FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Valoración del aGAPSS score en el riesgo de trombosis retiniana asociada al síndrome antifosfolípido.

aGAPSS score assessment to evaluate the risk of retinal vein occlusion related to antiphospholipid syndrome.

Autor/a: Miguel Icardo Colvée

Director/es: José Luis Hernández Hernández

Víctor Manuel Martínez Taboada

Santander, 30 de mayo 2022

ÍNDICE

RESUMEN / ABSTRACT……

INTRODUCCIÓN……..

1. OBSTRUCCIÓN VENOSA RETINIANA……
- 1.1. CONCEPTOS GENERALES. FACTORES DE RIESGO Y EPIDEMIOLOGÍA……..
- 1.2. PATOGENIA. ……
- 1.3. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO……....
- 1.4. TRATAMEINTO. ……...

2. SÍNDROME ANTISFOSFOLÍPIDO……
- 2.1. CONCEPTOS GENERALES Y ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO……
- 2.2. PATOGENIA……....
- 2.3. CLÍNICA……..
- 2.4. DIAGNÓSTICO. PRUEBAS DE LABORATORIO…….....
- 2.5. PATRONES EVOLUTIVOS DE LOS TÍTULOS DE ANTICUERPOS……
- 2.6. TRATAMIENTO……

3. ESCALA DE ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO. ÍNDICE aGAPSS.....

HIPÓTESIS…….....

OBJETIVOS…….....

PACIENTES Y MÉTODOS……....

1. **COHORTE DE OVR.....**
2. **FUENTE DE OBTENCIÓN DE DATOS.....**
3. **PARÁMETROS DE LABORATORIO.....**
4. **ESTUDIO ECOGRÁFICO.....**
5. **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....**

RESULTADOS…….

1. **DATOS GENERALES…….**

2. TROMBOFILIA Y PERFIL aPL ……
3. ANÁLISIS MULTIVARIABLE.....

DISCUSIÓN.....

CONCLUSIÓN.....

BIBLIOGRAFÍA……

AGRADECIMIENTOS.....

RESUMEN/ABSTRACT

INTRODUCCIÓN: Los *scores* de riesgo asociados al síndrome antifosfolípido (SAF), principalmente el GAPSS y el aGAPSS, han resultado válidos en la estratificación del riesgo de trombosis y también en su recurrencia, pero no se ha estudiado su papel específico en la obstrucción venosa retiniana (OVR).

OBJETIVOS: Evaluar en una cohorte prospectiva de pacientes con OVR la relación entre la OVR y los valores del aGAPSS y la posible asociación entre la recurrencia de la OVR y la puntuación del aGAPSS. Esta cohorte se ha comparado con un grupo control sin OVR de similar edad y género.

PACIENTES Y MÉTODOS: Estudio de una cohorte prospectiva de pacientes con OVR (n=472) (13 años de seguimiento, 2008-2021) en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Se analizaron variables demográficas, clínicas y de laboratorio y se calculó el aGAPSS y su relación con las recidivas de OVR mediante regresión logística multivariable.

RESULTADOS: Valores altos del aGAPSS se asocian con la presencia de OVR. Además, se ha visto cómo aGAPSS mayores de 6 se asocian con el desarrollo de recidivas de OVR (OR = 5,5, p = 0,023).

CONCLUSIÓN: Los pacientes con OVR y aGAPSS mayor de 6 presentan un riesgo cercano a 6 veces mayor de recidiva de su trombosis retiniana. Esto podría implicar una mayor intensificación del control de los FRCV y un seguimiento clínico más estrecho de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: “obstrucción venosa retiniana”, “síndrome antifosfolípido”, “antiphospholipid score”, “global antiphospholipid syndrome score”, “adjusted global antiphospholipid syndrome score”.

INTRODUCTION: Risk scores related to antiphospholipid syndrome (APS), particularly GAPSS and aGAPSS, have become valid in the thrombosis risk stratification and its recurrence, but they have not been validated in relation with retinal vein occlusion (RVO).

OBJECTIVES: Assess relationship between RVO and aGAPSS values in a RVO prospective cohort and the association between RVO recurrence and aGAPSS values. This cohort has been compared with a similar age and gender-control group without RVO.

PATIENTS AND METHODS: Study of a RVO prospective cohort (n=472) (13 years of follow-up, 2008-2021) in the Hospital Universitario Marqués de Valdecilla Intern Service. Demographic, clinical and lab parameters were analyzed and aGAPSS was calculated and its relationship with RVO recurrences through multivariable logistic regression.

RESULTS: High aGAPSS values are related to RVO. Moreover, aGAPSS values higher than 6 are associated with RVO recurrences (OR = 5,5, p = 0,023).

CONCLUSION: Patients with both RVO and aGAPSS higher than 6 had nearly six times higher retinal thrombosis recurrence risk. This could imply a more intensified cardiovascular risks control and a tighter clinical follow-up.

KEY WORDS: “retinal vein occlusion”, “antiphospholipid syndrome”, “antiphospholipid score”, “global antiphospholipid syndrome score”, “adjusted global antiphospholipid syndrome score”.

INTRODUCCIÓN

1. OBSTRUCCIÓN VENOSA RETINIANA (OVR).

1.1. CONCEPTOS GENERALES. FACTORES DE RIESGO Y EPIDEMIOLOGÍA.

La trombosis venosa retiniana u obstrucción venosa retiniana (OVR) es una patología vascular oftálmica que consiste en la obstrucción de la vena central de la retina o de una de sus ramas (temporal y nasal), de lo cual dependerá su repercusión. Este evento se puede deber tanto a las trombofilias, adquiridas o congénitas, como al proceso de arterioesclerosis, siendo este último la causa más frecuente. Se trata de la enfermedad vascular retiniana más frecuente tras la retinopatía diabética [1].

Los factores de riesgo de la OVR por arterioesclerosis incluyen los típicos factores de riesgo cardiovascular (FRCV): Diabetes Mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA), hipercolesterolemia, tabaquismo, sedentarismo y obesidad. Las enfermedades locales del globo ocular como el glaucoma también predisponen para el desarrollo de una OVR [1].

En relación con la OVR asociada a trombofilias adquiridas, debemos destacar el síndrome antifosfolípido (SAF), en el cual vamos a focalizar nuestro estudio, así como en la utilidad del score utilizado en esta patología (*adjusted global antiphospholipid syndrome score* -aGAPSS-) para estratificar el riesgo de desarrollar una OVR asociada a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL) en sangre, algo inédito hasta el momento. En este mismo apartado cabe mencionar la importancia también de otras enfermedades autoinmunes, las vasculitis o la toma de anticonceptivos orales (ACO) [2].

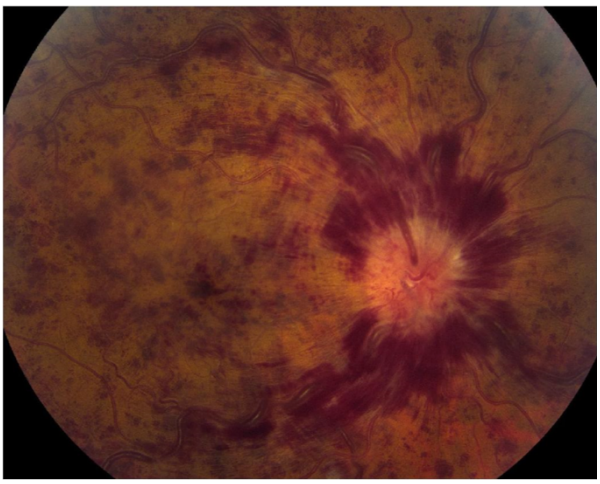
La OVR también se puede asociar a las trombofilias congénitas, dentro de las cuales se encuentran las producidas por mutaciones que generan un déficit de función (deficiencia de antitrombina III, proteína C y proteína S) y las producidas por mutaciones que provocan una ganancia de función (mutaciones del gen de la protrombina y factor V Leiden) [2].

El pico de incidencia de la OVR se encuentra en la década de los 60 años, siendo la arterioesclerosis más frecuente en edades tardías, mientras que las trombofilias, algunas de ellas hereditarias, tienden a aparecer en edades más tempranas [2].

1.2. PATOGENIA.

A nivel fisiopatológico, la trombosis retiniana va a suponer un aumento de la presión retrógrada respecto a la obstrucción con la consiguiente dilatación y rotura capilar, generando así un daño isquémico en la zona dependiente de la vena ocluida [2].

***FIGURA 1**: Imagen de fondo de ojo derecho. Hemorragia intrarretiniana "en llama" y edema de papila en contexto de OVR central [1].*



1.3. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO.

Clínicamente, sospecharemos una OVR en aquel paciente que presente los factores de riesgo previamente citados con una clínica de disminución de la agudeza visual (AV) brusca, aguda y no dolorosa. Esta pérdida de AV puede aparecer como una ceguera monocular, pero también como déficits campimétricos o visión borrosa. Dentro de la obstrucción de la vena central, debemos diferenciar si se trata de una obstrucción isquémica u edematosa, siendo la pérdida de AV, la neovascularización y los hallazgos en el fondo de ojo más floridos en el primer caso, aunque la forma más frecuente es la segunda [2].

Como posibles complicaciones a medio y largo plazo se encuentran posibles déficits permanentes de la AV, edema macular crónico o alteraciones consecuencia de la neovascularización secundaria a la isquemia, como son la hemorragia vítrea o el glaucoma. Por ello, el paciente deberá seguir un control periódico de las mismas [2].

El diagnóstico de confirmación deberá ser realizado por un oftalmólogo a través de una prueba de imagen (angiografía fluoresceínica). En dicha prueba observaremos unas venas dilatadas, tortuosas y acompañadas de una hemorragia retiniana dispersa. Estos hallazgos se resolverán espontáneamente [2].

El diagnostico diferencial de la OVR incluye entidades como la DM, el síndrome de isquemia ocular por enfermedad oclusiva carotídea o la retinopatía hipertensiva aguda [2].

1.4. TRATAMIENTO.

El tratamiento de la OVR tiene tres vertientes. Por un lado, el abordaje de los factores de riesgo que han desencadenado el evento. Por otro lado, el tratamiento de los efectos secundarios a la trombosis. En este caso, la opción terapéutica de elección es la fotocoagulación láser en caso de neovascularización. También podemos recurrir al uso de corticoides intraoculares para reducir el edema macular, que no suele ser sensible a la fotocoagulación [2]. Una excelente alternativa a los tratamientos ya mencionados es el uso de antagonistas del factor de crecimiento vascular (VEGF). Destacan el Ranibizumab, el Bevacizumab y el Aflibercept [3].

Finalmente, se pautará un tratamiento con ácido acetil salicílico (AAS) en los pacientes con FRCV, mientras que en los pacientes donde sea la trombofilia la causante del evento, estará indicado el tratamiento inicial con heparina de bajo peso molecular, seguido de anticoagulantes orales (ACO) de forma mantenida [1].

Una posible futura línea en el tratamiento de la OVR se basa en el papel de la homocisteína en la agregación plaquetaria. Aumentos de este aminoácido pueden producir una estimulación excesiva de la coagulación primaria. Así, fármacos que disminuyan la homocisteína, como el ácido fólico o la vitamina B12 podrían ser de interés en el tratamiento de esta entidad [1] [4].

2. SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO.

2.1. CONCEPTOS GENERALES Y ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO.

El SAF es una enfermedad autoinmune caracterizada por episodios de trombosis y/o morbilidad obstétrica asociada a la presencia de aPL en sangre, a la cual se suman, en menor medida, la interacción de factores hormonales y genéticos. Se trata de la trombofilia adquirida más frecuente. Como la mayoría de las enfermedades autoinmunes, el SAF puede aparecer de forma concomitante a otras. Típicamente se asocia al lupus eritematoso sistémico (LES), lo cual empeorará el pronóstico de ambas entidades. En ese caso se denomina SAF secundario, mientras que, si aparece de forma aislada, recibe el nombre de SAF primario [5].

Estos autoanticuerpos dirigidos contra los fosfolípidos van a generar un estado protrombótico continuo, así como una situación proinflamatoria que favorecerá, no solo la formación de trombos, sino también las manifestaciones obstétricas.

Los aPL se desglosan en anticuerpos anticardiolipina (ACL) y anti-β2 glicoproteína I (aβ2GPI), a su vez divididos en IgG e IgM. Incluimos, además, el anticoagulante lúpico (AL), también inductor de este estado trombofílico. La cardiolipina es un lípido presente principalmente en la membrana mitocondrial interna, mientras que la β2 glicoproteína I no es un fosfolípido propiamente, sino que, presentando una gran afinidad por estos, sale desde el interior de la célula cuando esta se daña y se une a ellos, permitiendo la interacción de los anticuerpos específicamente dirigidos [5].

En cuanto a la presencia de estos anticuerpos en la población general, hasta un 10% presentará positividad para los mismos sin tener criterios de SAF. Están presentes en hasta el 25% de las mujeres con abortos recurrentes y en hasta el 30% de los pacientes que han sufrido un ictus o cardiopatía isquémica [5].

2.2. PATOGENIA.

El mecanismo fisiopatológico del SAF comienza con la interacción de los aPL con los fosfolípidos de las plaquetas, lo cual va a inducir la síntesis de tromboxano A2 y la activación de la agregación plaquetaria.

Por otra parte, las células endoteliales dañadas van a exteriorizar la β2 glicoproteína I y va a unirse con los fosfolípidos de esta célula, permitiendo la acción de los anticuerpos contra esta molécula. Todo ello conduce a una sobreexpresión del factor tisular en las células endoteliales y la consiguiente activación de la coagulación. Sumado a este efecto, se produce un descenso de la proteína C, S y de la trombomodulina, encargadas de inhibir los factores V y VIII activados y, por tanto, encargadas de inhibir la formación del coágulo [5].

Sin embargo, la clínica obstétrica no va a estar tan relacionados con este estado protrombótico, sino con el estado inflamatorio producido por el aumento de las moléculas de adhesión y de las citoquinas (IL-1β, IL-6) y con ello de las células inflamatorias. Así, se genera la liberación de productos de degradación del sistema del complemento, como C3a y C5a, produciéndose una alteración en el crecimiento de las células del trofoblasto [6]. Además, derivado de la presencia de sustancias antiangiogénicas, las arterias espirales, de cuyo flujo dependen el endometrio y la placenta, no se desarrollarán correctamente, comprometiendo el aporte sanguíneo al feto. Dadas estas diferencias, se valora incluso que la patología obstétrica asociada al SAF (SAFO) sea una entidad independiente de aquella relacionada con la trombosis [5].

La hipótesis que pretende explicar el desarrollo del SAF es la llamada “teoría de los dos impactos” o *second hit.* Esta idea se basa en que, en un primer momento (primer impacto), tenemos los anticuerpos presentes en el organismo sin producir clínica. Este perfil de anticuerpos puede ser de alto riesgo (positividad del AL, la doble o triple positividad -AL + ACL + anti β2 glicoproteína I- o la positividad persistente de aPL a titulo medio-alto) o de bajo riesgo (positividad intermitente de aPL a titulo medio-bajo).

A continuación, aparecerá otro factor (segundo impacto) que desencadenará los síntomas correspondientes. Dentro de estos segundos impactos nos encontramos con FRCV clásicos (tabaco, HTA, dislipemia), enfermedades autoinmunes asociadas (LES) u otras manifestaciones relacionadas con el SAF, como la trombopenia. Como es evidente, una situación transitoria predisponente a la trombosis (contracepción hormonal, inmovilización, neoplasias…) o trombofilias congénitas pueden actuar también como segundo impacto.

2.3. CLÍNICA.

Las manifestaciones trombóticas del SAF incluyen tanto las trombosis de pequeños vasos (lívedo reticularis, microinfartos, microangiopatía trombótica, coagulación intravascular diseminada -CID-, retinitis…) como la que afecta a vasos de mayor calibre (angina, infarto agudo de miocardio, trombosis venosa profunda -TVP-, tromboembolismo pulmonar -TEP-, trombosis de arteria o vena central de la retina, accidente cerebrovascular agudo -ACVA-…). Se puede producir clínica en cualquier parte del organismo derivada de la obstrucción de arterias o venas en esa localización.

Los problemas obstétricos se manifiestan como pérdidas fetales de repetición, retraso en el crecimiento intrauterino, preeclampsia, eclampsia y síndrome de HELLP (hemólisis, elevación de transaminasas y trombopenia). La trombopenia aparecerá como dato independiente en el SAF, no necesariamente asociada a otros cuadros.

Cabe mencionar una forma especialmente agresiva, aunque poco frecuente del SAF, el denominado SAF catastrófico. Se caracteriza por múltiples trombosis en un corto periodo de tiempo, conllevando consigo una alta mortalidad [7].

2.4. DIAGNÓSTICO. PRUEBAS DE LABORATORIO.

El diagnóstico del SAF parte de una sospecha clínica, siendo el caso paradigmático una mujer en edad fértil, con historia de trombosis recurrentes o de localización atípica que ha sido atribuida a otros procesos y que, además, ha tenido abortos precoces de repetición u otras alteraciones del embarazo.

Sin embargo, muchas veces la primera aproximación a este diagnóstico es de forma casual, apareciendo como primera anomalía un alargamiento en el tiempo parcial de la tromboplastina activada (TTPa). Esta prueba mide el tiempo que tarda la sangre en formar el coágulo de fibrina en presencia de fosfolípidos, es decir, evalúa la coagulación secundaria [8].

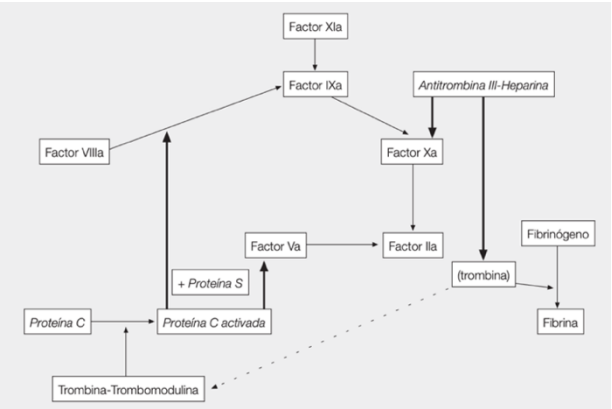
Cabe destacar que, aunque el AL predispone a la trombosis y, como hemos dicho anteriormente incluso confiere un perfil de alto riesgo a los pacientes con SAF, al realizar la prueba del TTPa, esta molécula va a generar un retraso en la coagulación, de ahí el nombre de anticoagulante (se denomina lúpico porque inicialmente se determinó en pacientes con LES) [9]. Lo más típico de este alargamiento del TTPa por presencia de AL es que no se va a corregir al añadir plasma normal. Esto pone de manifiesto que no existe un déficit de algún factor de la coagulación que se corrija al añadir plasma sano, sino que hay algo en la sangre que evita la correcta formación del coágulo de fibrina.

El paso fundamental para que la coagulación se lleve a cabo es la conversión de protrombina (PT) o factor II en trombina (T) catalizada por el factor X activado en presencia de calcio y de fosfolípidos. A continuación, la T permite el paso de fibrinógeno a fibrina (**Figura 2**). Se entiende perfectamente entonces cómo la unión del AL a los fosfolípidos va a evitar la transformación a trombina, evitándose consecuentemente la formación del coágulo.

Una vez establecida la sospecha, es posible establecer la presencia del AL con la corrección del TTPa al añadir, en lugar de plasma sano, un exceso de antifosfolípidos, generando una saturación del anticoagulante y permitiendo la conversión a trombina. Sin embargo, el proceder habitual es pedir la determinación del AL al laboratorio, la cual se realiza de forma específica [10].

Para completar el estudio serológico pediremos la determinación de ACL y anti β2 glicoproteína I, cuya determinación se realiza a través de un test ELISA [11] [12].

***FIGURA 2**: Cascada de la coagulación secundaria [13]*



Para confirmar el diagnóstico de SAF recurrimos a los criterios recogidos en la **Tabla 1.**

***TABLA 1**: Criterios de la **clasificación de Sidney** necesarios para el diagnóstico del SAF [7].*

SAF confirmado cuando se presenten al menos un criterio de cada grupo (analítico y clínico) de los siguientes:
o Criterios analíticos: cada determinación debe **repetirse a las 12 semanas para confirmarse:** **1) Anticoagulante lúpico (AL) determinado de acuerdo con las recomendaciones de la International Society of Thrombosis and Hemostasis.** **2) Anticuerpos anticardiolipina (ACL) tipo IgG y/o IgM medidos por ELISA a títulos medios o elevados (> 40 GPL o MPL o > percentil 99).** **3) Anticuerpos anti β2 glicoproteína I (aβ2GPI) tipo IgG y/o IgM medidos por ELISA a títulos medios o elevados (>percentil 99).**
o Criterios clínicos: **1) Trombosis vascular: uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o de pequeño vaso en cualquier órgano o tejido del organismo, confirmado por pruebas de imagen apropiadas y/o análisis histopatológicos (debiendo estar presente la trombosis sin evidencia de inflamación de pequeño vaso).** **2) Morbilidad durante el embarazo:** **a) Una o más muertes de un feto morfológicamente normal de al menos 10 semanas de gestación, con morfología del feto normal documentada mediante ecografía o examen directo del feto.** **b) Uno o más partos prematuros de un neonato morfológicamente normal antes de la semana 34 de gestación debido a 1. Eclampsia o preeclampsia grave; o 2. Características reconocibles de insuficiencia placentaria.** **c) Tres o más abortos espontáneos consecutivos antes de la semana 10 de gestación, habiendo descartado anomalías anatómicas y hormonales de la madre y anomalías tanto maternas como paternas.**

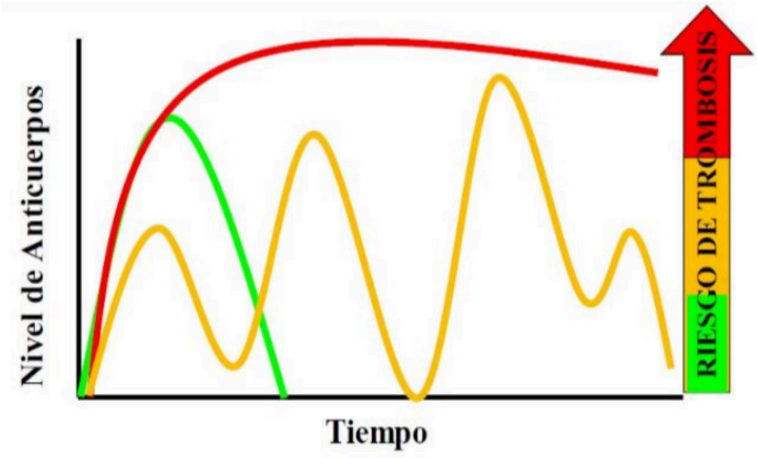
2.5. PATRONES EVOLUTIVOS DE LOS TÍTULOS DE ANTICUERPOS.

Es de especial relevancia la evolución del título de los aPL en la sangre. Debemos atender a tres patrones diferentes. El primero (línea verde en **Figura 3**) se caracteriza por una elevación transitoria de los mismos en situaciones concretas, tales como una infección o una cirugía. Una vez desaparece el evento desencadenante, los anticuerpos se negativizan de forma permanente. Se trata, por tanto, del patrón con menor riesgo. Es, además, el responsable de que se exija una segunda determinación confirmatoria del título.

El segundo patrón (línea naranja en **Figura 3**) es el más frecuente y consiste en momentos transitorios de positivización de los anticuerpos seguidos de negativización. Constituye, por tanto, un patrón de mayor riesgo que el anterior pero también mucho más problemático de cara a la determinación. Según en qué momento realicemos la medida, podemos encontrarnos unos títulos positivos o negativos, pudiendo coincidir con el mismo resultado en la segunda determinación u otro totalmente distinto. Así, podremos llegar a confirmar un SAF con dos determinaciones positivas o coincidir justo en el momento de dos negativizaciones, de forma que descartaríamos el diagnóstico con unos títulos positivos gran parte del tiempo.

El último patrón (línea roja), presente en el 25% de los pacientes con SAF, es el de mayor riesgo ya que se caracteriza por una elevación persistente de los anticuerpos.

***FIGURA 3**: **Patrones del título de los anticuerpos aPL** en sangre y su relación con el de riesgo de trombosis.*



Dentro del perfil de anticuerpos, confiere un mayor riesgo un mayor título, la presencia de IgG respecto a la de IgM, presencia del AL o de anti $\beta 2$ glicoproteína I o el mayor número de anticuerpos positivos (triple positivo como perfil de alto riesgo).

2.6. TRATAMIENTO.

En las **Tablas 2 y 3** se recogen las recomendaciones del tratamiento del SAF, distinguiendo entre profilaxis primaria y profilaxis secundaria.

El tratamiento del SAF obstétrico (SAFO) no es objeto de este trabajo y puede consultarse en la bibliografía referida a continuación [14].

***TABLA 2**: **Tromboprofilaxis primaria en SAF primario** según las recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología (SER) [7].*

Tromboprofilaxis primaria
Portadores de aPL, sin clínica asociada a SAF: profilaxis con **HBPM en situaciones de alto riesgo trombótico** (inmovilización prolongada, cirugía reciente, puerperio, estimulación ovárica, etc.).
Perfil de riesgo bajo: profilaxis con **AAS a dosis bajas** cuando hay factores de riesgo cardiovascular asociados. Se debe realizar también un abordaje de dichos factores.
Portadores de aPL y trombocitopenia: **AAS a dosis bajas**.
Perfil de riesgo medio / alto: • **AAS a dosis bajas** de forma indefinida. • **HBPM** en situaciones de alto riesgo trombótico.
Portadores de aPL, sin clínica asociada a SAF y con deseo concepcional: profilaxis con **AAS a dosis bajas** de acuerdo al perfil de riesgo.

***TABLA 3**: **Tromboprofilaxis secundaria en SAF primario** según las recomendaciones de la SER [7].*

Tromboprofilaxis secundaria
Portadores de aPL y primer episodio de trombosis venosa: • **Heparina no fraccionada (HNF) o HBPM** y posteriormente **antagonistas de la vitamina K.** • **Se recomienda anticoagulación a rango terapéutico para un INR 2-3.** • **Tratamiento de manera indefinida.**
SAF y eventos trombóticos arteriales: **anticoagulación estándar (INR 2-3).**
SAF trombótico refractario al tratamiento convencional: • Añadir **AAS a dosis antiagregantes, hidroxicloroquina (HCQ) o estatinas.** • Control estricto de los factores de riesgo cardiovascular y evitar situaciones predisponentes a nuevos eventos trombóticos.
Contraindicación a anticoagulantes orales: **HBPM.**
Recurrencias trombóticas arteriales con anticoagulación estándar: asociar **antiagregación o aumentar la dosis de anticoagulación (INR 3-4).**
Anticoagulantes de acción directa: si alergia a dicumarínicos y/o dificultad para mantener el INR en rango terapéutico, únicamente en caso de trombosis venosa y perfil de bajo riesgo trombótico (ausencia de triple positividad).

3. ESCALA DE ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO. ÍNDICE aGAPSS (*adjusted global antiphospholipid syndrome score).*

Como ya hemos expuesto, el SAF y en concreto la presencia de aPL en sangre suponen un riesgo aumentado de experimentar episodios de trombosis y

complicaciones obstétricas incluso a pesar de un tratamiento adecuado. Es por ello que resulta necesario intentar predecir en estos pacientes el riesgo de sufrir un evento por primera vez o el riesgo de recurrencia si ya lo han experimentado.

En este sentido, Otomo et al [15] llevaron a cabo el primer estudio en el que se definió el aPL-S (antiphospholipid score) como herramienta diagnóstica y predictora del riesgo de trombosis en SAF. Se seleccionaron dos grupos independientes de pacientes afectos de enfermedades autoinmunes, donde en uno de ellos (n=233) se determinó el perfil de algunos auto-anticuerpos (IgG/IgM ACL, IgG/IgM antiβ2GPI, IgG/IgM contra el complejo fosfatidilserina-protrombina -aPS/PT- y AL) de forma previa. En el segundo grupo (n=296), el valor predictor del aPL-S se evaluó retrospectivamente.

Tras un seguimiento de más de dos años, en el primer grupo se vio como el aPL-S era mayor en aquellos pacientes con morbilidad trombótica u obstétrica que en aquellos sin dichas manifestaciones ($p < 0,00001$). A través del análisis multivariante se estableció el aPL-S ≥ 30 como un factor de riesgo independiente de trombosis ($p = 0,006$).

Se determinó el AL según las guías recomendadas por el Subcomité de Anticoagulante lúpico/Anticuerpos antifosfolípido del Comité Científico y de Estandarización de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia [10]. Se llevaron a cabo las pruebas de la TTPa [16], tiempo de coagulación de caolina [17] y el tiempo del veneno de la víbora Russell diluido [18].

Los anticuerpos ACL y antiβ2GPI se determinaron por el test ELISA según el estándar establecido [11] [12], así como los anticuerpos aPS/PT [19].

Para definir el aPL-S se recurrió al primer grupo de pacientes y se desarrolló una formula original para dicho propósito: $aPL\text{-}S = 5\,x\,\exp\left([OR] - 5\right)/4$.

Tras esta primera aproximación por parte de Otomo et al. para el diagnóstico de SAF y el valor predictivo del riesgo de trombosis (**Tabla 4**), en el trabajo llevado a cabo por Sciascia et al [20] se consideró que, a los parámetros incluidos en el aPL-S se debían añadir factores de riesgo de trombosis convencionales para obtener una aproximación más exacta al riesgo real de sufrir el evento. Así, se llevó a cabo un estudio transversal en una gran cohorte de pacientes afectos de LES con el fin de desarrollar un score de riesgo global (global APS score o GAPSS) teniendo en cuenta el perfil de aPL (criterio y extra-criterio [21]), los FRCV convencionales y el perfil de autoanticuerpos.

TABLA 4: Cálculo del aPL-S a partir de la formula original de Otomo et al., correlacionando el OR con cada una de las pruebas realizadas [15].

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, *aβ2GPI* anti-β2-glycoprotein I antibody, *aPS/PT* phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody

Para llevar a cabo el estudio se seleccionaron 211 pacientes que cumplían los criterios de LES según la revisión de los criterios de clasificación de 1982 [22], divididos a su vez en una cohorte de desarrollo y una cohorte de validación.

Se recogieron los FRCV clásicos según las guías establecidas [23] (tabaco, hiperlipidemia, HTA, diabetes, toma de ACO y terapia hormonal sustitutiva) y el perfil de aPL criterio y extra-criterio, dentro de los cuales se incluyeron el ACL, el antiβ2GPI, AL, anticuerpos contra la protrombina -aPT-, aPS/PT, anticuerpos contra la fosfatidiletanolamina (aPE) y anticuerpos contra la proteína S (antiProtS). También se analizó la presencia de otros autoanticuerpos como ANA, ENA (incluyendo Ro, LA, Sm y RNP), antidsDNA y la toma crónica de AAS a dosis bajas, el uso de anticoagulantes orales y el tratamiento con HCQ.

El consumo de tabaco se determinó mediante entrevista. Los niveles de HDL se obtuvieron mediante métodos enzimáticos estandarizados e interpretados según los valores de corte establecidos. Para confirmar la HTA se necesitaron dos determinaciones de presión arterial elevada (presión arterial sistólica > 140 y diastólica > 90 mmHg) o bien el consumo de un fármaco antihipertensivo. La diabetes quedó definida con unos niveles de glucosa ≥ 126 mg/dl en al menos dos ocasiones o bien el tratamiento con insulina o un fármaco hipoglucemiante.

La determinación de los ACL [11], aβ2GPI [12] y aPS/PT [19] se realizó según los estándares ya mencionados, así como el del AL [10].

Los aPT se detectaron mediante el método ELISA [24], así como los aPE [25] y los antiProtS [26].

La puntuación de cada parámetro en el score se estableció proporcionalmente al coeficiente de regresión β de dicho parámetro y en relación al coeficiente de regresión β mínimo del estudio, que resultó ser el de la HTA (β = 0,54). Así, la puntuación GAPSS de cada parámetro se estableció acorde a la siguiente fórmula: **GAPSS =** $[\boldsymbol{\beta}_x/\boldsymbol{\beta}_{min}]$, siendo β_x el coeficiente de regresión β de la variable a estudio y β_{min} el valor mínimo de β de entre todas las variables tenidas en cuenta (β_{HTA}). Como ejemplo, podemos calcular el valor del GAPSS de la presencia de ACL IgG/IgM a partir de su valor de coeficiente β (β = 2.63): $GAPSS_{ACL}$ = $2{,}63/0{,}54 = 4{,}487$. Se redondea hacia el valor más próximo, obteniendo un valor en el GAPSS de 5.

TABLA 5: Análisis de regresión logística multivariante para la cohorte de desarrollo y sistema de puntuación según el trabajo de Sciascia S et al. [20]

Variable	Coeficiente β	GAPSS
Hiperlipidemia	1,73	3
Hipertensión arterial	0,54	1
ACL IgG / IgM	2,63	5
Anti β2GPI IgG / IgM	2,02	4
aPS/PT IgG / IgM	1,78	3
AL	2,35	4

Tras realizar el análisis de regresión logística multivariante se vio como, dentro de los factores de riesgo convencionales, solo la HTA y la hiperlipidemia resultaron factores de riesgo independientes de trombosis y/o pérdidas fetales. A estos se les sumó los ya conocidos AL, ACL IgG y/o IgM, anti β2GPI IgG y/o IgM y aPS/PT IgG y/o IgM como factores de riesgo independientes. Con todo ello, se desarrolló el GAPSS.

Una vez establecido el score, se vio como mayores valores del mismo aparecían en pacientes que sufrieron trombosis y/o pérdidas fetales en comparación con aquellos sin clínica ($p < 0{,}001$). Teniendo en cuenta ambas manifestaciones por separado también se obtuvieron mayores valores del GAPSS en los pacientes con dicha clínica ($p = 0{,}027$ para trombosis, $p = 0{,}024$ para pérdidas fetales).

Más adelante, S Sciascia, M Radin et al [27] evaluaron la utilidad clínica del GAPSS, así como de una variante del mismo, el aGAPSS (adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score), que no tenia en cuenta la presencia de aPS/PT. En este estudio se concluyó que, en efecto, el GAPSS constituye una herramienta útil para establecer el riesgo de trombosis o pérdidas fetales.

Una vez establecida la utilidad clínica del GAPSS, se ha estudiado su aplicación en numerosas situaciones, algunas de las cuales se recogen a continuación.

- **Trombosis recurrente [28]**: un mayor índice aGAPSS se detectó en pacientes con episodios trombóticos de repetición, siendo aún mayor si esta recurrencia era arterial.

- **Infarto de miocardio [29]**: se ha determinado como mayores valores del score aparecen en pacientes con infarto agudo de miocardio o síndrome coronario agudo respecto a aquellos sin dichas patologías. Además, un mayor aGAPSS se encuentra en pacientes con síndrome coronario agudo respecto a pacientes con trombosis periférica o cerebral arterial.

- **Ictus isquémico [30]**: se estableció el aGAPSS como buen predictor de esta patología al aparecer elevado en dichos pacientes respecto a aquellos sin el evento.

- **Enfermedad cardiovascular (ECV) [31]:** el *score*, sumado al tabaquismo, la obesidad y la diabetes mellitus resulta un buen predictor de la ECV en pacientes con aPL en sangre, en concreto en formas tempranas de la enfermedad.

- **LES y otras enfermedades autoinmunes**: se ha visto cómo entre los pacientes diagnosticados de LES, aquellos con elevado aGAPSS tienen una mayor tasa de complicaciones obstétricas y trombosis relacionada que aquellos con menores valores del *score* [32]. De forma similar al LES, en otras enfermedades autoinmunes un mayor aGAPSS se correlaciona con mayor tasa de trombosis [33].

- **Manifestaciones extra-criterio de SAF [34]**: se evaluaron 89 pacientes con SAF primario (no relacionado con LES u otras enfermedades autoinmunes), 27 de los cuales presentaban manifestaciones de SAF extra-criterio, tales como trombocitopenia o lívedo reticularis. Se vio como estos últimos tenían un aGAPSS significativamente mayor y una incidencia de positividad para antiβ2GPI, doble positividad para aPL, hipertensión arterial y eventos cerebrovasculares también superior.

- **Complicaciones obstétricas**: mientras que en la estratificación del riesgo de posibles eventos trombóticos el aGAPSS resulta de utilidad, en la patología obstétrica no se han obtenido tan buenos resultados, teniendo un uso limitado en la misma [14].

- **Obstrucción venosa retiniana**: ningún estudio ha evaluado la relación existente entre el aGAPSS y el riesgo de desarrollar una obstrucción venosa retiniana. Sin embargo, en el trabajo de José L Hernández et al. [35] sí se establece cómo la presencia de aPL en sangre es más prevalente en pacientes afectos de OVR en comparación a aquellos sin dicho evento. Además, aquellos que presentaban una OVR en contexto de un SAF tenían perfiles de aPL de mayor riesgo.

HIPÓTESIS

El aGAPSS (adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score) es una escala de estratificación de riesgo que pretende predecir la aparición de trombosis en pacientes portadores de anticuerpos aPL en sangre (AL, ACL, antiβ2GPI, aPS/PT) y afectos de otros FRCV como la HTA y la hiperlipidemia. Este score se ha estudiado en numerosas situaciones clínicas, tales como el infarto de miocardio, el ictus isquémico, la trombosis recurrente, etc., resultando de utilidad en las mismas. En esta línea, la hipótesis de este trabajo radica en el papel predictor del aGAPSS en relación con la OVR, estudiando si valores elevados del mismo se correlacionan con la aparición de dicho evento. Este estudio, a diferencia de los ya mencionados, se mantiene inédito en la literatura científica.

La otra hipótesis del presente estudio es que exista un aGAPSS superior en aquellos pacientes con OVR recurrentes. Esto, de confirmarse, podría suponer que un aGAPSS elevado justificase un control más estricto de los FRCV, de los factores locales y del tratamiento antiagregante como prevención de recidiva del evento trombótico.

OBJETIVOS

1. Analizar los valores del aGAPSS en una cohorte de pacientes con OVR y un grupo de controles poblacionales de similar edad y género.

2. Determinar si el aGAPSS permite predecir el riesgo de recurrencia de OVR.

PACIENTES Y MÉTODOS

1. COHORTE DE OVR.

Se llevó a cabo un estudio de cohortes prospectivo en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, un hospital de tercer nivel que sirve de referencia para unos 350.000 habitantes en el norte de España. Según los criterios clínicos, fundoscópicos y angiográficos establecidos, se seleccionaron a todos los pacientes diagnosticados de OVR (n=472) en el Servicio de Oftalmología y fueron referidos al Servicio de Medicina Interna en el periodo comprendido entre diciembre de 2008 y noviembre de 2021 (13 años), generando la Cohorte Valdecilla. Aleatoriamente se seleccionó una muestra de controles de edad y sexo similar a partir de un estudio de cohortes prospectivo en la misma área [36] [37]. Aquellos controles que presentaron alguna enfermedad hematológica, neoplasia activa o alteración del tejido conectivo fueron descartados.

Los pacientes diagnosticados de OVR que lo precisaron fueron tratados de su HTA, hiperlipidemia o diabetes mellitus según las guías actuales, incluyendo la recomendación de la deshabituación tabáquica. Aquellos pacientes que presentaba un déficit de acido fólico o de vitamina B12 o una elevación de los niveles de homocisteína patológicos (definido como homocisteína > 15 μmol / L) recibieron suplementos de fólico o B12.

Una vez seleccionados, se determinó su perfil serológico de anticuerpos atendiendo a los criterios de clasificación del SAF: AL, ACL y antiβ2GPI, distinguiendo en los dos últimos entre IgG e IgM, y siempre confirmando la determinación de los mismos a las 12 semanas, como reglan los criterios de la enfermedad. Así mismo, se estableció el diagnóstico de SAF según los criterios establecidos [21].

Los pacientes que presentaron de forma concomitante OVR y SAF recibieron tratamiento con aspirina. Sin embargo, aquellos menores de 50 años o sin otros factores de riesgo vasculares o que habían sufrido episodios vasculares o trombóticos recibieron en su lugar anticoagulación con acenocumarol. En todos aquellos pacientes y controles con presencia de aPL en sangre y sin tratamiento anticoagulante en activo, se recomendó el tratamiento con HBPM en situaciones de alto riesgo trombótico (inmovilización mayor de 24 horas o intervenciones quirúrgicas mayores).

Un grupo control sin OVR se estableció entre abril de 2013 y septiembre de 2018. A todos los pacientes se les hizo un estudio sobre trombofilias adquiridas (ACL, aβ2GPI, AL). Otro grupo de pacientes con SAF primario sin OVR que fue seguido por el servicio de Reumatología se incluyó también como grupo control.

Ninguno de los pacientes estaba en tratamiento con anticonceptivos o con terapia hormonal sustitutiva. La información recogida de los distintos pacientes ha permanecido anónima, estos han aportado su consentimiento informado y el estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Cantabria (2019.340).

2. FUENTE DE OBTENCIÓN DE DATOS.

Todos los parámetros mencionados se recogieron en una base de datos del servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) a partir de las historias clínicas y de los datos de laboratorio correspondientes. Se evaluaron las siguientes variables: edad, sexo, peso, índice de masa corporal (IMC), consumo actual de tabaco, ingesta de alcohol (> 20 g por día), HTA (≥ 140/90 mm Hg o uso de fármaco antihipertensivo), dislipemia (colesterol sérico total o triglicéridos ≥ 230 mg/dL y 150 mg/dL, respectivamente o uso de fármaco antidislipémico), DM (según criterios ADA [38]), enfermedad tromboembólica externa a la retina, antecedente de

cardiopatía isquémica, ictus o arteriopatía periférica, tipo de OVR (central o de rama), historia familiar de tromboembolismo venoso y tratamiento prescrito. Además, se siguió la posible recidiva de la OVR o de nuevos eventos cardiovasculares durante una mediana de 67 (29-72) meses.

3. PARÁMETROS DE LABORATORIO.

Las muestras de sangre fueron obtenidas de la vena antecubital en una muestra matutina tras 12 horas de ayuno. Los datos de laboratorio se midieron por métodos estandarizados en un autoanalizador Chemistry System ADVIA 2400 (Siemens). La tasa de filtrado glomerular se estableció a través de las ecuaciones CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [39].

Los niveles de homocisteína se determinaron usando un nefelómetro BN® (Siemens) en 113 pacientes y se consideraron altos > 14,87 μmol/L. Desde junio de 2012, la homocisteína se determinó por quimioluminiscencia (Immulite, Siemens) en 218 pacientes, y se consideró elevada > 15 μmol/L.

En cuanto a los estudios de coagulación, las muestras de sangre se recogieron en tubos con citrato sódico 3,2% en proporción 1/9. Tras centrifugación (2500 rpm), 1 mL se almacenó a -30º C y se evaluó a los 38 días. El estudio de hipercoagulabilidad incluyó el recuento plaquetario, el tiempo de PT, el TTPa, fibrinógeno, AL, ACL y aβ2GPI. El AL fue determinado con el test de neutralización de fosfolípido de fase hexagonal por un método de coagulación y reactivo de AL Staclot ® (Diagnostica Stago). Los niveles en suero de ACL y aβ2GPI se determinaron usando el test ELISA [11] [12] y el reactivo AESKULISA ® (Diagnostics). En este apartado, se completó el estudio con la proteína C, proteína S, antitrombina, FVQ506 (FV Leiden) y mutacion de protrombina 20210A. los valores normales se determinaron a partir de 100 pacientes control del mismo rango de edad y género: antitrombina, 85-140%; proteína C, 85-140%, proteína S, 70-120%.

En los pacientes y controles cuyo test inicial de aPL fue positivo, se realizó una segunda determinación a las 12 semanas. Si se detectaron valores medios o altos en esta segunda medida, el test fue considerado positivo [7]. Se llevó a cabo un tercer test a las 12 semanas en aquellos pacientes cuya primera y segunda determinación mostraron discrepancias y se computaron los resultados del tercer test. En los casos de aPL positivo, se determinaron también los anticuerpos antinucleares (ANA) por inmunofluorescencia indirecta. Títulos > 1/160 se consideraron positivos.

También se llevó a cabo un estudio de trombofilias genéticas en todos los pacientes desde diciembre de 2008 hasta diciembre de 2015. Sin embargo, al establecer el papel menor de las trombofilias genéticas sobre la patogénesis de

la OVR, desde entonces solo se realizó el estudio a aquellos pacientes menores de 50 años o en aquellos sin factores de riesgo vascular en el momento del diagnóstico de la OVR.

4. ESTUDIO ECOGRÁFICO.

Se realizó una eco-Doppler (US. B-mode, color Doppler and spectral mode) de los troncos supraaórticos en los pacientes con OVR para evaluar la presencia de placas de ateroma en la carótida y en las arterias vertebrales.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los resultados se expresaron como porcentajes, media $\pm$ desviación estándar o mediana y rango intercuartílico. El test de Student, de la U de Mann-Whitney o el test ANOVA de una vía se usaron para comparar variables cuantitativas; el test de Chi-cuadrado o el test de Fisher para comparar variables categóricas.

Modelos de regresión logística univariables y multivariables ajustados por edad, sexo, IMC, hábito tabáquico y factores de riesgo vasculares clásicos se crearon usando los test positivos para AL, aPLs o sus combinaciones.

Valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

RESULTADOS

1. DATOS GENERALES.

En los 13 años que ha durado el estudio (2008-2021) se han atendido 472 pacientes con OVR, de las cuales 320 (67,8%) eran periféricas (temporal 314; nasal 6) y 152 eran centrales (32,1%) (**Tabla 6**). 46 pacientes de la Cohorte habían fallecido antes del inicio de la pandemia COVID-19 en marzo de 2020.

TABLA 6*. Tipo de OVR.*

Variable	OVR SAF (N=57)	OVR no SAF (N=415)
Trombosis retiniana central, n (%)	15 (26,3)	137 (33)
Trombosis retiniana periférica, n (%)	42 (73,7)	278 (67)

En la **Tabla 7** se recogen los datos demográficos y los FRCV principales divididos por grupos. El 52,8% (n=249) de la Cohorte eran varones y el 47,2% (n=223) eran mujeres. La media de edad era de 67,4 ± 12,8 años, con un rango de 18-96 años.

Respecto a la prevalencia de los FRCV clásicos, la HTA afectaba a 338 pacientes (71.6%); la dislipemia a 309 (65,5%) y la DM a 112 (23,7%). Así, vemos como hasta el 90% de los casos (425) presentaban alguno de estos FRCV.

Los datos antropométricos y de laboratorio aparecen reflejados en la **Tabla 8**.

***TABLA 7**. Características demográficas y FRCV mayores.*

Variable	OVR SAF (N=57)	OVR no SAF (N=415)	Controles (N=346)
Edad (años), media ± DE	69,7 ± 12,9	67,1 ± 12,8	68,6 ± 8,8
Sexo (mujeres), n (%)	26 (45,6)	197 (47,5)	183 (52,9)
FRCV mayor, n (%)	50 (87,7)	375 (90,4)	255 (73,7)
DM, n (%)	17 (29,8)	95 (22,9)	53 (15,3)
Tabaco, n (%)	7 (12,3)	60 (14,5)	42 (12,1)
HTA, n (%)	40 (70,2)	298 (71,8)	182 (52,6)
Hipercolesterolemia, n (%)	39 (68,4)	270 (65,1)	171 (49,4)
Hiperhomocisteinemia, n (%)	38 (66,7)	183 (45,1)	63 (30,7)
Glaucoma, n (%)	12 (21,1)	77 (18,9)	20 (7)

***TABLA 8**. Antropometría y datos de laboratorio.*

Variable (media ± DE)	OVR SAF (N=57)	OVR no SAF (N=415)	Controles (N=346)
IMC (Kg/m^2)	29,1 ± 5	28,9 ± 4,9	28,9 ± 4,5
TAS (mmHg)	149,8 ± 24,6	147,3 ± 21,5	137,8 ± 17,7
TAD (mmHg)	83,6 ± 10,9	84,4 ± 10,2	77,2 ± 9,5
Colesterol total (mg/dL)	200,8 ± 42,5	202 ± 40,1	199,1 ± 38,1
HDL (mg/dL)	53,7 ± 15,9	54,9 ± 15	57,2 ± 15,1
LDL (mg/dL)	123,6 ± 37	124 ± 35,2	120,3 ± 32,2
TG (mg/dL)	121,5 ± 51,1	113 ± 58,4	106,5 ± 40,8
Homocisteína (μmol/L)	18,6 ± 6,8	15 ± 5,5	14,6 ± 9,4
Ácido fólico (ng/mL)	8,5 ± 4	9,1 ± 4,9	10,2 ± 4,4
Vitamina B12 (pg/mL)	357,1 ± 135,2	413,8 ± 188,1	422,7 ± 164,4

De los 427 pacientes en los que se realizó una eco-Doppler de los troncos supraaórticos, hasta 225 (52,7%) tenían una afectación arterioesclerótica de los mismos. Esto, junto con los antecedentes personales cardiovasculares y la presencia de fibrilación auricular (FA) aparece reflejado en la **Tabla 9**. Destaca la mayor prevalencia de ACVA, de TVE/TEP y de isquemia periférica en los pacientes con OVR respecto a los controles.

***TABLA 9**. Antecedentes cardiovasculares, FA y Doppler carotídeo anormal.*

Variable	OVR SAF (N=57)	OVR no SAF (N=415)	Controles (N=346)
Cardiopatía isquémica, n (%)	4 (7)	24 (5,8)	21 (6,1)
Isquemia periférica, n (%)	3 (5,3)	8 (1,9)	5 (1,4)
TVE / TEP, n (%)	2 (3,5)	10 (2,4)	6 (1,7)
ACVA, n (%)	5 (8,8)	24 (5,8)	14 (4)
Fibrilación auricular, n (%)	-	42 (10,2)	24 (6,9)
Doppler anormal, n (%)	28 (57,1)	197 (52,1)	4 (66,7)

Como ya se ha expuesto anteriormente, se pautó según indicación AAS, ACO con acenocumarol, clopidogrel y otros tratamientos. Esta información, junto con el tratamiento previo que recibían los pacientes se muestra a continuación en la **Tabla 10**.

***TABLA 10.** Tratamientos previos y pautados tras la inclusión en el estudio (OVR).*

Variable	OVR SAF (N=57)	OVR no SAF (N=415)	Controles (N=346)
Tratamiento previo n (%)			
AAS	18 (31,6)	59 (14,2)	36 (16,2)
Clopidogrel	1 (1,8)	5 (1,2)	
ACO		22 (5,3)	20 (9)
Otros	2 (3,5)	18 (4,3)	8 (3,6)
Estatinas	17 (29,8)	132 (31,8)	124 (36)
Tratamiento pautado n (%)			
AAS	40 (70,2)	292 (70,7)	-
Clopidogrel		12 (2,9)	-
ACO	8 (14)	24 (5,8)	-
Otros	1 (1,8)	26 (6,3)	-

2. TROMBOFILIA Y PERFIL aPL.

De todos los pacientes con OVR, un 12,3% (n=57) cumplían criterios de SAF. En ellos, alguno de los tres aPL eran positivos de forma persistente, bien el AL, con una n=33 de 460 (7,2%); bien el ACL IgG o IgM o el aβ2GPI IgG o IgM (7,6% positivo en alguno de estos dos aPL) con una n=36 de 472. Por tanto, algunos pacientes eran dobles o triples positivos. A este último dato le hemos sumado los pacientes con OVR que tenían una serología positiva solo de AL (n=22), formando así los previamente denominados como *high risk* (75,4%), es decir, pacientes con alto riesgo de trombosis y/o recurrencia. Además, cabe destacar que 8 (2,3%) de los 346 controles sanos presentaron serología de SAF positiva. Todos estos datos aparecen recogidos en la **Tabla 11**

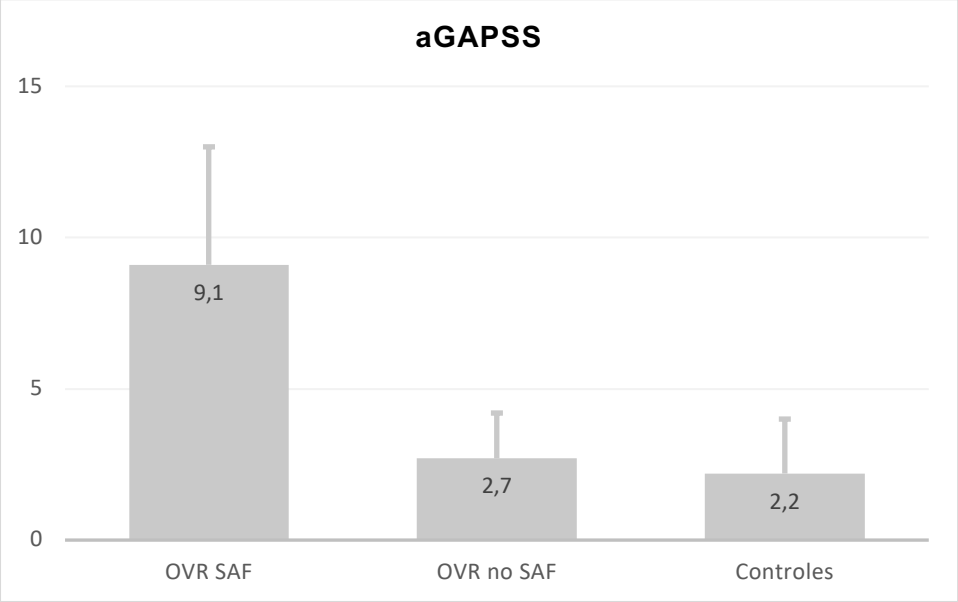
Un 13,5% (n=35 de 258 en los que se realizó el estudio genético) tenían alguna de las siguientes alteraciones genéticas: Factor V (n=4), Factor II (n=11), deficiencia de Proteína C (n=5), deficiencia de Proteína S (n=10) o deficiencia de Antitrombina (n=8). Tres pacientes tenían más de una alteración genética (Antitrombina y Proteína C; Antitrombina y gen de protrombina; Factor V y gen de la protrombina); dos pacientes presentan alguna alteración genética (Proteína S y Antitrombina) y aPL simultáneamente. La presencia de trombofilias genéticas se muestra también en la **Tabla 11** junto con el perfil serológico de aPL. Solo el 6,4% (n=30) de nuestros pacientes no presentaba un FRCV o trombofilia.

***TABLA 11**. Perfil serológico de aPL y trombofilias genéticas.*

Variable	OVR SAF (N=57)	OVR no SAF (N=415)	Controles (N=346)
AL, n (%)	34 (59,6)	-	8 (2,8)
ACL, n (%)	24 (42,1)	-	-
IgG, n (%)	12 (21,1)	-	-
IgM, n (%)	15 (26,3)	-	-
Aβ2GPI, n (%)	27 (47,4)	-	-
IgG, n (%)	10 (17,5)	-	-
IgM, n (%)	21 (36,8)	-	-
Doble o triple positivo, n (%)	21(36,8)	-	-
Serología de alto riesgo, n (%)	43 (75,4)	-	-
Déficit Proteína, C n (%)	-	5 (2,2%)	-
Déficit Proteína S, n (%)	1 (3,8)	9 (3,9)	-
Déficit antitrombina 3, n (%)	1 (3,8)	7 (3)	-
Factor V Leyden, n (%)	-	4 (1,7)	1 (50)
Gen Protrombina, n (%)	-	11 (4,8)	-

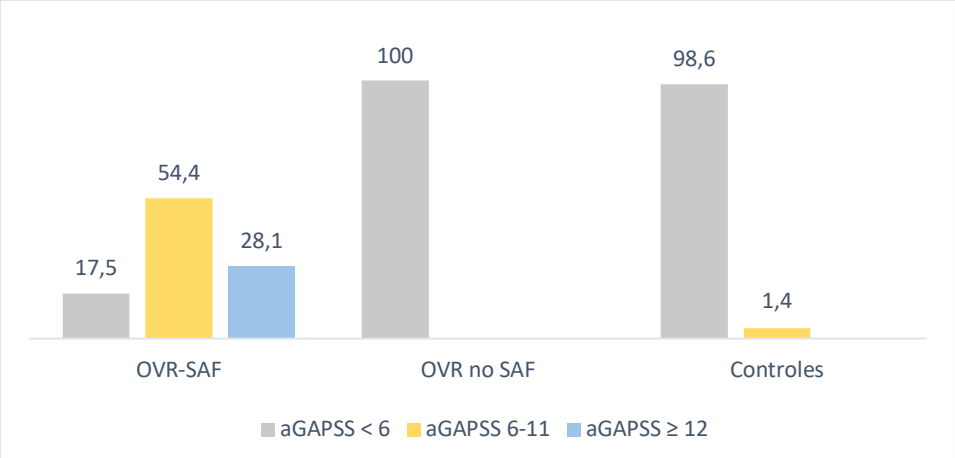
Una vez obtenidos los datos serológicos de los pacientes y teniendo en cuenta la presencia o no de HTA y dislipemia, se obtuvo la puntuación media del aGAPSS de cada uno de los grupos (**Figura 4**).

***FIGURA 4**. aGAPSS (media).*



Por otra parte, se dividió el valor aGAPSS en tres categorías: valores menores de 6, valores entre 6 y 11 y valores superiores a 12 (**Figura 5**). Así, se observó cómo el 17,5% del grupo OVR-SAF tenía un aGAPSS menor de 6; un 54,4% tenía unos valores entre 6 y 11 y hasta un 28,1% valores mayores o iguales a 12. Dentro del grupo OVR no SAF todos tenían un valor menor de 6. Entre los controles solo un 1,4% tenían un aGAPSS entre 6 y 11, teniendo el 98,6% restante una puntuación menor de 6. Entre los 346 controles destacan 8 pacientes cuyo aGAPSS no era a expensas de la HTA o la dislipemia sino de los aPL (2,3%).

***FIGURA 5**. aGAPSS grupo (%): aGAPSS <6; aGAPSS 6-11; aGAPSS ≥ 12, según el grupo de pacientes.*



3. ANÁLISIS MULTIVARIABLE.

Se ha analizado el valor del aGAPSS en la predicción del riesgo de recidiva de OVR en los casos que existiera una OVR previa al episodio basal y en los pacientes con recurrencia una vez incluidos en el estudio.

En la **Tabla 12** se muestra el modelo de regresión logística multivariable ajustada por los principales factores de confusión (edad, sexo, tabaco, IMC, glaucoma y FRCV) en los pacientes que ya habían presentado una recidiva antes de entrar en la Cohorte Valdecilla.

***TABLA 12**. Relación del tabaco y del glaucoma con la recidiva de OVR previa al diagnóstico y tratamiento.*

	OR	IC 95%	p
Tabaco	3,1	1,0 – 9,2	0,048
Glaucoma	4,2	1,6 – 11,2	0,004

Siguiendo el mismo procedimiento, en la **Tabla 13** se muestra el modelo de regresión logística en los pacientes que presentaron una recidiva de la OVR tras entrar en la Cohorte Valdecilla.

***TABLA 13**. Relación del aGAPSS > 6 con la recidiva de OVR posterior al diagnóstico y tratamiento.*

	OR	IC 95%	p
aGAPSS > 6	5,5	1,3 – 23,7	0,023

Estos resultados permiten diferenciar las recidivas de OVR entre las producidas antes y después de la inclusión del paciente en la Cohorte Valdecilla. Así, las primeras tienen una relación significativa con el tabaco y con el glaucoma. Por el contrario, las recidivas posteriores al seguimiento clínico están relacionadas principalmente con un valor aGAPSS > 6.

DISCUSIÓN.

La Cohorte Valdecilla constituye una cohorte prospectiva de pacientes diagnosticados de OVR y seguidos a lo largo de 13 años (diciembre 2008-diciembre 2021), en los cuales se ha estudiado la serología correspondiente con

los criterios de SAF, así como la presencia de HTA y dislipemia, obteniendo un valor del score aGAPSS. Esta cohorte se ha comparado con un grupo control sin OVR de similar edad y género.

Una vez obtenidos y analizados todos los datos, podemos llegar a la primera conclusión, y es que aquellos pacientes con OVR, como cabía esperar, tienen unos valores de aGAPSS superiores a los controles poblacionales de similar edad y género. Los aPL, como ya se ha explicado anteriormente, tienen un mecanismo de acción fundamentalmente trombogénico, por lo que su presencia en sangre, constituyendo o no un SAF, son un factor de riesgo confirmado de trombosis.

Por otro lado, se puede observar cómo la HTA es más prevalente en los pacientes con OVR que en los controles. Se pone así de manifiesto el papel de la HTA como uno de los FRCV más importantes [23] y por tanto uno de los objetivos prioritarios en la prevención de este tipo de eventos. Estos mismos pacientes tienen también mayor prevalencia de DM y un peor perfil lipídico que los controles seleccionados (niveles más bajos de HDL y más altos de LDL y TGs).

En cuanto a los parámetros serológicos, ya se ha hecho mención al concepto de perfil de alto riesgo (“*high risk”)*, definido como la positividad de dos o tres aPL (doble o triple positivo) o la presencia única de AL, lo cual constituye una situación de alto riesgo de OVR y de su recidiva. Es de especial relevancia que el porcentaje de pacientes que presentaban este perfil serológico dentro de nuestro grupo SAF-OVR (75,4%) es notablemente superior en comparación con otros grupos SAF estudiados. Un ejemplo es el estudio de del Barrio Longarela et al. [14], donde se recogió un total de 38,3% de sujetos con perfil de alto riesgo en pacientes con SAF obstétrico. Esto pone de relevancia que los pacientes con SAF y OVR podrían comportarse clínicamente como un grupo de especial riesgo de desarrollo recurrencia de la OVR.

Respecto a las recidivas de OVR, cabe resaltar el distinto perfil de riesgo entre las producidas antes de la inclusión en la Cohorte Valdecilla y las acontecidas tras la inclusión, es decir, durante el seguimiento de la Cohorte. Mientras que las recidivas previas se correlacionan con el tabaco y el glaucoma, las producidas posteriormente tienen una relación estadísticamente significativa con un valor de aGAPSS > 6, lo que podría resultar de interés para el clínico respecto al manejo de estos pacientes de cara a intensificar el control de los FRCV, de los factores locales como el glaucoma y del tratamiento antiagregante.

La OVR es una entidad que puede llegar a comprometer en gran medida la agudeza visual e incluso implicar la pérdida total de visión, además de estar relacionada con el resto de eventos cardiovasculares y sus factores de riesgo clásicos. Nos encontramos entonces con una patología de importante morbilidad

para el paciente la cual, en contexto de un SAF, tiene un alto riesgo de recidivar. Así, debemos prestar especial atención a aquellos pacientes que ya hayan sufrido una OVR y tengan un aGAPSS superior a 6, ya que se trata de un subgrupo de alto riesgo que debemos seguir y controlar de forma muy estrecha.

CONCLUSIÓN.

Los pacientes con OVR presentan valores de aGAPSS superiores a los controles poblacionales de similar edad y género. Además, aquellos sujetos con OVR y puntuaciones aGAPSS > 6 presentan un riesgo de casi 6 veces mayor de recidiva de su trombosis retiniana. Esto podría implicar una mayor intensificación del control de los FRCV, una optimización de la terapia antitrombótica y un seguimiento clínico mas estrecho de estos pacientes.

AGRADECIMIENTOS.

Tras finalizar este trabajo, quizás el primero importante de mi vida, debo agradecer a mis directores, José Luis y Víctor, su ayuda, comprensión y paciencia ante mi inexperiencia. Tengo mucho que mejorar, pero ellos me han ayudado a poner las primeras piedras en este proceso.

Por otra parte, doy las gracias a mis padres y a mis hermanos, mi pilar esencial, quienes me han ayudado en todas las etapas de mi vida, de una forma u otra, a ser mejor, más paciente, más solidario y a vivir las experiencias con el mejor humor.

Por último, gracias a Marta por el apoyo ante cualquier proyecto que me propongo, sin juzgar, tan solo con su presencia incondicional; y a mis amigos, quienes me han acompañado en este trayecto de 6 años, tanto a los que han compartido mis mismas experiencias, como a los que me han seguido desde fuera. Espero que todos vosotros sigáis conmigo muchos años más.

4. BIBLIOGRAFÍA.

1. Michael Ip, Andrew Hendrick. Retinal vein occlusion review. Asia Pac J Ophthalmol (Phila). Jan-Feb 2018;7(1):40-45.

2. José Luis Sánchez Vicente et al. Pérdida brusca de visión. FEA de Oftalmología. Hospital INSALUD de Ceuta.

3. Amy Patel, Christine Nguyen, Stephanie Lu. Central Retinal Vein Occlusion: A Review of Current Evidence-based Treatment Options. Middle East Afr J Ophtalmol. Jan-Mar 2016;23(1):44-8.

4. José Javier Napal Lecumberri, Paula González Bores, Alicia Cuesta Marín, Francisco Alejandro Caballero Avendaño, Jose Manuel Olmos Martínez, Jose Luis Hernández Hernández. Lipid profile and serum folate, vitamin B12 and homocysteine levels in patients with retinal vein occlusion. Clinic Investig Arterioescler. Jul-Aug 2021;33(4):169-174.

5. Carlos A. Núñez-Álvarez, Javier Cabiedes. Mecanismos patogénicos de los anticuerpos antifosfolípidos. Reumatología clínica Vol. 7. Núm. 1. Páginas 72-76 (Enero – febrero 2011).

6. Diccionario de cáncer. Instituto Nacional del cáncer (NIH).

7. Rafael Cáliz Cáliz, Petra Díaz del Campo Fontecha, María Galindo Izquierdo, Francisco Javier López Longo, María Ángeles Martínez Zamora, Amparo Santa María Ortiz et al. Reumatología Clínica Vol. 16. Núm. 2. P1. Páginas 69-130: Marzo - abril 2020.

8. Alba Santos García et al. Tiempo parcial de tromboplastina activado prolongado sin coagulopatía subyacente en diálisis peritoneal. Revista de Nefrología: Marzo – abril 2019.

9. Anticoagulante lúpico. Lab Tests Online: 2 de Dic 2017.

10. V Pengo, A Tripodi, G Reber, J H Rand, T L Ortel, M Galli et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. J Thromb Haemost. 2009 Oct;7(10):1737-40.

11. E N Harris, A E Gharavi, S P Patel, G R Hughes. Evaluation of the anti-cardiolipin antibody test: report of an international workshop held 4 April 1986. Clin Exp Immunol. 1987 Apr;68(1):215-22.

12. O Amengual, T Atsumi, M A Khamashta, T Koike, G R Hughes. Specifity of ELISA for antibody to beta 2-glycoprotein I in patients with antiphospholipid syndrome. Br J Rheumatol. 1996 Dec; 35 (12):1239-43.

13. Laura Robles Pera, Raquel Benavent Boladeras et al. Tratado de Geriatría para residentes. Cap. 66. Trastornos de la coagulación. SEGG.

14. Sara Del Barrio-Longarela, Víctor M Martínez-Taboada, Pedro Blanco-Olavarri, Ana Merino, Leyre Riancho-Zarrabeitia, Alejandra Comins-Boo et al. Does adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score (aGAPSS) Predict the Obstetric Outcome in Antiphospholipid Antibody Carriers? A single-center Study. Clin Rev Allergy Immunol. 2021 Dec 15.

15. K Otomo, T Atsumi, O Amengual, Y Fujieda, M Kato, K Oku et al. Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of the antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. Arthritis Rheum. 2012 Feb; 64(2):504-12.

16. Arif H Kamal, Ayalew Tefferi, Rajiv K Pruthi. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults. Mayo Clinic Proc. 2007 Jul;82(7):864-73.

17. Kottayam Radhakrishnan. Kaolin clotting time. Methods Mol Biol. 2013; 992:335-9.

18. Vittorio Pengo, Elisa Bison, Alessandra Banzato, Giacomo Zopellaro, Seena Padayattil Jose, Gentian Denas. Lupus Anticoagulant Testing: Diluted Russell Viper Venom Time (dRVVT). Methods Mol Bio. 2017;1646:169-176.

19. T Atsumi, M Ieko, M L Bertolaccini, K Ichikawa, A Tsutsumi, E Matsuura et al. Association of autoantibodies against the phosphatidylserine-prothrombin complex with manifestations of the antiphospholipid syndrome and with the presence of the lupus anticoagulant. Arthritis Rheum. 2000 Sept;43(9):1982-93.

20. Savino Sciascia, Giovanni Sanna, Veronica Murru, Dario Roccatello, Munther A Khamashta, Maria Laura Bertolaccini. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. Rheumatology (Oxford). 2013 Aug;52(8):1397-403.

21. S Miyakis, M D Lockshin, T Atsumi, D W Branch, R L Brey, R Cervera et al. International Consensus statement of an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost. 2006 Feb;4(2):295-306.

22. E M Tan, A S Cohen, J F Fries, A T Masi, D J McShane, N F Rothfield et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1982 Nov;25(11): 1271-7.

23. Ralph B D´Agostino Sr, Ramachandran S Vasan, Michael J Pencina, Philip A Wolf, Mark Cobain, Joseph M Massaro et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation. 2008 Feb 12;117(6):743-53.

24. M L Bertolaccini, T Atsumi, M A Khamashta, O Amengual, G R Hughes. Autoantibodies to human prothrombin and clinical manifestations in 207 patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 1998 Jun;25(6):1104-8.

25. M L Bertolaccini, V Murru, S Sciascia, G Sanna, M A Khamashta. The clinical value of testing for antibodies to phosphatidylethanolamine (aPE) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). Thromb Res. 2012 Dec;130(6):914-8.

26. Maria Laura Bertolaccini, Giovanni Sanna, Shvaita Ralhan, Laura C Gennari, Joan T Merrill, Munther A Khamashta et al. Antibodies directed to protein S in patients with systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical significance. Thromb Haemost. 2003 Oct;90(4):636-41.

27. Savino Sciascia, Massimo Radin, Giovanni Sanna, Irene Cecchi, Dario Roccatello, Maria Laura Bertolaccini. Clinical utility of the global anti-phospholipid syndrome score for risk stratification: a pooled analysis. Rheumatology (Oxford). 2018 Apr 1;57(4): 661-665.

28. Massimo Radin, Savino Sciascia, Doruk Erkan, Vittorio Pengo, Maria G Tektonidou, Amaia Ugarte et al. The adjusted global antiphospholipid syndrome score (aGAPSS) and the risk of recurrent thrombosis: Results from the APS ACTION cohort. Semin Arthritis Rheum. 2019 Dec;49(3):464-468.

29. M Radin, K Schreiber, P Costanzo, I Cecchi, D Roccatello, S Baldovino et al. The adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score (aGAPSS) for risk stratification in young APS patients with acute myocardial infarction. Int J Cardiol 2017 Aug 1;240: 72-77.

30. M Radin, K Schreiber, I Cecchi, D Roccatello, M J Cuadrado, S Sciascia. The risk of ischaemic stroke in primary antiphospholipid syndrome patients: a prospective study. Eur J Neurol. 2018 Feb; 25(2): 320-325.

31. Matteo Nicola Dario Di Minno, Antonella Scalera, Antonella Tufano, Pasquale Ambrosino, Alessandra Bettiol, Elena Silvestri et al. The association of adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score (aGAPSS) with cardiovascular disease in subjects with antiphospholipid antibodies. Atherosclerosis. 2018 Nov;278:60-65.

32. Wanitcha Chanloung, Nuntana Kasitanon, Rmjai Wichainun, Worawit Louthrenoo. Thrombotic risk assessment in patients with systemic lupus erythematosus: Validation of the adjusted – Global Antiphospholipid Syndrome Score (aGAPSS) in Thai patients. Int J Rheum Dis. 2021 Dec;24(12):1510-1519.

33. N Fernández Mosteirin, L Saez Comet, C Salvador Osuna, J M Calvo Villas, J Velilla Marco. Independent validation of the adjusted GAPSS: Role of thrombotic risk assessment in the real-life setting. Lupus. 2017 Oct;26(12):1328-1332.

34. Massimo Radin, Michelle Remiao Ugolini-Lopes, Savino Sciascia, Danieli Andrade. Extra-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome: Risk assessment and management. Semin Arthritis Rheum. 2018 Aug;48(1):117-120.

35. José L Hernández, Iria Sanlés, Rocío Pérez-Montes, Víctor M Martínez-Taboada, José M Olmos, Zaida Salmón et al. Antiphospholipid syndrome and antiphospholipid antibody profile in patients with retinal vein occlusion. Thromb Res. 2020 Jun;190:63-68.

36. José L Hernández, José M Olmos, Galo Romaña, Javier Llorca, Josefina Martínez, Jesús Castillo et al. Influence of vitamin D status on the effect of statins on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Sep;99(9):3304-9.

37. J M Olmos, J L Hernández, P García-Velasco, J Martínez, J Llorca, J González-Macías. Serum 25-hydroxyvitamine D, parathyroid hormone, calcium intake, and bone mineral density in Spanish adults. Osteoporos Int. 2016 Jan;27(1):105-13.

38. Asociación Americana de Diabetes, 2. Clasificación y diagnóstico de diabetes: estándares de cuidado médico en diabetes-2018, Diabetes Care 41 (Suppl. 1) (2018) S13-S27.

39. A. S. Levey, L. A. Stevens, C. H. Schmid, Y. L. Zhang, A. F. Castro 3rd, H. I. Feldman, et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), a new equation to estimate glomerular filtration rate, Ann Intern Med. 150 (9) (2009) 604-612.