en nuestro estudio no validan dicho score en pacientes con SAFO. Las curvas ROC de aGAPSS con pérdida fetal como variable dependiente, muestran un mal grado de predicción según la clasificación de Swets [39]. Al considerar el aGAPSS-NC los resultados mejoran con respecto al aGAPSS-C pero el AUC sigue siendo pobre.

Por otro lado, realizamos una validación interna de los scores aGAPSS-C y aGAPSS-NC como variable independiente y como modelo predictivo de evento junto a la edad y la obesidad que fueron las variables con mayor fuerza de asociación en los modelos logísticos. Observamos que al sumar al aGAPSS-C la edad y la obesidad el AUC de las curvas ROC mejora el grado de pronóstico pero los resultados siguen siendo pobres. Esto demuestra que la adición de factores de riesgo a los scores ya existentes no parece mejorar el grado de predicción de los mismos.

## BLOQUE 3. PREDICCIÓN DE LOS SCORES AGAPSS Y EUREKA EN LAS PÉRDIDAS GESTACIONALES Y APO.

La comparación de las pérdidas gestacionales y APO con y sin tratamiento en función de la categoría **EUREKA** se refleja en la **Tabla 14**. Podemos observar una clara disminución de la frecuencia de aparición de pérdida gestacional y APO en pacientes con tratamiento comparado con pacientes sin tratamiento.

De las pacientes con títulos bajos y riesgo basal un 75% presentó pérdida gestacional sin tratamiento mientras que en aquellas que pertenecían a la misma categoría EUREKA pero con tratamiento la frecuencia se redujo 5 veces. Atendiendo a las pacientes de las categorías con títulos criterio (medio-alto) destacan aquellas con riesgo moderado con tratamiento en las que la frecuencia de pérdida gestacional se redujo casi 7 veces comparado con aquellas que no lo recibían.

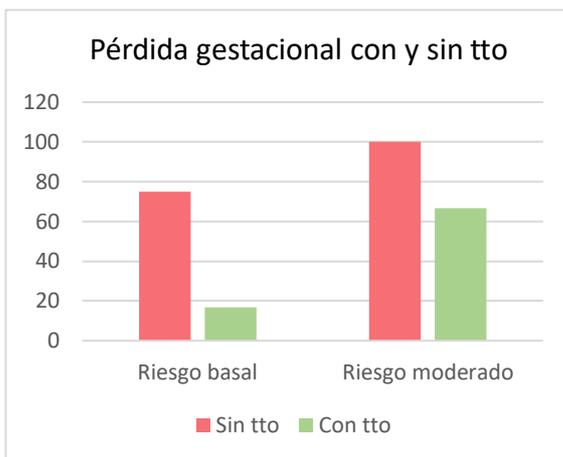
El resto de categorías (riesgo basal, alto riesgo y muy alto riesgo) presentaron una frecuencia de aparición de pérdida gestacional de aproximadamente 3, 1.5 y 2.5 veces menos respectivamente en las pacientes tratadas comparado con aquellas sin medicación.

**Tabla 14. Comparativa de categorías EUREKA en pacientes con pérdida gestacional y APO con y sin tratamiento.**

		CATEGORÍAS EUREKA					
		TÍTULOS BAJOS		TÍTULOS CRITERIO			
		Riesgo basal	Riesgo moderado	Riesgo basal	Riesgo moderado	Riesgo alto	Riesgo muy alto
<b>Pérdida gestacional</b> Nº (%)	Sin tto	9 (75.0)	3 (100)	47(72.3)	20 (90.9)	17(63.0)	5 (83.3)
	Con tto	2(16.7)	2(66.7)	17(26.2)	3(13.6)	10(37.0)	2(33.3)
<b>APO</b> Nº (%)	Sin tto	10(83.3)	3 (100)	51(78.5)	20 (90.9)	18(66.7)	5(83.3)
	Con tto	3(25.0)	2(66.7)	28(43.1)	5(22.7)	11(40.7)	4(66.7)

**Resultados en categorías eureka a títulos bajos**

**Figura 13. Pérdida gestacional con y sin tto**

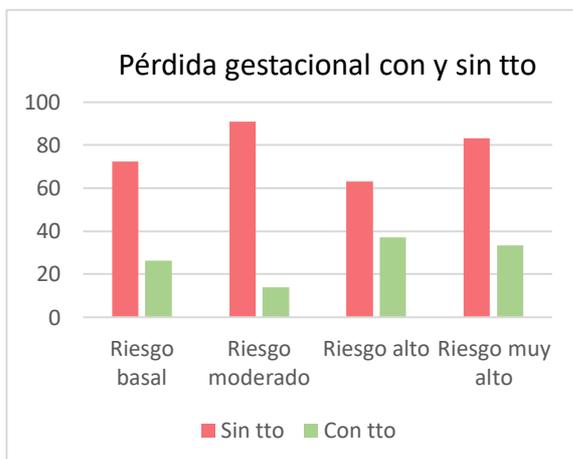


**Figura 14. APO con y sin tto**



**Resultados en categorías eureka a títulos criterio**

**Figura 15. Pérdida gestacional con y sin tto**

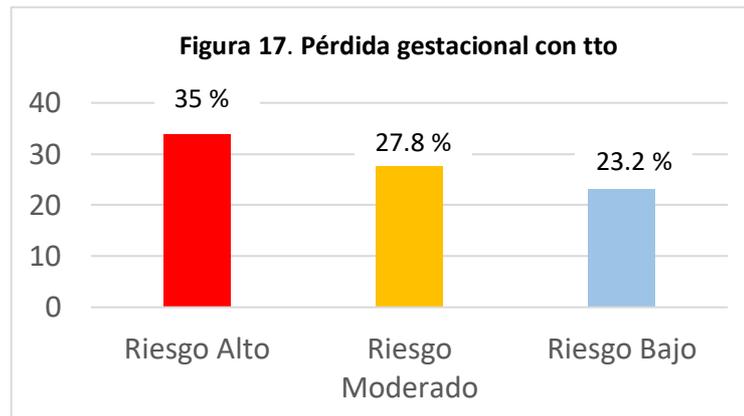


**Figura 16. APO con y sin tto**



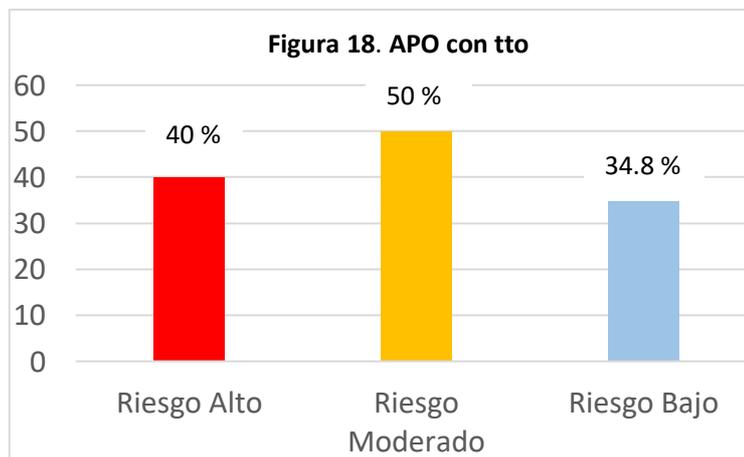
***Pérdida gestacional con tratamiento en aGAPPS-C***

Siguiendo las bases del estudio de Radin et al. de 2020 [29] decidimos estratificar a las pacientes de nuestra cohorte, tal y como lo llevaron a cabo en su estudio, según su riesgo aGAPPS: riesgo bajo (<6), moderado (6-11) y alto (>=12). Observamos en nuestra cohorte que un 35 % de las pacientes con riesgo alto de aGAPPS-C (>=12) presentaron pérdidas gestacionales con tratamiento. Un 27.8 % de aquellas pertenecientes al grupo de riesgo moderado (6-11) y un 23.2% de las de bajo riesgo (<6) experimentaron dicho evento obstétrico. Se observa una clara disminución de la frecuencia de aparición de pérdida gestacional con tratamiento a medida que disminuye el riesgo de aGAPPS-C.



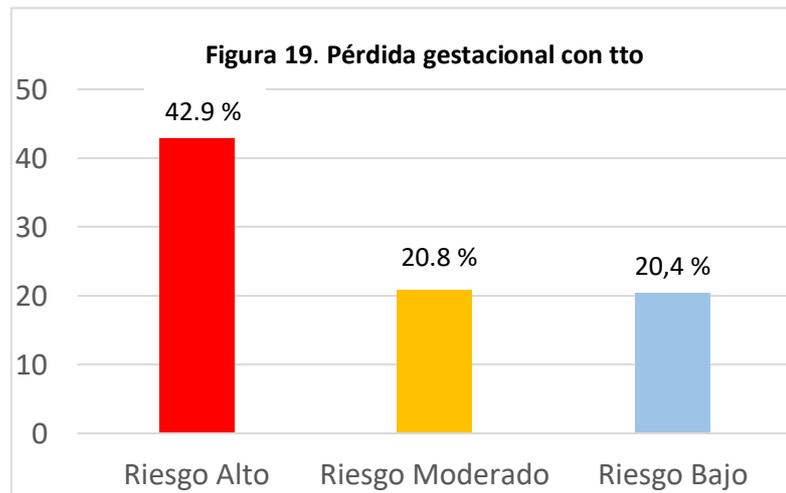
***APO con tratamiento en los diferentes AGAPSS-C***

Atendiendo a los APO con tratamiento y siguiendo con la estratificación anterior, observamos esta vez que la mitad de las pacientes pertenecientes al grupo de riesgo moderado (6-11) experimentaron APO con tratamiento, siendo este el grupo con mayor tasa de APO seguido de aquellas con riesgo alto (40%) y riesgo bajo (34.85%).



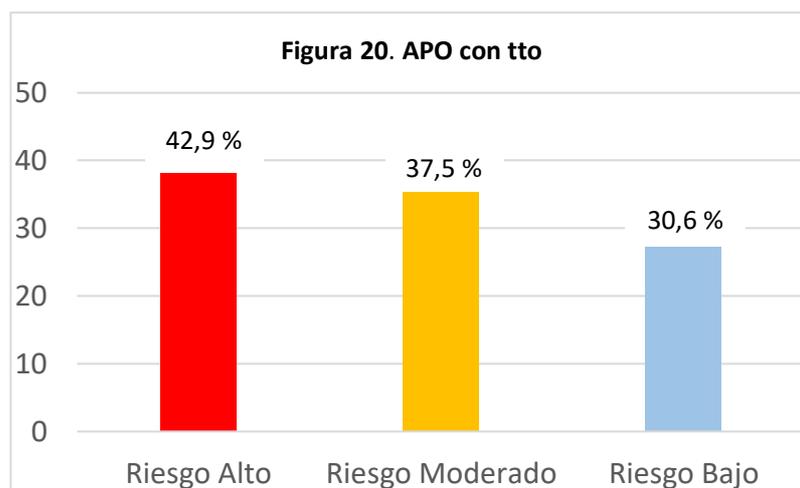
***Perdida Gestacional con tratamiento en los diferentes AGAPSS-NC***

En este caso, se aprecia una disminución de la frecuencia de aparición de pérdida gestacional con tratamiento a medida que disminuye el riesgo de aGAPSS – NC. Casi un 43% de las pacientes con riesgo alto de aGAPSS-NC presenta pérdida gestacional con tratamiento, mientras que en aquellas con riesgo moderado y bajo alrededor de un 20% lo presenta. La disminución de la frecuencia de aparición del evento obstétrico a menor riesgo era más clara con el aGAPSS-C.



### ***APO con tratamiento en los diferentes AGAPSS-NC***

Atendiendo a los APO con tratamiento se observa una clara disminución del porcentaje de pacientes con APO a medida que disminuye el riesgo de aGAPSS-NC. Vemos como casi el 43% de las pacientes con riesgo alto presentan APO con tratamiento, el 37.5% con riesgo moderado y finalmente el 30% de aquellas con riesgo bajo.



### **RESUMEN BLOQUE 3**

En este bloque hemos analizado la predicción del aGAPSS y EUREKA en las pérdidas gestacionales y APO. Clasificando a las pacientes en función de su categoría “EUREKA” de Pregolato et al [33] observamos una clara reducción tanto en pérdidas gestacionales como en APO en todos los grupos con tratamiento comparado con aquellas sin el. Las diferencias más marcadas se observan en aquellas con títulos bajos y riesgo basal y en pacientes con títulos medio - altos y riesgo moderado seguido de las de riesgo basal y muy alto. Estos resultados, sumados a los observados en la literatura [33] apoyarían que las pacientes con títulos bajos de AAF (no criterio) experimentan con frecuencia similar a aquellas con títulos altos pérdidas gestacionales y APO y se benefician del tratamiento a pesar de no cumplir criterios serológicos de Sidney.

Clasificando a las pacientes de nuestra cohorte en función de las categorías aGAPSS-C del estudio de Radin et al [29] en riesgo bajo (<6), moderado (6-11) y alto (>=12) se observa una disminución clara en la aparición de pérdida gestacional a medida que disminuye el riesgo de aGAPSS en pacientes con tratamiento. Sin embargo, en el APO la mayor frecuencia de aparición se da en aquellas de riesgo moderado seguido de aquellas de riesgo alto.

Cuando clasificamos a las pacientes con SAFO no convencional en función de las categorías de Radin aplicadas al aGAPSS-NC obtenemos una clara disminución de la aparición tanto de pérdidas gestacionales como de APO a medida que disminuye el riesgo de aGAPSS en pacientes con tratamiento. A mayor riesgo de aGAPSS-NC mayor frecuencia de aparición de pérdida gestacional y APO.

## DISCUSIÓN

En este trabajo hemos analizado la utilidad clínica de las distintas escalas de estratificación de riesgo en pacientes con SAF. Para ello, en primer lugar hemos realizado una RSEC de 30 artículos, publicados desde 2012 hasta 2020; y en segundo lugar hemos llevado a cabo un estudio de cohortes retrospectivo con un tamaño muestral de 205 pacientes donde hemos comparado a diferentes niveles (características demográficas, serológicas, resultados gestacionales, respuesta al tratamiento, etc.) 4 grupos de pacientes: criterios de Sidney positivos (grupo SAF), morbilidad relacionada con serología no concluyente (grupo A), clínica positiva con serología no concluyente (grupo B) y morbilidad relacionada con serología positiva (grupo C). En dicha cohorte hemos realizado un estudio de validación externa del aGAPSS. Se construyeron modelos de regresión logística uni y multivariantes para el estudio del valor de dicho score y su relación con los resultados gestacionales en función del grupo diagnóstico. Finalmente se realizó una validación interna de los scores aGAPSS-C y aGAPSS-NC tras incorporar las dos variables que demostraron mayor fuerza de asociación en los modelos logísticos: edad y obesidad.

Tras una revisión exhaustiva de la literatura se observa que los principales scores de riesgo en SAF (aPL-S y GAPSS/aGAPSS) han demostrado su eficacia como herramienta predictora de riesgo en el SAFT, no ocurriendo lo mismo en pacientes con SAFO, en las que existe un número muy limitado de estudios y resultados contradictorios [28], [29], [30], [33]. Atendiendo a la literatura referente al SAFO el estudio que obtiene resultados similares a los de nuestra cohorte es el de M. Radin [29]. En este estudio se estratifica a las pacientes con SAFO tratadas con Soc en función de sus valores de GAPSS (bajo: <6, medio 6–11 y alto >12) y se analizan los resultados obstétricos (MO y recién nacidos vivos). Los resultados obtenidos en su cohorte mostraron que a mayor riesgo de GAPSS en pacientes tratadas, mayor frecuencia de aparición de resultados obstétricos adversos. Resultados muy similares a estos obtuvimos en nuestra cohorte de estudio tras estratificar en función del aGAPSS-C y aGAPSS-NC (bajo: <6, medio 6–11 y alto >12). Se observa una clara disminución de la frecuencia de aparición de pérdida gestacional con tratamiento a medida que disminuye el riesgo de aGAPSS-C y aGAPSS-NC, así como una disminución de la frecuencia de aparición de APO a medida que disminuye el riesgo

de aGAPSS-NC. Estos resultados junto con los observados en la literatura [33] apoyarían una cierta utilidad del aGAPSS como herramienta de estratificación y predicción de respuesta al tratamiento en SAFO.

El GAPSS está basado en el perfil de AAF y en determinados FRCV. Una limitación entorno a esta escala es que únicamente considera la positividad de anticuerpos a títulos incluidos en los criterios de Sidney (medios-altos), sin embargo, dentro del amplio espectro del SAFO una proporción amplia de pacientes pertenecen a los denominados grupos de “SAFO no convencionales” (A y B) que no cumplen los criterios serológicos de Sidney y que por tanto el GAPSS no es aplicable en ellas. Tras revisar la literatura el primer estudio que investigó el impacto en el desarrollo de MO de la positividad de AAF a títulos incluidos en los criterios de Sidney y no incluidos (extracriterio) fue llevado a cabo por Pregnotato et al [33] y su score “EUREKA”. Al clasificar a nuestra cohorte de pacientes en función de su categoría “EUREKA” observamos una clara reducción tanto en pérdidas gestacionales como en APO en todos los grupos con tratamiento comparado con aquellas sin ello. Las diferencias más marcadas se observaron en aquellas con títulos bajos y riesgo basal y en pacientes con títulos medio - altos y riesgo moderado seguido de las de riesgo basal. Por lo tanto los resultados obtenidos en nuestra cohorte junto a los observados en el estudio EUREKA apoyarían que las pacientes con títulos de AAF no criterio experimentan con frecuencia similar a aquellas con títulos altos pérdidas gestacionales y APO y se benefician del tratamiento a pesar de no cumplir criterios serológicos de Sidney. Por otro lado, los resultados obtenidos en nuestro estudio tras analizar las características clínicas y serológicas de los 4 grupos apoyan la similitud existente entre los grupos de SAFO clásico y SAFO no convencional, lo que concuerda con los resultados observados en la literatura [40], [33]. Como era de esperar, el intervalo diagnóstico presenta una similitud clara entre las medianas del grupo SAF y B (29 vs 27) ya que ambos cursan con manifestaciones clínicas criterio del SAF, lo que facilita un diagnóstico más temprano. Además, respecto a las características serológicas observamos una mayor frecuencia de dobles o triples positivos en el grupo B seguido del grupo SAF (38.8% vs 30.8% respectivamente) ocurriendo lo mismo con el AL (24.5% vs 18.5%). Estos resultados, sumados a los observados en la literatura [33], [40] apoyaran la similitud entre los diferentes grupos incluidos en el espectro del SAFO.

Atendiendo a los FRCV incluidos en el score aGAPSS, únicamente la hiperlipemia y la hipertensión arterial fueron considerados factores de riesgo independientes para desarrollar cualquier manifestación clínica de SAF. Sin embargo, tras la revisión de la literatura se vió que la adición de otros FRCV clásicos, tales como el tabaco, la obesidad o la diabetes mejoraba la tasa de detección de ECV en sujetos con SAF [21]. Además determinadas manifestaciones extracriterio como trombocitopenia y lívedo reticularis presentaron una media de aGAPSS significativamente mayor que aquellos sin dichas manifestaciones [22], [23]. Partiendo de esta premisa aplicamos un modelo de regresión logística para analizar el grado de asociación con un conjunto de variables siendo la edad y la obesidad las variables con mayor fuerza de asociación. A continuación, se realizó una validación interna de los scores aGAPSS-C y aGAPSS-NC tras incorporar la edad y la obesidad. Los resultados obtenidos mostraron una mejora de la predicción de pérdida fetal del aGAPSS-NC con respecto al aGAPSS-C. Además, al añadir obesidad y edad al aGAPSS mejora la predicción pero lo hace más claramente al añadirlo al aGAPSS-NC. A

pesar de ello, las curvas ROC siguen siendo malas según la clasificación de Swets. Por tanto, parece que la suma de factores de riesgo a las escalas ya existentes no ayuda muy bien a predecir el pronóstico.

Este estudio constituye la primera validación externa del aGAPSS en pacientes del espectro del SAFO. Los resultados obtenidos en nuestra cohorte no son estadísticamente significativos, por lo que no se valida dicho score en nuestras pacientes. Las curvas ROC de aGAPSS con pérdida fetal como variable dependiente, muestran un mal grado de predicción según la clasificación de Swets [39]. Al considerar el aGAPSS-NC y al sumar las dos variables que demostraron mayor fuerza de asociación en los modelos logísticos (edad y obesidad) los resultados mejoran respecto al GAPSS-C pero el AUC sigue siendo pobre. Por tanto, concluimos que los scores de riesgo validados en pacientes con SAFT podrían tener cierta utilidad en predecir el pronóstico pero se necesitan más validaciones de las mismas y desarrollar nuevas escalas diferentes de predicción de riesgo en el SAFO.

En nuestro estudio ha habido una serie de limitaciones. En primer lugar el diseño del mismo es de carácter retrospectivo y tiene un tamaño muestral de 205 pacientes, por lo tanto limitado. Por otro lado, el estudio es unicéntrico, de manera que las paciente proceden de una sola consulta específica del servicio de Reumatología del HUMV, con el sesgo que esto pueda ocasionar, hecho que hace imprescindible que se valide en otros centros. Finalmente, los análisis de resultados se realizan por pacientes en lugar de por embarazos individuales.

## CONCLUSIONES

- Los resultados obtenidos en nuestro estudio apoyan la similitud clínica y serológica existente entre los grupos de SAFO clásico y SAFO no convencional.
- Se produce una clara mejoría del éxito gestacional y una importante reducción de las pérdidas gestacionales en pacientes con tratamiento comparado con los resultados obtenidos en aquellas sin tratamiento. Además, la variable APO experimenta una disminución importante en los grupos con tratamiento comparado con aquellos sin medicación, especialmente el nº de abortos y muerte fetal.
- Los resultados obtenidos en nuestro estudio no validan dicho score en pacientes con SAFO.
- Los resultados obtenidos tras sumar al aGAPSS-C la edad y la obesidad muestran una mejoría del AUC de las curvas ROC pero los resultados siguen siendo pobres. Esto demuestra que la adición de factores de riesgo a los scores ya existentes no parece mejorar el grado de predicción de los mismos.
- Los resultados obtenidos en nuestra cohorte tras clasificar a las pacientes en función de su categoría “EUREKA” de Pregolato et al [33], sumados a los resultados observados en la literatura apoyarían que las pacientes con títulos bajos de AAF (no criterio) experimentan con frecuencia similar a aquellas con títulos altos pérdidas gestacionales y APO y se benefician del tratamiento a pesar de no cumplir criterios serológicos de Sidney.
- El aGAPSS puede ayudar a predecir la respuesta al tratamiento médico convencional en pacientes del espectro clínico del SAF.
- Los scores de predicción de riesgo validados en SAFT pueden tener cierta utilidad en predecir el pronóstico obstétrico en pacientes con SAFO pero se necesitan nuevas escalas más precisas en este grupo.

## ANEXO I: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

### 1. DATOS DEMOGRÁFICOS

- Nº Historia
- Fecha de nacimiento
- Fecha inicio de los síntomas
- Intervalo hasta diagnóstico (meses)
- Fecha de diagnóstico
- Edad diagnóstico (años)
- Duración seguimiento (meses)
- Servicio de referencia
- Fecha revisión HC

### 2. ANTECEDENTES FAMILIARES

- Historia de trombosis en familiares de 1er grado (si/no)

### 3. ANTECEDENTES PERSONALES

- Obesidad (Si/No)
- Diabetes (Si/No)
- Tabaquismo/Exfumador (Si/No)
- HTA (Si/No)
- Dislipemia (Si/No)
- Neoplasias (Si/No)
- ACVA (Si/No)
- AIT (Si/No)
- Cardiopatía Isquémica (Si/No)
- Claudicación Intermitente (Si/No)
- Tratamiento estrogénico/ACO (Si/No)
- Enf. Tiroidea (Si/No)
- Otras enfermedades 1
- Otras enfermedades 2
- Otras enfermedades 3
- Otras enfermedades 4

### 4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Trombocitopenia (Si/No): Rango (<100.000)
- ¿Morbilidad Obstétrica Criterio negativo?
  - 2 o menos abortos <10SG
  - Abruption Placentae
  - PE, E o IP > 34SG
  - Prematuridad 34-37SG
  - 2 o más FIV fallidos
  - 1 aborto < 10SG
  - Prematuridad <34 SG sin PE, E o IP
  - Muerte fetal por patología funicular

- APO 5:
  - 1 o 2 abortos no explicados por debajo de la 10º SG.
  - Muerte fetal >10 SG.
  - Preeclampsia tardía.
  - Abruption placentae.
  - Parto prematuro <37º SG.

#### 5. DIAGNÓSTICO (CRITERIOS DE SIDNEY)

- C+/S+ (SAF Primario)
- C+/S- (SAF Seronegativo)
- C-/S+ (AAF+ con clínica obstétrica sin cumplir criterios)
- C-/S- (AAF- con clínica obstétrica sin cumplir criterios)

#### 6. SUBTIPO CLÍNICO

- Morbilidad Obstétrica tipo A (Muerte fetal >10SG)
- Morbilidad Obstétrica tipo B (Prematuro <34SG x E o PEG o IP)
- Morbilidad Obstétrica tipo C (3+ Muertes fetales <10SG)
- Morbilidad Obstétrica + Trombosis

#### 7. SUBTIPO SEROLÓGICO (especificar IgG/IgM si precisa)

- Categoría Ia (aCL + aB2GPI)
- Categoría Ib (aCL + AL)
- Categoría Ic (aB2GPI + AL)
- Categoría Id (aCL + aB2GPI + AL)
- Categoría IIa (aCL)
- Categoría IIb (aB2GPI)
- Categoría IIc (AL)

#### 8. ESTUDIOS DE LABORATORIO

- AAF (A/M/B) + Confirmación a las 12 semanas (Si/No)
  - aCL IgM
  - aCL IgG
  - AB2GPI IgM
  - AB2GPI IgG AL
- AAF No Estandarizados:
  - aPS/PT
  - aCL IgA
  - aB2GPI IgA
- GAPSS
  - Score
  - Riesgo (alto/medio/bajo)
- GAPSS No concluyente
  - Score
  - Riesgo (alto/medio/bajo)
- EUREKA
  - Score
- Complemento:

- C3
- C4
- Serología Sifilis
- Otros autoanticuerpos
- Coagulopatía asociada
- Actividad Protrombina
- TTP
- TTPa Control
- TTPa Alargado (Si/No)

## 9. TRATAMIENTO

- Antiagregación o AAS
  - Dosis
  - Fecha inicio
  - Fecha finalización
  - Continúa con el tto
- Anticoagulación o HBPM
  - Dosis
  - Fecha inicio
  - Fecha finalización
  - Continúa con el tto
- AO
  - Dosis
  - Fecha inicio
  - Fecha finalización
  - Continúa con el tto
- Antipalúdicos:
  - Hidroxicloroquina
  - Dosis
  - Fecha inicio
  - Fecha finalización
  - Continúa con el tto
- Esteroides
  - Tipo de esteroide
  - Dosis
  - Fecha inicio
  - Fecha finalización
  - Continúa con el tto
  - Efectos secundarios
- Gammaglobulina
  - Fecha inicio
  - Fecha finalización

## 10. EVOLUCIÓN CLÍNICA

- Fecha última visita
- Muerte
  - Fecha de muerte

- Causa de muerte
    - Accidente
    - Cáncer
    - Infección
    - Causa vascular
    - Otras causas
    - Desconocida
  - Pérdida de seguimiento
11. HISTORIA OBSTÉTRICA PREVIA
- 1º Embarazo
  - Fecha (FUR)
  - Edad Paciente
  - Método de concepción (natural / FIV / inseminación / ovodonación / otros)
  - Resultado
    - Muerte fetal
      - Muerte fetal precoz (<10SG)
      - Muerte fetal tardía (>10SG)
    - Feto viable
      - A término
      - Feto prematuro (<34SG)
      - Parto prematuro (<37SG)
    - Aborto Provocado: voluntario / Malformación
    - Fallos FIV: fallo de implantación / aborto FIV
  - Abruptio Placentae
  - APGAR
  - pH
  - Macrosomía
  - Oligodramnios
  - RPM
  - CIR
  - Peso al nacer
  - Estado Hipertensivo del Embarazo (cualquier tipo)
  - Sd. HELL
  - Tto específico
  - Tto postparto
  - Complicaciones postparto
  - Complicaciones fetales
  - Lactancia materna
  - Parto natural/Cesárea

## ANEXO II: TABLAS RESUMEN DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

TABLA 7 - BLOQUE 1: APL-S

AUTOR Y AÑO	TIPO DE ESTUDIO	POBLACIÓN A ESTUDIO	N	OBJETIVO	RESULTADOS
Otomo et al. 2012	Retrospectivo	Pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas	Grupo 1: n=233 Grupo 2: n=411	Definir aPL-S. Evaluar su eficacia en el diagnóstico del SAF y su valor predictivo de trombosis.	Se observaron valores mayores de aPL-S en pacientes con trombosis/MO vs pacientes sin manifestaciones de SAF ( $p<0,00001$ ). En el análisis multivariante, un aPL-S $\geq 30$ constituye un factor de riesgo independiente de trombosis (HR=3,144 [IC del 95%: 1,383-7,150], $p=0,006$ ).
Sciascia et al. 2013	Retrospectivo	Pacientes con criterios de LES	N= 211 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 81 SAF</li> <li>• 73 trombosis</li> </ul> 144 mujeres: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 34 muerte fetal</li> <li>• 41 abortos</li> </ul>	Validación independiente del APL-S en el diagnóstico de SAF.	Se observaron valores mayores de aPL-S en pacientes con trombosis y/o MO vs pacientes sin eventos clínicos (mediana 17 (0-86) vs 4 (0-31), $p<0.001$ ). Valor predictivo positivo de aPL-S $\geq 30$ de 36%; valor predictivo negativo del 91%.
Oku et al. 2014	Retrospectivo	Pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas	Grupo 1: n=233 Grupo 2: n=411	Validación externa del APL- S en el diagnóstico del SAF.	Se observó un AUC de la curva ROC de 0,752 lo que apoya que aPL-S es un marcador cuantitativo potencial para el diagnóstico de APS. La OR para trombosis en pacientes con un aPL-S $\geq 30$ fue de 5,27 [IC del 95% 2,32-11,95, $p<0,0001$ ]. En el análisis multivariante, un aPL-S de $\geq 30$ constituye un factor de riesgo independiente de trombosis (HR=3,144 [IC del 95%: 1,383-7,150], $p=0,006$ ).
Mondejar et al. 2014	Retrospectivo	Pacientes con SAF	N = 118 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Casos: 39 pacientes con SAF.</li> <li>• Controles: 79 pacientes con enfermedades autoinmunes y sanos</li> </ul>	Analizar el rendimiento clínico de diferentes aPL-S basados en ELISA o CIA.	Se calcularon tres aPL-S (ELISA, CIA y CIA con D1 en lugar de $\beta 2GP1$ IgG). Los tres aPL-S fueron > en pacientes con trombosis o MO que en aquellos sin manifestaciones de APS ( $p<0,001$ ). La prevalencia de las manifestaciones de SAF aumentó con el aumento de aPL-S. Los CIA son comparables con los ELISA para la detección de anticuerpos AAF.

<p><b>Chen J et al. 2015</b></p>	<p>Retrospectivo</p>	<p>Pacientes con criterios de LES</p>	<p>N= 325</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Casos: 50 con trombosis.</li> <li>• Controles: 275 sin trombosis</li> </ul>	<p>Identificar los factores de riesgo de trombosis en pacientes LES y validar la eficacia del APL-S para la predicción de trombosis y el diagnóstico del SAF</p>	<p>Se observaron valores mayores de aPL-S en pacientes con LES con trombosis (<math>p&lt;0,0001</math>) vs controles. La presencia de AP de trombosis, un aPL – S <math>&gt;10</math> (ambos <math>p&lt;0,0001</math>) y el uso de inmunosupresores (<math>p=0,012</math>) fueron factores de riesgo independientes de trombosis. En pacientes con AP de trombosis, el APL – S fue el factor de riesgo más fuerte de trombosis recurrente (<math>p&lt;0,0001</math>, OR=30,34 (IC del 95%: 7,70-118,81)).</p>
<p><b>Hisada et al. 2017</b></p>	<p>Retrospectivo</p>	<p>Pacientes con sospecha de enfermedad autoinmune</p>	<p>N = 953</p>	<p>Investigar el impacto del <b>recuento de plaquetas</b> en la predicción de eventos trombóticos en portadores de AAF así como estratificar el riesgo trombótico combinando el recuento plaquetario y el aPL-S.</p>	<p>Los pacientes portadores de AAF con trombopenia tienen un alto riesgo de desarrollar trombosis.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entre los pacientes con AAF positivos, aquellos con bajo recuento de plaquetas (<math>&lt;150 \times 10^3 \mu\text{L}^{-1}</math>) desarrollaron <math>&gt;</math> trombosis vs aquellas con recuentos normales (HR=2,95; IC del 95%: 1,11 a 7,88).</li> </ul> <p>Los pacientes con AAF se dividieron en dos subgrupos en función del aPL-S:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bajo aPL-S: pacientes con trombopenia desarrollaron <math>&gt;</math> trombosis vs aquellos con recuentos normales (HR=3,44, IC del 95%: 1.05 a 11.2).</li> <li>• Alto aPL-S: desarrollaron trombosis con frecuencia independientemente del recuento de plaquetas.</li> </ul>
<p><b>Hisada et al. 2019</b></p>	<p>Retrospectivo</p>	<p>Pacientes con LES</p>	<p>N = 88</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 38 con criterios de OCF en RMN</li> </ul>	<p>Identificar el impacto de los AAF en el desarrollo de OCF utilizando el aPL-S en pacientes con lupus.</p>	<p>En el análisis univariante: el sexo masculino, la positividad de cualquier AAF, un aPL-S alto (<math>\geq 30</math>) y una dosis alta de CS se identificaron como factores de riesgo para OCF. En el análisis multivariante: valores altos de aPL-S (OR=5,12, IC del 95%: 1,18 a 29,79) y el uso de CS en dosis altas (OR=10,25, IC del 95%: 3,00 a 48,38) se identificaron como variables independientes. En el análisis de Kaplan-Meier: pacientes con aPL-S alto recibieron artroplastia total de cadera con más frecuencia que aquellos sin AAF (<math>p=0,010</math>).</p>

**AAF:** Anticuerpos Antifosfolípido; **APL-S:** Antiphospholipid Score; **CIA:** Inmunoensayos de uimioluminiscencia; **CS:** Corticoesteroides; **ELISA:** Enzyme-Linked Immunosorbent Assay; **HR:** Hazard Ratio; **IC:** Intervalo De Confianza; **LES:** Lupus Eritematoso Sistémico; **MO:** Morbilidad Obstétrica; **N:** tamaño muestral; **OCF:** Osteonecrosis De Cabeza Femoral; **OR:** Odds Ratio; **RMN:** Resonancia Magnética; **SAF:** Síndrome Antifosfolípido

TABLA 8 - BLOQUE 2: GAPSS

AUTOR Y AÑO	TIPO DE ESTUDIO	POBLACIÓN A ESTUDIO	N	OBJETIVO	RESULTADOS
Sciascia et al. 2013	Transversal	Pacientes con LES	211	Desarrollar y validar el GAPSS.	<p>Los pacientes se dividieron aleatoriamente en dos grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>En el grupo 1 (n=106): se observaron valores más altos de GAPSS en pacientes que experimentaron trombosis y / o MO en comparación con aquellos sin eventos clínicos [GAPSS 9,3±4,8 y 5.3±4, p&lt;0.001]. Tomados por separado: <ul style="list-style-type: none"> <li>Los pacientes que experimentaron trombosis mostraron mayor GAPSS en comparación con aquellos sin eventos clínicos [GAPSS 9,6±4,8 frente a 4,9±5; p= 0,027].</li> <li>Los pacientes que experimentaron MO mostraron mayor GAPSS en comparación con aquellos sin eventos clínicos [GAPSS 7.3±5 vs 3.9±5.1; p= 0.024].</li> </ul> </li> <li>En el grupo 2, los resultados fueron similares, con valores estadísticamente más altos de GAPSS en pacientes con antecedentes clínicos de trombosis y / o PL en comparación con aquellos sin eventos [GAPSS 9.5±5.6 vs 3.9±4.1, p&lt;0,001].</li> </ul>
Sciascia et al. 2014	Prospectivo	Pacientes con LES	51	Validar de forma prospectiva e independiente el GAPSS.	<p>Un aumento en el GAPSS durante el seguimiento se asoció con un mayor riesgo de eventos vasculares (RR=12,30 IC 95 % 1,43-106,13], p= 0,004. Un aumento de más de 3 puntos mostró la mejor precisión de riesgo de eventos vasculares (HR=48 [IC 95% 6,90-333,85], (p=0,0001).</p>
Sciascia et al. 2014	Retrospectivo	Pacientes con SAFT	62	Evaluar la relevancia clínica del GAPSS en una cohorte de pacientes con SAFT.	<p>Se observaron valores más altos de GAPSS en pacientes que experimentaron trombosis vs aquellas con MO [11,5±4,6 vs 8,7±3,2), p=0,04]. Pacientes con trombosis y MO mostraron GAPSS más altos vs aquellas con MO únicamente [12,5±4,6 vs a 8,7±3,2), p=0,02]. Pacientes con recurrencias trombóticas mostraron valores GAPSS más altos vs aquellos sin recurrencia [13,7±3,1) vs 9,4±3,9), p =0,02]. El valor de GAPSS ≥11 se asoció con un mayor riesgo de recurrencia [OR=18.27 (95% IC 3.74 - 114.5)]</p>

<p><b>Zuily et al. 2015</b></p>	<p>Cohortes prospectivo</p>	<p>Pacientes con SAF y LES</p>	<p>137</p>	<p>Estudio de validación externa</p>	<p>La media de GAPSS fue &gt; en pacientes que experimentaron un episodio trombótico vs con aquellos sin [10,88±5,06 vs 8,15 ±5,31], respectivamente, <math>p=0,038</math>.                  La edad HR=1,04 (IC del 95%: 1,01-1,08)] y GAPSS por &gt;16 [HR= 6,86 (IC del 95%: 1,90-24,77)] se asociaron significativamente con la trombosis durante el seguimiento.                  En el análisis multivariante: un GAPSS &gt;16 siguió siendo el único predictor significativo de trombosis [HR=6,17 (IC del 95%: 1,70-22,40)].</p>
<p><b>Oku K et al. 2015</b></p>	<p>Retrospectivo</p>	<p>Pacientes con enfermedades autoinmunes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 41 con SAF (17 SAFT).</li> <li>• 88 con LES sin SAF.</li> <li>• 50 AR.</li> <li>• 16 S. Sjogren</li> <li>• 21 esclerosis sistémica.</li> <li>• 10 polimiositis / dermatomiositis.</li> <li>• 56 otras</li> </ul>	<p>282</p>	<p>Validación independiente GAPSS en una cohorte japonesa de pacientes con enfermedades autoinmunes.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se observaron trombosis y/o MO en 43 pacientes: 38 trombosis arteriales, 24 trombosis venosas y 11 MO.</li> <li>• Se observaron valores más altos de GAPSS en pacientes que habían experimentado una o más de las manifestaciones de SAF vs pacientes sin ellas.</li> </ul>
<p><b>Zuo et al. 2015</b></p>	<p>Retrospectivo</p>	<p>Pacientes con SAF</p>	<p>98</p>	<p>Evaluar la relevancia clínica del aGAPSS en una cohorte china.</p>	<p>Los pacientes con SAF primario y secundario mostraron un GAPSS de 8,0±3,4 y 8,7±3,3 respectivamente. No hay diferencia estadística en aGAPSS entre pacientes primarios y secundarios, <math>p= 0.3021</math>.                  Se observaron valores más altos de aGAPSS en pacientes con trombosis 9,4±3,2 en comparación con aquellas con MO 6,7±2,8; <math>p= 0,0001</math>.                  Las pacientes con trombosis y MO mostraron &gt; aGAPSS vs aquellas con MO sola, pero no fue estadísticamente diferente, <math>p= 0,087</math>.                  No hay diferencias en la puntuación aGAPSS entre pacientes con recurrencia trombótica [8,7±3,6 vs aquellos sin recurrencia 9,7±3,0; <math>p= 0,19</math>]</p>

<b>Mosteirín et al. 2017</b>	Retrospectivo	Pacientes con SAF y/o enfermedad autoinmune.	319	Validar de forma independiente el aGAPSS	Se observaron valores basales de aGAPSS más altos en pacientes con trombosis [6,58±3,36] vs aquellos sin trombosis [4,90±4,33]. Este estudio ha demostrado que incluso cuando los anticuerpos aPS / PT no se calculan en el aGAPSS, este score representa una mejora en la evaluación de la predicción del riesgo de trombosis en pacientes con SAF.
<b>Radin et al. 2017</b>	Retrospectivo	Pacientes con SAF	83	Evaluar la utilidad clínica del aGAPSS para la estratificación del riesgo de IAM en SAF.	Se observaron valores más altos de aGAPSS en pacientes con IAM vs los demás [media aGAPSS 11,9 vs. media aGAPSS 9,2 p<0,05]. Se observaron valores de aGAPSS significativamente > en pacientes con SCA vs pacientes con antecedentes de episodios trombóticos arteriales periféricos o cerebrovasculares [media aGAPSS 11,9 vs. media aGAPSS 6,7; p<0,005].
<b>Sciascia et al. 2018</b>	Revisión sistemática	Pacientes con enfermedades autoinmunes	2273	Evaluar la utilidad clínica del GAPSS y aGAPSS para la estratificación de riesgo de manifestaciones clínicas de SAF.	Diferencias estadísticamente significativas del GAPSS y aGAPSS entre los pacientes que experimentaron un evento trombótico arterial y/o venoso [GAPSS 10,6±4,74 y aGAPSS 7,6±3,95] y pacientes con MO [GAPSS 8,79±2,59 y aGAPSS 6,7±2,8]. Los niveles más altos de GAPSS se encontraron en pacientes que experimentaron trombosis arterial [media GAPSS 12,2±5,2] y en pacientes que experimentaron alguna recurrencia de las manifestaciones clínicas de SAF [media GAPSS 13,7±3,1].
<b>Di Minno et al. 2018</b>	Prospectivo	Pacientes con SAF	192	Evaluar la asociación de la ECV con el aGAPSS e identificar FRCV adicionales para diseñar un aGAPSS específico para ECV (aGAPSSCVD).	Se notificó ECV en 52 sujetos (27,1%): 26 episodios de enfermedad arterial coronaria y 26 ictus/enfermedad arterial periférica. <ul style="list-style-type: none"> <li>La prevalencia de ECV aumentó con el aumento de aGAPSS desde 20,5% en la categoría más baja hasta 37,9% en la categoría más alta (p=0,027).</li> <li>El análisis ROC mostró que el aGAPSS detectó el 63,0% de las ECV y se asoció con un OR para ECV de 2,52 (IC del 95%: 1,24-5,10, p=0,010).</li> <li>Al incluir la obesidad, la diabetes y el tabaquismo en la puntuación, se encontró que el aGAPSSCVD detectó el 71,4% de las ECV (72,4% para ECV precoz y 69,0% para ECV después de 50 años) con una OR para ECV de 4,68 (IC 95%: 2,31-9,51, p&lt;0,001).</li> </ul> El aGAPSSCVD, obtenido tras sumar obesidad, tabaquismo y diabetes al aGAPSS estándar, mostró una mayor tasa de detección de ECV precoz en sujetos con SAF.
<b>Van den Hoogen et al. 2018</b>	Retrospectivo	Pacientes con enfermedades autoinmunes	152 <ul style="list-style-type: none"> <li>29 controles</li> <li>29 SAFT</li> <li>40 LES+SAF</li> <li>54 LES</li> </ul>	Investigar la relación entre los niveles de BAFF y el aGAPSS.	Los niveles séricos de BAFF se correlacionaron con puntuaciones más altas de aGAPSS en pacientes con SAFT (r=0.40, p=0.03). así como con niveles más altos de anticuerpos anti-dsDNA (r=0.39, p<0.001) y niveles más bajos de componente C3 del complemento (r=-0.26, p=0.02).

<b>Radin et al. 2018</b>	Retrospectivo	Pacientes con SAFT	89	Investigar si las manifestaciones extracriterio se encuentran > frecuente en sujetos con altos valores de aGAPSS vs en pacientes con manifestaciones criterio de SAF.	Pacientes con manifestaciones extracriterio presentaron una media de aGAPSS significativamente mayor [10,30±3,57 vs 8,16±3,52; $p=0,005$ ]. <ul style="list-style-type: none"> <li>Al considerar a los pacientes con lédido se observaron valores de aGAPSS significativamente más altos en comparación con los pacientes sin manifestaciones extracriterio [10,4±3.9vs. 8,16±3.52; <math>p=0,014</math>].</li> <li>Al considerar a los pacientes con trombocitopenia, se observaron valores de aGAPSS significativamente más altos en comparación con los pacientes sin manifestaciones extracriterio [10,6±3.8; <math>p=0.018</math>].</li> </ul>
<b>De Jesús et al. 2018</b>	Retrospectivo	Mujeres portadoras de AAF	N 550 • 126 SAFO	Comparación de las características clínicas y de laboratorio, así como valores de aGAPSS en mujeres con SAFO con o sin trombosis tras MO inicial.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Una menor edad en el momento del diagnóstico de SAFO, la presencia de FRCV adicionales, trombosis venosas superficiales, valvulopatías cardíacas y una positividad múltiple de AAF aumentaron el riesgo de trombosis después de MO.</li> </ul> <p>Las mujeres con trombosis después de MO tenían un aGAPSS más alto en comparación con las mujeres con SAFO solo (mediana 11,5 [IQR=4-16] vs 9 [IQR=4-13]; <math>p=0,0089</math>).</p>
<b>De la Rosa et al. 2019</b>	Retrospectivo	Pacientes con SAFT	38	Validación aGAPSS en la evaluación del riesgo protrombótico a nivel molecular	Se hallaron correlaciones positivas entre los niveles plasmáticos de factores protrombóticos y los valores de aGAPSS [TF ( $r=0,268$ , $p=0,08$ ), VEGF-A ( $r=0,486$ , $p<0,01$ ), FLT-1 ( $r= 0,286$ ; $p=0,09$ ), MCP-1 ( $r=0,332$ , $p =0.01$ ), PAI-1 ( $r=0.506$ , $p<0.01$ )].
<b>Radin et al. 2019</b>	Transversal	Pacientes con SAF	379	Evaluar si los pacientes con SAF y antecedentes de trombosis recurrente tienen niveles más altos de aGAPSS	Se observó un aGAPSS significativamente mayor en pacientes con trombosis recurrente (arterial o venosa) vs aquellos sin recurrencia (7,8±3,3 vs 6±3,9, $p<0,05$ ). Cuando se analizó en función del lugar de la recidiva, los pacientes con trombosis arterial recurrente, pero no venosa, tenían un aGAPSS más alto (8,1±2,9 vs 6±3,9; $p<0,05$ ).
<b>Ömer Uludağ al. 2020</b>	Retrospectivo	Pacientes con SAF y LES	98	Evaluar la validez del aGAPSS en la predicción de manifestaciones clínicas (tanto criterio como extracriterio) del SAF.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se observaron valores de aGAPSS significativamente más altos en los grupos de TV y TV+MO en comparación con el grupo MO (10,6±3,7 vs 7,4±2,9, <math>p=0,005</math>). Los valores más altos de aGAPSS también se asociaron con trombosis recurrente (11,6±3,7 vs 9,9±3,6, <math>p=0,04</math>).</li> <li>Los pacientes con livedo reticularis (n=11) y nefropatía por SAF (n=9) tuvieron valores de aGAPSS significativamente más altos (12,9±3,4 vs 9,9±3,7, <math>p=0,02</math>; 12,4±2,9 vs 10±3,8, <math>p=0,04</math>, respectivamente).</li> </ul>

<p><b>Nascimento et al. 2020</b></p>	<p>Prospectivo</p>	<p>Pacientes con SAFT</p>	<p>44</p>	<p>Evaluar el papel del anticuerpo anti-β2GPI-DI y el GAPSS en la identificación de pacientes con SAF con mayor riesgo de un nuevo evento.</p>	<p>Se halló una correlación significativa entre el GAPSS y el anticuerpo aβ2GPI-DI.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los pacientes con trombosis recurrentes presentaron mayor GAPSS (mediana 20 [IQR=20]) y fueron aβ2GPI-DI y triples positivos.</li> <li>• Los pacientes no recurrentes tuvieron menor GAPSS (mediana 10,5 [IQR=0-20]) y menor proporción de triple positividad (33%) y aβ2GPI-DI.</li> <li>• El Aβ2GPI-DI se asoció con mayor GAPSS (mediana 19 vs.7, <math>p&lt;0.001</math>) y tuvo una mayor proporción de triples positivos (83% vs 4%, <math>p&lt;0.001</math>) y positividad aPS / PT (94% vs 50%, <math>p=0,002</math>).</li> </ul>
<p><b>Liu et al. 2020</b></p>	<p>Retrospectivo</p>	<p>Pacientes con enfermedades autoinmunes.</p>	<p>522</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 192 SAF</li> <li>• 17 portadoras AAF</li> <li>• 193 enf autoinmunes</li> <li>• 120 control</li> </ul>	<p>Evaluar la utilidad clínica de los anticuerpos IgG anti- β2GPI-D1 para estratificar el riesgo de trombosis y/o MO en una cohorte de pacientes chinas con SAF y su correlación con el GAPSS.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los niveles de anticuerpos anti-β2GPI-D1 fueron significativamente más altos en pacientes con triple positividad de AAF que en aquellos con doble y simple (ambos <math>p&lt;0,001</math>) y se correlacionaron bien con el GAPSS (<math>\rho= 0,60, p&lt;0,001</math>).</li> <li>• Los anticuerpos anti-β2GPI-D1 presentaron una mayor prevalencia y títulos más altos en pacientes con MO tardía (<math>\geq 10</math> semanas) y SAF trombótico en comparación con aquellas con MO temprana (<math>&lt;10</math> semanas). Los títulos de anticuerpos anti-β2GP1-D1 más altos distinguieron eficazmente al SAF de otras enfermedades autoinmunes.</li> </ul>
<p><b>Radin et al. 2020</b></p>	<p>Retrospectivo</p>	<p>Mujeres con AAF y embarazos previos (352 embarazos) tratadas con terapia estándar (SoC).</p>	<p>133</p>	<p>Investigar la respuesta clínica individual al tratamiento estándar en mujeres con AAF tras estratificarlas según su GAPSS en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Riesgo bajo (<math>&lt;6, n=72</math>).</li> <li>• Riesgo medio (6-11, <math>n=66</math>).</li> <li>• Riesgo alto (<math>&gt;12, n=5</math>).</li> </ul>	<p>Al considerar a los pacientes que alguna vez experimentaron MO durante el tratamiento con SoC, todas las pacientes del grupo de alto riesgo experimentaron MO, mientras que los pacientes del grupo medio tuvieron una tasa significativamente más alta de MO en comparación con el grupo de bajo riesgo [29 (43,9%) pacientes Vs 11 (15,3%), respectivamente; <math>p&lt;0,001</math>].</p> <p>Las pacientes del grupo de alto riesgo tuvieron tasas de nacidos vivos significativamente más bajas, en comparación con los otros grupos [11 (40,7%) nacidos vivos frente a 100 (62,1%) y 137 (82,5%)], respectivamente; <math>p&lt;0,05</math>]. Además, los pacientes con un grupo de riesgo medio también tuvieron tasas de nacidos vivos significativamente más bajas, en comparación con el grupo de menor riesgo (<math>p&lt;0,001</math>).</p>

Schreiber et al. 2020	Retrospectivo	Mujeres con LES y AAF con AP de embarazo	143	Validar el GAPSS en una cohorte de mujeres con LES y AAF.	Se hallaron valores de GAPSS significativamente más altos en mujeres con cualquier MO (muerte fetal, desprendimiento de placenta, prematuridad, preeclampsia o CIR) (GAPSS $8,2\pm 3,0$ vs $3,5\pm 3,0$ , $p<0,001$ ). Las pacientes con 3 o más abortos espontáneos tempranos consecutivos (<10 semanas), muerte fetal, un aborto espontáneo <10 semanas de gestación, parto prematuro (<34 semanas), preeclampsia (<34 semanas), muerte fetal e infarto placentario tuvieron un GAPSS significativamente mayor vs aquellas sin complicaciones previas del embarazo. La OR de tener alguna MO con un valor GAPSS $\geq 8$ fue de 20 vs aquellas con un GAPSS $\leq 1$ ( $p<0,001$ ).
-----------------------	---------------	--	-----	---	---

**AAF:** Anticuerpos Antifosfolípido; **AASDB:** Aspirina A Dosis Bajas; **aGAPSS:** Adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score; **Anti-dsDNA:** anticuerpos anti DNA de doble cadena; **APL-S:** Antiphospholipid Score; **AR:** Artritis Reumatoide; **BAFF:** Factor Activador De Células B; **CIR:** Restricción Del Crecimiento Intrauterino **DE:** Desviación estándar; **ECV:** Enfermedad Cardiovascular; **EUREKA:** Successful Pregnancy In Apl Positive Women, A Risk Stratification Algorithm; **FRCV:** Factores De Riesgo Cardiovascular; **FT:** Factor Tisular; **GAPSS:** Global Antiphospholipid Syndrome Score; **HBPM:** Heparina De Bajo Peso Molecular; **HCQ:** Hidroxicloroquina; **HR:** Hazard Ratio; **IAM:** Infarto Agudo De Miocardio; **IC:** Intervalo De Confianza; **LES:** Lupus Eritematoso Sistémico; **MCP-1:** Monocyte Chemoattractant Protein-1; **MO:** Morbilidad Obstétrica; **N:** tamaño muestral; **OR:** Odds Ratio; **PAI-1:** Plasminogen Activator Inhibitor-; **PG:** Pérdida Gestacional; **RR:** Riesgo Relativo; **SAF:** Síndrome Antifosfolípido; **SAFO:** Síndrome Antifosfolípido Obstétrico; **SAFT:** Síndrome Antifosfolípido Trombótico; **SCA:** síndrome coronario agudo; **Soc:** Standard Of Care; **TV:** Trombosis Venosa; **VEGF-A:** Vascular Endothelial Growth Factor.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Semin *Arthritis Rheum.* 2018 Aug;48(1):117-120. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.12.006. Extracriteria manifestations of antiphospholipid syndrome: Risk assessment and management. Radin M, Ugolini-Lopes MR, Sciascia S, Andrade D.
3. Cáliz R, Díaz del Campo Fontecha P, Galindo Izquierdo M, López Longo FJ, Martínez Zamora MÁ, Santamaría Ortiz A, et al. Recommendations of the Spanish Rheumatology Society for Primary Antiphospholipid Syndrome. Part I: Diagnosis, Evaluation and Treatment. *Reumatol Clin.* 2019;16(1):1-68.
4. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019; 0:1-9.
5. Camarena Cabrera DMA, Rodriguez-Jaimes C, Acevedo-Gallegos S, Gallardo-Gaona JM, Velazquez-Torres B, Ramírez-Calvo JA. Controversias del síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos en obstetricia. Vol. 13, *Reumatol Clin.* 2017; p. 30-6.
6. Otomo K, Atsumi T, Amengual O, Fujieda Y, Kato M, Oku K, Horita T, Yasuda S, Koike T. Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis Rheum.* 2012 Feb;64(2):504-12.
7. Oku K, Amengual O, Atsumi T. Antiphospholipid scoring: Significance in diagnosis and prognosis. In: *Lupus.* 2014.
8. Sciascia S, Bertolaccini ML, Roccatello D, A Khamashta M. Independent validation of the antiphospholipid score (APL-S) for the diagnosis of antiphospholipid syndrome (APS). *Arthritis Rheum.* 2012;
9. Chen J, Sun S, Yan Q, Bao C, Fu Q. Elevated partial antiphospholipid score is a strong risk factor for thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus: a validation study. *Clin Rheumatol.* 2016 Feb;35(2):333-40.
10. Mondejar-Garcia R, Gonzalez-Rodriguez C, Toyos-Saenz De Miera FJ, Melguizo-Madrid E, Mahler M, Romero Losquío I, et al. Role of antiphospholipid score and anti-beta2-glycoprotein I domain I autoantibodies in the antiphospholipid syndrome diagnosis. *Clin Chem.* 2013.

11. Hisada R, Kato M, Sugawara E, Fujieda Y, Oku K, Bohgaki T, et al. Thrombotic risk stratification by platelet count in patients with antiphospholipid antibodies: a longitudinal study. *J Thromb Haemost.* 2017
12. Hisada R, Kato M, Ohnishi N, Sugawara E, Fujieda Y, Oku K, et al. Antiphospholipid score is a novel risk factor for idiopathic osteonecrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol (United Kingdom).* 2019.
13. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. GAPSS: The global anti-phospholipid syndrome score. *Rheumatol (United Kingdom).* 2013.
14. Sciascia S, Bertolaccini ML, Roccatello D, Khamashta MA. Independent validation of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2013.
15. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. The global anti-phospholipid syndrome score in primary APS. *Rheumatol (United Kingdom).* 2014.
16. Zuily S, de Laat B, Mohamed S, Kelchtermans H, Shums Z, Albesa R, et al. Validity of the global anti-phospholipid syndrome score to predict thrombosis: A prospective multicentre cohort study. *Rheumatol (United Kingdom).* 2015.
17. Oku K, Amengual O, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Atsumi T. An independent validation of the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score in a Japanese cohort of patients with autoimmune diseases. *Lupus.* 2015.
18. Mosteirín N, Sáez L, Salvador C, Calvo J.M. Velilla M. Independent validation of the adjusted GAPSS: Role of thrombotic risk assessment in the real-life setting. *Lupus.* 2017.
19. Sciascia S, Radin M, Sanna G, Cecchi I, Roccatello D, Bertolaccini ML. Clinical utility of the global anti-phospholipid syndrome score for risk stratification: a pooled analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Apr 1;57(4):661-665.
20. Radin M, Schreiber K, Costanzo P, Cecchi I, Roccatello D, Baldovino S, et al. The adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score (aGAPSS) for risk stratification in young APS patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2017.
21. Di Minno MND, Scalera A, Tufano A, Ambrosino P, Bettiol A, Silvestri E, et al. The association of adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score (aGAPSS) with cardiovascular disease in subjects with antiphospholipid antibodies. *Atherosclerosis.* 2018.

22. Radin M, Ugolini-Lopes MR, Sciascia S, Andrade D. Extra-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome: Risk assessment and management. *Semin Arthritis Rheum.* 2018 Aug;48(1):117-120.
23. Uludağ Ö, Bektaş M, Çene E, Sezer M, Şahinkaya Y, Gül A, et al. Validation of the adjusted global antiphospholipid syndrome score in a single centre cohort of APS patients from Turkey. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;
24. Nascimento IS, Radin M, Gândara APR, Sciascia S, de Andrade DCO. Global antiphospholipid syndrome score and anti-β<sub>2</sub>-glycoprotein I domain I for thrombotic risk stratification in antiphospholipid syndrome: A four-year prospective study. *Lupus.* 2020;
25. Liu T, Gu J, Wan L, Hu Q, Teng J, Liu H, et al. Anti-β<sub>2</sub>GPI domain 1 antibodies stratify high risk of thrombosis and late pregnancy morbidity in a large cohort of Chinese patients with antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2020;
26. Van den Hoogen LL, Palla G, Bekker CPJ, Fritsch-Stork RDE, Radstake TRDJ, van Roon JAG. Increased B-cell activating factor (BAFF)/B-lymphocyte stimulator (BLyS) in primary antiphospholipid syndrome is associated with higher adjusted global antiphospholipid syndrome scores. *RMD Open.* 2018;
27. Arias De La Rosa I, Radin M, Cecchi I, Rubini E, Pérez-Sánchez C, Aguirre MÁ, et al. Translational validation of the Global Antiphospholipid Syndrome Score in patients with thrombotic APS. *Rheumatology (United Kingdom).* 2019.
28. De Jesús GR, Sciascia S, Andrade D, Barbhaiya M, Tektonidou M, Banzato A, et al. Factors associated with first thrombosis in patients presenting with obstetric antiphospholipid syndrome (APS) in the APS Alliance for Clinical Trials and International Networking Clinical Database and Repository: a retrospective study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2019;
29. Radin M, Cecchi I, Schreiber K, Rubini E, Roccatello D, Cuadrado MJ, et al. Pregnancy success rate and response to heparins and/or aspirin differ in women with antiphospholipid antibodies according to their Global Antiphospholipid Syndrome Score. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;
30. Schreiber K, Radin M, Cecchi I, Rubini E, Roccatello D, Jacobsen S, et al. The global antiphospholipid syndrome score in women with systemic lupus erythematosus and adverse pregnancy outcomes. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;
31. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: Understanding the antibodies. *Nature Reviews Rheumatology.* 2011.
32. Meroni PL, Borghi MO, Grossi C, Chighizola CB, Durigutto P, Tedesco F. Obstetric and vascular antiphospholipid syndrome: Same antibodies but different diseases? *Nature Reviews Rheumatology.* 2018.

33. Pregolato F, Gerosa M, Raimondo MG, Comerio C, Bartoli F, Lonati PA, et al. EUREKA algorithm predicts obstetric risk and response to treatment in women with different subsets of anti-phospholipid antibodies. *Rheumatology*. 2020;
34. Oku K, Amengual O, Yasuda S, Atsumi T. How to Identify High-Risk APS Patients: Clinical Utility and Predictive Values of Validated Scores. *Current Rheumatology Reports*. 2017.
35. Zigon P, Podovsovnik A, Ambrozic A et al. Thrombotic risk factors and global antiphospholipid syndrome score (GAPSS) as determined in 585 Slovenian patients with systemic autoimmune diseases. In: 15th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, *Lupus* 2016;25:101.4.
36. Zuo Y, Li C, Karp DRLZ. Clinical and epidemiological correlates of the adjusted global anti-phospholipid syndrome score in a large cohort of Chinese APS patients. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:5-6.
37. Fernandez Mosteirín N, Saez Comet L, Salvador Osuna C, Calvo Villas JM, Velilla Marco J. Independent validation of the adjusted GAPSS. Role of thrombotic risk assessment in the real-life setting. *Lupus* 2017;26:132832.
38. Radin M, Schreiber K, Costanzo P et al. The adjusted global antiphospholipid syndrome score (aGAPSS) for risk stratification in young APS patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2017.
39. Swets JA, Pickett RM. Evaluation of diagnostic systems: methods from signal detection theory. Nueva York: Academic Press; 1982.
40. Branch DW, Silver RM, Porter TF. Obstetric antiphospholipid syndrome: Current uncertainties should guide our way. *Lupus*. 2010;19(4):446–52.
41. Esteve-Valverde, E., Ferrer-Oliveras, R., & Alijotas-Reig, J. (2016). *Síndrome antifosfolipídico obstétrico*. *Revista Clínica Española*, 216(3), 135–145.
42. Out HJ, Kooijman CD, Bruinse HW, Derksen RH. Histopathological findings in placentae from patients with intra-uterine fetal death and anti-phospholipid antibodies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1991; 41(3): p. 179-86.
43. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res*. 2004;114(5- 6):409–14.
44. Meroni PL, Tedesco F, Locati M, Vecchi A, Di Simone N, Acaia B, et al. Antiphospholipid antibody mediated fetal loss: still an open question from a pathogenic point of view. *Lupus*. 2010 Apr; 19(4): p. 453-6.