



GRADO EN MEDICINA
TRABAJO DE FIN DE GRADO

**EVOLUCIÓN SEROLÓGICA DE LOS
ANTICUERPOS EN PACIENTES CON
SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO
TROMBÓTICO**

**EVOLUTION OF SEROLOGY IN PATIENTS
WITH THROMBOTIC ANTIPHOSPHOLIPID
SYNDROME**

SANTANDER, JUNIO 2016

Autor: Silvia García Canale

Director: Víctor Manuel Martínez Taboada

Codirector: Marcos López Hoyos

ÍNDICE

Resumen.....	3
Fundamento.....	4
Objetivos.....	8
Pacientes y métodos.....	9
Resultados.....	17
Discusión.....	29
Conclusiones.....	33
Agradecimientos.....	34
Bibliografía.....	34
Anexos.....	36

RESUMEN

En el presente trabajo se estudió de forma retrospectiva una cohorte de 303 pacientes con positividad confirmada de anticuerpos antifosfolípido (aPL), de acuerdo con los criterios diagnósticos de síndrome antifosfolípido (SAF). Los pacientes fueron clasificados en tres grupos: SAF trombótico puro (n=80), SAF obstétrico puro (n=138) y serología aPL (n=138), siendo el primero nuestro grupo principal a estudio. Después de $144,13 \pm 48,44$ meses de seguimiento, dentro del grupo trombótico un 41,2% mostró serología persistentemente positiva, frente al 46,3% que permanecieron negativos. El perfil clínico de alto riesgo trombótico resultó determinado por la edad, el sexo femenino, la dislipemia y la hipertensión; el inmunológico por el anticoagulante lúpico. Mientras que en el análisis multivariante, la edad y el LES son considerados factores de riesgo independientes para la persistencia de positividad de aPLs, la dislipemia resulta un factor protector para ello mismo, debido probablemente a un efecto indirecto de la terapia con estatinas. A pesar de que un 72,8% y en un 72,5% de los pacientes se instauró terapia anticoagulante y antiagregante respectivamente, el 43,75% de los pacientes son SAF trombótico presentó durante el seguimiento una trombosis. Los pacientes con serología persistentemente positiva fueron tratados con más frecuencia con antipalúdicos.

Palabras clave: anticuerpos antifosfolípido, síndrome antifosfolípido, trombosis, evolución serológica.

ABSTRACT

In the current paper a cohort of 303 patients with confirmed positivity of antiphospholipid antibodies (aPL), according to diagnostic criteria for antiphospholipid syndrome (APS), was retrospectively studied. Patients were classified into 3 groups: thrombotic APS (n=80), obstetric APS (n=75) and positive aPL without meeting the clinical SAF criteria (n=138), being the first one the main group of our cohort. After $144,13 \pm 48,44$ months follow-up, 41,2% of the patients showed persistent positivity of aPL, while 46,3% of them aPL remained persistently negative. The clinical thrombotic high risk profile was defined by age, female condition, dislipemia and hypertension; the immunological high risk profile was defined basically by lupus anticoagulant. While the multivariate analysis proved age and LES as independent risk factors for persistent aPL positivity, dislipemia was shown as a protective one, probably because of an indirect effect of statin treatment. Although anticoagulant and antiaggregant therapy was started in 72,8% and 72,5% of the patients respectively, in 43,75% of the thrombotic APS a thrombotic event took place. Patients with persistence of aPL were given more antimalarials drugs.

Key words: antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome, thrombosis, persistent negativity.

FUNDAMENTO

El síndrome antifosfolípido (SAF), considerado la causa más frecuente de trombofilia adquirida en la población general, se trata de una enfermedad autoinmune definida por la aparición de eventos clínicos típicos y la evidencia de laboratorio de anticuerpos anti-fosfolípidos (aPL) persistentemente positivos.^{1,2}

La prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos en la población general oscila de 1-5%. Sin embargo, sólo una pequeña minoría desarrollarán el síndrome: algunas estimaciones sitúan la incidencia en 5 nuevos casos por 100.000 habitantes al año y la prevalencia en torno a 40-50 casos por cada 100.000 habitantes.

Recientemente, el grupo APS ACTION (AntiPosfolipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and InternatiOnal Networking) describe en una revisión la positividad para aPL en el 13% de los accidentes cerebrovasculares, el 11% de los infartos agudo de miocardio, el 9,5% de las trombosis venosas profundas, y en el 6% de la morbilidad obstétrica.³

Los aPL constituyen una familia heterogénea de autoanticuerpos dirigidos contra fosfolípidos, proteínas de unión a fosfolípidos y complejos fosfolípido-proteína localizados en la superficie de células endoteliales, plaquetas, monocitos y otras células que intervienen en la cascada de la coagulación.⁴ Se han descrito multitud de proteínas plasmáticas como dianas antigénicas de los anticuerpos: β 2glicoproteína I, protrombina, anexina V, proteínas C y S, sistema kininógeno, factor XI y XII de la coagulación, factor H del complemento, trombomodulina... todas ellas implicadas en el desarrollo de un estado trombótico que resultará en la clínica.⁵

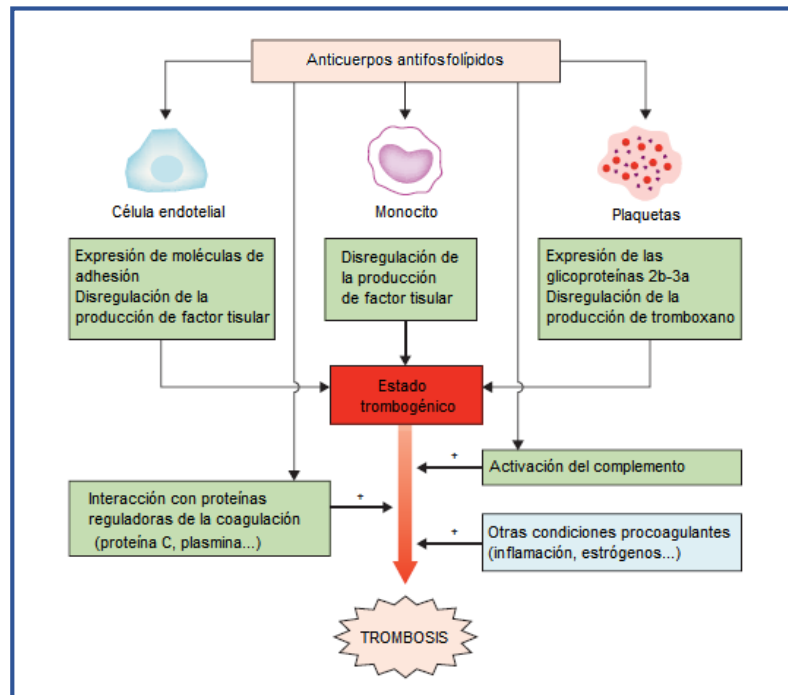
La familia de aPL la constituyen por un lado, los clásicos anticuerpos incluidos en los criterios diagnósticos del SAF y de mayor interés en la práctica clínica diaria como son el anticoagulante lúpico (AL), los anticuerpos anticardiolipina (aCL) y los anticuerpos anti β 2glicoproteína I (β 2GPI)¹; así como otros no incluidos en los criterios diagnósticos, pero detectables en pacientes diagnosticados de SAF o en un subgrupo llamados “SAF seronegativos” (pacientes con clínica sugestiva del síndrome pero con los anticuerpos antifosfolípidos de rutina persistentemente negativos)^{6,7}, algunos de ellos son: anti-protrombina (aPT), anti-fosfatidilserina (aPS), anti-ácido fosfatídico (AP), anti-fosfatidilinositol (FI) y anti-fosfatidiletanolamina (aPE), anti-vimentina...^{8,9,5} Aunque la detección de estos últimos anticuerpos podría permitir en determinados casos un diagnóstico del SAF más temprano, la relevancia clínica de los mismos es hoy día motivo de debate y se considera necesaria la estandarización del diagnóstico así como estudios longitudinales con series de pacientes más amplias.⁶

Los mecanismos exactos que determinan el origen del síndrome son desconocidos. Se sabe que en su patogenia juega un papel esencial la activación de células endoteliales, monocitos y plaquetas, así como la activación del complemento y la interacción con proteínas reguladoras de la coagulación (inhibiendo anticoagulantes y fibrinolíticos)¹⁰.

Dado que la presencia de aPL en plasma no siempre tiene repercusión clínica, se hipotetiza con la existencia de dos pasos en el desarrollo del SAF: en el primero o “first hit” tendría lugar la síntesis de autoanticuerpos en pacientes susceptibles tras la

exposición a agentes infecciosos, toma de ciertos fármacos o en el seno de enfermedades reumatológicas; ello determinaría un estado protrombótico que en presencia de un nuevo fenómeno o “second hit” como serían factores de riesgo cardiovascular (tabaco, HTA, DM, dislipemia...) u otras condiciones procoagulantes (inflamación, estrógenos, neoplasias, inmovilización, cirugía, embarazo, trombofilias hereditarias...) llevaría al desarrollo de la clínica trombótica.^{11,12,9,3}

Figura 1: Patogenia de la trombosis en el SAF.



La patogenia obstétrica es más compleja: el estado de hipercoagulabilidad descrito en los fenómenos trombóticos, es en este contexto causante de la trombosis y vasculopatía de las arterias espirales placentarias que determina la insuficiencia uteroplacentaria responsable de la pérdida fetal. Además, otros mecanismos juegan un papel esencial en el desarrollo de la clínica obstétrica: la interferencia con anticoagulantes placentarios como la anexina y la activación del complemento, potencia el estado procoagulante; mientras que la acción directa de los aPL en el trofoblasto afecta a su diferenciación, maduración e inmunomodulación por activación de receptores toll-like (TLR)¹³.

El síndrome antifosfolípido puede ocurrir como una condición primaria –SAF primario- o aparecer en el contexto de otras enfermedades –SAF secundario- generalmente lupus eritematoso sistémico, aunque también puede asociarse a otras muchas enfermedades reumatológicas, infecciones, fármacos y entidades neoplásicas, recogidas en la Tabla 1.^{3, 4,13}

El diagnóstico del síndrome se basa en una serie de criterios clínicos y de laboratorio establecidos en el año 1999 en Sapore, Japón; revisados primero en la Reunión del Foro Europeo de Anticuerpos Antifosfolípidos en Barcelona, España, 2005, y luego en el Congreso Internacional de Anticuerpos Antifosfolípidos en Sidney, Australia, 2006.⁴

Tabla 1: Condiciones asociadas a la producción de aPL.

Enfermedades reumatológicas	Lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR), esclerosis sistémica, dermatomiositis, enfermedad de Behcet, síndrome Sjögren, arteritis de células gigantes, vasculitis leucocitoclástica, poliarteritis nodosa, poliarteritis microscópica...
Infecciones	Víricas: VIH, varicela, rubeola, paperas, hepatitis A, B y C Bacterias: sífilis, enfermedad Lyme, tuberculosis, lepra Protozoos: malaria, toxoplasmosis
Fármacos	Fenotiazidas, procainamida, fenitoína, quinidina, hidralazina, antiTNF α
Neoplasias	tumores sólidos, leucemias y linfomas, paraproteinemias

Según consenso internacional, el diagnóstico del SAF requiere al menos la presencia de un criterio clínico y otro de laboratorio. Forman parte de los [criterios clínicos](#): a) uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o de la microvasculatura en cualquier tejido u órgano confirmado por imagen o histología; b) uno o más abortos en fetos sanos de más de 10 semanas de gestación, tres o más abortos en fetos sanos de menos de 10 semanas de gestación o, uno o más nacimientos prematuros por complicaciones obstétricas tales como preeclampsia, eclampsia o insuficiencia placentaria. Forman parte de los [criterios de laboratorio](#): dos o más determinaciones positivas separadas al menos 12 semanas de anticoagulante lúpico (AL), anticuerpos anticardiolipina IgG y/o IgM (aCL), anticuerpos anti β 2 glucoproteína I IgG y/o IgM (β 2GPI)^{3,4,5}

El cuadro clínico típico del SAF se caracteriza por fenómenos trombóticos –arteriales, venosos y de microvasculatura- así como patología obstétrica que resulta en pérdidas fetales repetidas tempranas, antes de mitad del segundo trimestre, ocurriendo la mayoría antes de la décima semana de embarazo.^{2,3}

La asociación entre la presencia de aPL y el desarrollo de trombosis es bien conocida: el lugar más frecuente de trombosis venosa son las extremidades inferiores, habiendo en la mitad de los casos asociado un tromboembolismo pulmonar; por otro lado, el lugar más frecuente de trombosis arterial es la circulación cerebral, resultando ello en accidentes cerebrovasculares de tipo transitorio o isquémico, de origen trombótico o embólico.³

Así mismo, existe una fuerte evidencia que relaciona la presencia de aPL con abortos recurrentes y complicaciones tardías durante el embarazo. La evidencia sostiene que la muerte fetal es el marcador clínico más específico, mientras que abortos tempranos recurrentes son el marcador clínico más sensibles del SAF obstétrico. La persistente positividad de aPL es vista en aproximadamente el 15% de las mujeres con abortos en el primer y segundo trimestre del embarazo. En estas mujeres, la tasa de pérdidas fetales puede elevarse hasta un 90% sin un tratamiento médico apropiado.¹⁴

El espectro clínico del síndrome antifosfolípido no queda limitado únicamente a los criterios definitorios del mismo; existen una serie de manifestaciones que sin formar parte de éstos pueden resultar muy sugestivas del cuadro. Dentro de las manifestaciones del SAF trombótico vemos: trombocitopenia, valvulopatía cardíaca, manifestaciones cutáneas como úlceras, lívido reticularis, y tromboflebitis superficial; nefropatía asociada al SAF y trombosis de las arterias renales, manifestaciones neurológicas como migraña, epilepsia, demencia, alteraciones cognitivas, cuadro esclerosis múltiple-like o mielopatía transversa; anemia hemolítica, osteonecrosis avascular, insuficiencia adrenal, hemorragia pulmonar alveolar y clínica ocular como amaurosis fugax, entre otras.^{10,2} Dentro del SAF obstétrico podemos encontrar: complicaciones como placenta abrupta, nacimientos prematuros, dos o más fallos de fertilización in vitro no explicados.³

El síndrome antifosfolípido catastrófico (CAPS en inglés) es una rara y peligrosa forma de SAF caracterizada por trombosis intravascular generalizada de la microvasculatura, que en corto tiempo termina resultando en isquemia y fallo multiorgánico. Siete veces más frecuente en mujeres, tiene su mediana de edad en los 37 años. En la mayoría de los casos se describe un factor precipitante como infección (22%), cirugía (10%), discontinuación del tratamiento anticoagulante (8%), medicación (7%), complicaciones obstétricas (7%) o procesos neoplásicos (5%). Una gran variedad de tejidos y órganos pueden verse afectados: riñones, pulmones, corazón, sistema nervioso central, piel, hígado y tracto gastrointestinal son los comúnmente más afectados.¹⁵

Existen diferentes categorías de riesgo trombótico en pacientes con SAF o serología positiva. Aunque hoy día no son bien conocidas, se sabe que el perfil de aPLs y ciertas situaciones clínicas procoagulantes tienen un papel determinante en el desarrollo de la trombosis.¹⁶ Por otro lado, cada vez es mayor la evidencia que habla de la existencia de otros factores que influyen en la aparición de la clínica trombótica como son estímulos inflamatorios, una cierta distribución tisular de las dianas antigénicas, o modificaciones post-transcripcionales de los autoanticuerpos.¹⁵

La gran heterogeneidad de los perfiles de aPLs implica que en la práctica clínica se manejen pacientes con uno, dos o tres tipos de anticuerpos positivos, con un único o múltiples isotipos de aCL y aB2GP1, y con bajos frente a altos títulos de anticuerpos. Lo importante es conocer si esta heterogeneidad inmunológica se corresponde con un amplio espectro de diferentes interpretaciones en términos de tratamiento y pronóstico, y si pacientes con manifestaciones clínicas similares pero diferentes patrones y combinaciones de aPLs deberían ser considerados diferentes.¹⁷

El llamado “perfil de aPLs de alto riesgo trombótico” queda definido considerando que: 1) el anticoagulante lúpico es el factor predictor de trombosis más valioso, 2) títulos altos y el isotipo IgG tanto de aCL como de β 2GPI son más específicos de clínica trombótica frente a títulos bajos o el isotipo IgM, 3) la triple positividad de aPLs está fuertemente asociada a mayor riesgo frente a una doble o única positividad, 4) la persistencia de los aPL es característico de autoinmunidad –especialmente del síndrome antifosfolípido-, mientras que la transitoriedad es común durante infecciones u otras condiciones diferentes a éste.¹⁷

Otro de los determinantes del perfil –en este caso clínico- de alto riesgo trombótico son algunas situaciones procoagulantes, consideradas “second hit” en el desarrollo de la patogenia trombótica.¹⁴ En los episodios arteriales juegan un papel importante factores de riesgo cardiovascular comunes a la población general como son el tabaquismo, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia, la diabetes mellitus, la obesidad o el síndrome metabólico... además de otros como la edad y el sexo masculino.¹⁸ En cuanto al desarrollo de los episodios venosos, mutaciones en JAK2 V617F, alteraciones de la antitrombina, deficiencias de proteína S y C, mutaciones en el factor V Leiden, en la protrombina G20210A y en la metilenetetrahidrofolato reductasa C677T, y la hiperhomocisteinemia confieren un alto riesgo en el desarrollo de los mismos.¹⁹ Por último, se describen otras situaciones circunstanciales de alto riesgo de trombosis como son la cirugía, la inmovilización o encamamiento, el embarazo, procesos neoplásicos intercurrentes o la toma de anticonceptivos orales.⁹

La alta incidencia de fenómenos tromboembólicos que caracteriza al cuadro ha hecho de la terapia antitrombótica el pilar fundamental del tratamiento. Sin embargo, el fármaco antitrombótico, la duración y la intensidad de la anticoagulación son hoy en día controvertidas.

En el presente estudio, se analizará la evolución serológica a lo largo del tiempo de seguimiento de un grupo de pacientes diagnosticados de SAF trombótico, con el objetivo de describir en la medida de lo posible un perfil clínico e inmunológico de alto riesgo trombótico, valorando además si la heterogeneidad inmunológica se corresponde con diferentes interpretaciones en términos de manifestaciones clínicas, tratamiento y pronóstico; y el impacto que la introducción y mantenimiento del tratamiento anticoagulante/antiagregante tiene en la evolución clínica y serológica de los pacientes.

OBJETIVOS

1. Objetivo primario

El objetivo primario del presente estudio consiste en describir la evolución serológica de los anticuerpos antifosfolípido (aPL) a lo largo del tiempo, en pacientes con síndrome antifosfolípido y episodios trombóticos. Se incluyeron tres grupos:

- Grupo A: pacientes con aPL positivos (criterio de laboratorio) y clínica definitoria de síndrome antifosfolípido → síndrome antifosfolípido primario.
- Grupo B: pacientes con síndrome antifosfolípido secundario a lupus eritematoso sistémico y aPL positivos → síndrome antifosfolípido secundario.
- Grupo C: pacientes con aPL positivos (criterio de laboratorio) sin clínica definitoria del síndrome antifosfolípido → serología SAF.

2. Objetivos secundarios

Partiendo del primario y una vez descrita la evolución serológica de cada uno de los pacientes con SAF y un episodio trombótico, se plantean otros objetivos secundarios:

- Describir un perfil clínico e inmunológico de alto riesgo trombótico, valorando las situaciones clínicas protrombóticas arriba descritas y considerando el perfil de aPL de alto riesgo trombótico.
- Estudiar, dentro de cada uno de los grupos anteriores y de forma comparativa entre ellos, si la heterogeneidad inmunológica tiene diferentes interpretaciones en términos de manifestaciones clínicas, tratamiento y pronóstico
- Valorar el impacto que la introducción y mantenimiento del tratamiento anticoagulante/antiagregante tiene en la evolución clínica y serológica de los pacientes a estudio.

PACIENTES Y MÉTODO

Pacientes

Se llevó a cabo un estudio de cohortes retrospectivo en el que se incluyeron pacientes atendidos en el Servicio de Reumatología y la Unidad de Patología Gravidica Autoinmune del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) de Santander (Cantabria, España) que habían cumplido en algún momento el criterio serológico para el diagnóstico de SAF (ver “Anexo I”).

Los datos se obtuvieron de las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio, las cuales fueron revisadas por el investigador principal de manera detallada y según un protocolo preestablecido. A partir de las historias clínicas y los datos de laboratorio, se completó una ficha de recogida de datos (ver “Apéndice II”) para cada paciente.

Los pacientes fueron clasificadas en tres grupos de estudio:

- Grupo A: pacientes diagnosticadas de SAF primario de acuerdo con los criterios diagnósticos de Sídney (2006)¹⁴.
- Grupo B: pacientes diagnosticadas de LES de acuerdo con los criterios de clasificación de LES de la American College of Rheumatology (1997), que además habían cumplido en algún momento el criterio serológico de SAF.
- Grupo C: pacientes diagnosticadas de serología SAF de acuerdo con los criterios diagnósticos de Sídney (2006).¹⁴

De cara al estudio de la cohorte, se consideró tiempo 0 (T_0) el momento en que cada paciente cumplió el criterio serológico para el diagnóstico de SAF, es decir, la segunda

determinación de aPL con resultados positivos (siempre que ésta se hiciese al menos 12 semanas después de la primera, como marcan los criterios de Sídney).

El tiempo de seguimiento se calculó para cada paciente como el tiempo transcurrido entre T₀ y la fecha en que se realizó la revisión de la historia clínica.

Determinaciones de aPL

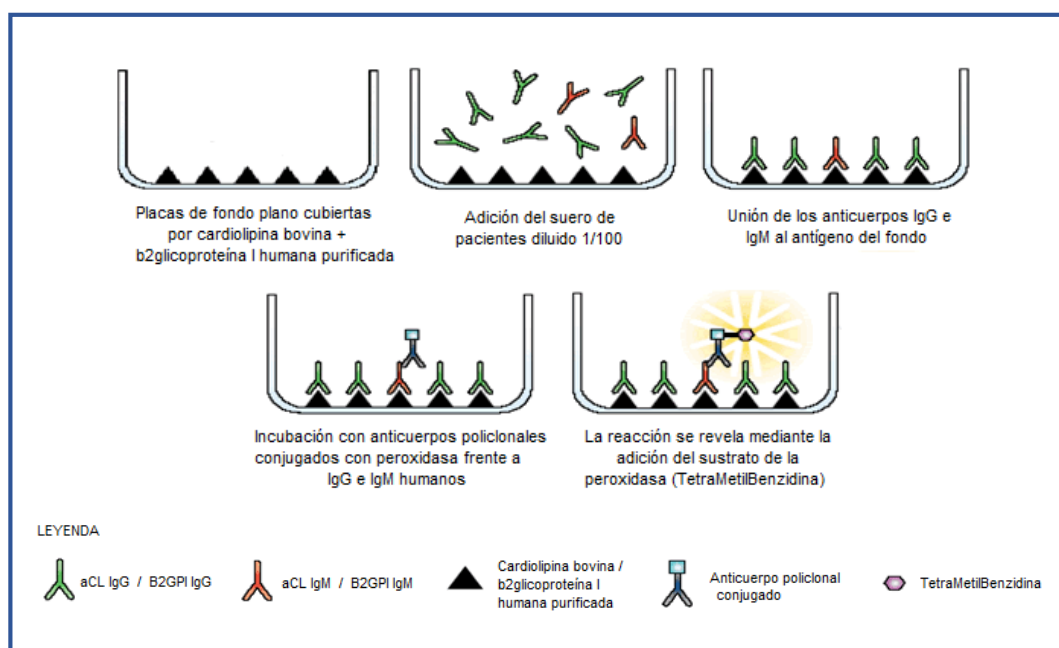
Los datos de laboratorio fueron extraídos de dos fuentes:

1. Anticuerpos anticardiolipina y anti-β2-glicoproteína I.

Los datos de los anticuerpos aCL y aB2GP1 se obtuvieron de la base de datos del Servicio de Inmunología del HUMV, en la que se recogen todas las determinaciones de aCL y aB2GP1 que se han realizado en los últimos 16 años (2000-2016). Dada la gran extensión del tiempo de inclusión de pacientes, 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 aPL e isotipos de aPL: aCL de clase IgG e IgM, y aB2GPI de clase IgG e IgM, por tratarse hasta el momento de los establecidos para el diagnóstico de SAF³. Estos anticuerpos se determinan por método de ELISA comercial (Aesku Diagnostics, Wendelsheim, Alemania) en fase sólida. En ambos se incuba el suero de los pacientes diluido a 1/100 en placas de fondo plano cubiertas por cardiolipina bovina + β2-glicoproteína I humana purificada, en el caso de los anticuerpos aCL, o cubiertas sólo con β2-glicoproteína I 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).

Figura 2: Método de ELISA comercial en fase sólida.



Los resultados se obtienen de forma cuantitativa y semicuantitativa. Así, 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 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 escala:

- < 10 GPL, MPL o U/MI → 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 (Sídney, 2006)¹⁴.

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 aPL y los pasa satisfactoriamente a los siguientes controles de calidad externos: GECLID-SEI, UK-NQAS y Euroimmune Quality Programme.

2. Anticoagulante lúpico.

Ensayo funcional que permite medir las alteraciones plasmáticas de la coagulación dependientes de fosfolípidos. Los datos del AL se extrajeron de los informes analíticos del Servicio de Hematología del HUMV adjuntos a las historias clínicas.

El laboratorio de Hematología del HUMV realiza las pruebas de detección de actividad del anticoagulante lúpico de acuerdo con las guías actualizadas del Subcomitee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody (Scientific and Standarization Comitee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis)⁸.

Metodología

A continuación se detalla la metodología que se siguió para la consecución de cada uno de los objetivos del estudio ya previamente descritos.

1. Objetivo primario

Se revisaron las mediciones de aPL realizadas en cada paciente con posterioridad de T₀ a fin de observar si se producían fluctuaciones o negativizaciones de los mismos, y si

estos cambios eran significativamente diferentes entre uno u otro grupo de estudio (objetivo primario del estudio).

Dadas las diferencias interindividuales en cuanto a tiempo de seguimiento, frecuencia y número de determinaciones de aPL de cada uno de los pacientes; para lograr una mayor homogeneidad, no se tuvieron en cuenta aquéllas que estaban separadas por menos de 12 semanas en los primeros 12 meses de seguimiento y por menos de 24 semanas a partir de los 12 meses de seguimiento.

De acuerdo con la evolución serológica de los aPL, se clasificó a los pacientes en: persistentemente negativos, transitoriamente positivos y persistentemente positivos.

1.1 Pacientes con aPL persistentemente negativos.

Pacientes en los que las 2 últimas determinaciones de aPL estaban separadas más de 6 meses y cumplían los 3 siguientes criterios:

- aCL IgG e IgM por ELISA indetectables o a título bajo para nuestro laboratorio.
- aB2GP1 IgG e IgM por ELISA indetectables o a título bajo para nuestro laboratorio.
- Actividad AL indetectable mediante las pruebas estandarizadas internacionalmente.

En estas pacientes se definió como tiempo de negativización el tiempo transcurrido desde la fecha de la primera determinación negativa (sin determinaciones positivas posteriores) hasta la fecha de la última determinación.

1.2 Pacientes con aPL transitoriamente positivos.

Pacientes que no cumplían los criterios de negativización persistente y en los que menos de 2/3 de las determinaciones cumplían uno o más de los siguientes criterios:

- aCL IgG e IgM mediante ELISA a títulos medios o altos para nuestro laboratorio.
- aB2GP1 IgG e IgM mediante ELISA a títulos medios o altos para nuestro laboratorio.
- Presencia de actividad AL mediante las pruebas estandarizadas internacionalmente.

1.3 Pacientes con aPL persistentemente positivos.

Pacientes que no cumplían los criterios de negativización persistente y en los que 2/3 o más de las determinaciones cumplían uno o más de los siguientes criterios:

- aCL IgG e IgM mediante ELISA a títulos medios o altos para nuestro laboratorio.
- aB2GP1 IgG e IgM mediante ELISA a títulos medios o altos para nuestro laboratorio.
- Presencia de actividad AL mediante las pruebas estandarizadas internacionalmente.

2. Objetivos secundarios.

Se recogieron para cada paciente una serie de variables que se detallan a continuación. Éstas se pueden catalogar tomando T_0 como punto de referencia en: antecedentes personales (antes de T_0) y eventos en el seguimiento (a partir de T_0).

2.1. Antecedentes personales.

- Edad al diagnóstico de:
 - Seropositividad de aPL (T_0 , momento de inclusión en el estudio)
 - Síndrome antifosfolípido primario o LES
- Antecedentes familiares de eventos trombóticos u obstétricos confirmados.
- Factores de riesgo cardiovascular (FRCV), cada uno como variable dicotómica.
 - Tabaquismo: hábito tabáquico en algún momento o nunca.
 - Diabetes mellitus: según los criterios diagnósticos de la American Diabetes Association (2015).
 - Hipertensión arterial (HTA): según los criterios del Eighth Joint National Comitee (2014), o toma de fármacos antihipertensivos.
 - Dislipemia: colesterol total > 200 mg/d y/ó LDL > 160 mg/dL y/ó triglicéridos > 150 mg/dL en sangre, o toma de fármacos hipolipemiantes.
- Fármacos previos: toma de fármacos de forma regular (durante más de 1 mes) en algún momento con anterioridad a T_0 , cada uno como variable dicotómica. Los siguientes fármacos fueron seleccionados por ser tratamientos habituales en el SAF y/o el LES y por tanto potenciales modificadores de la incidencia y la gravedad de las manifestaciones propias de estas patologías:
 - Anticoagulantes orales (ACO)
 - Antiagregantes plaquetarios
 - Heparina
 - Glucocorticoides
 - Antipalúdicos
 - Inmunosupresores (no especificado)
- Eventos trombóticos previos que cumplieran el criterio clínico para el diagnóstico de SAF³, es decir, uno o más episodios de trombosis venosa, arterial o de pequeño vaso en cualquier órgano o tejido, confirmado de forma

inequívoca por imagen o análisis histopatológico de una muestra tomada mediante biopsia (la trombosis venosa superficial no satisface el criterio).

- Eventos obstétricos previos, cumplieran o no el criterio clínico para el diagnóstico de SAF³, pero con diagnóstico confirmado (en caso de presencia, se especificó si se trataba de alguno de los eventos que forman parte del criterio obstétrico de SAF o de otro tipo de eventos).
 - Eventos obstétricos que forman parte de los criterios de Sídney (en caso de presencia, se especificó si se trataba de alguno de los 2 siguientes):
 - Eventos obstétricos adversos que cumplen los criterios de Sídney (en caso de los antecedentes personales, se consideró como “presencia” la existencia de cualquiera de lo siguientes):
 - × Tres ó más pérdidas gestacionales espontáneas antes de la semana 10 de gestación, tras haberse excluido anomalías cromosómicas de ambos progenitores y otras anomalías anatómicas u hormonales de la madre.
 - × Pérdidas gestacionales espontáneas después de la semana 10 de gestación con morfología normal en ecografía prenatal o en la evaluación posnatal inmediata.
 - × Parto pretérmino antes de la semana 34 por eclampsia, preeclampsia grave, o insuficiencia placentaria.
 - Uno o dos pérdidas gestacionales antes de la semana 10 de gestación, tras haberse excluido anomalías cromosómicas de ambos progenitores y otras anomalías anatómicas u hormonales de la madre (para satisfacer el criterio clínico de diagnóstico de SAF son necesarios 3 o más de estos eventos; este ítem forma parte de dicho criterio pero no lo cumple, por lo que se analiza de forma independiente).
 - Eventos obstétricos que no forman parte de los criterios de Sídney (en el caso de los antecedentes personales, se consideró como “presencia” la existencia de cualquiera de los siguientes eventos):
 - Síndrome HELLP definido por aparición de anemia hemolítica, elevación de las enzimas hepáticas y trombopenia.
 - Preeclampsia leve o moderada.
 - Preeclampsia grave o eclampsia y parto posterior a la semana 34.
 - Desprendimiento de placenta previamente normoinsera (DPPNI) y parto posterior a la semana 34 de gestación.

- Parto pretérmino (previo a la semana 37) por causas distintas de preeclampsia grave, eclampsia o insuficiencia placentaria.
- HTA gestacional.
- Diabetes gestacional.
- Muerte neonatal precoz (en la primera semana de vida).
- Crecimiento intraútero restringido (CIR).
- Oligohidramnios.

2.2.Eventos durante el seguimiento.

- Eventos trombóticos que cumplieran el criterio clínico para el diagnóstico de SAF durante el seguimiento: en caso de presencia, se especificó si fueron arteriales o venosos, y el número de cada tipo.
- Número de nuevas gestaciones durante el seguimiento.
- Eventos obstétricos durante el seguimiento, cumplieran o no el criterio clínico para el diagnóstico de SAF (en caso de presencia, se especificó si se trataba de alguno de los eventos que forman parte del criterio obstétrico de SAF o de otro tipo de eventos).
 - Eventos obstétricos que forman parte de los criterios de Sídney (en presencia, se especificó si se trataba de alguno de estos):
 - Eventos obstétricos que cumplen los criterios de Sídney (en el caso del seguimiento, se especificó si se trataba de alguno de los 3 eventos referidos en el apartado “Antecedentes personales”).
 - 1 ó 2 PG antes de la semana 10 de gestación, con las mismas características en el apartado “Antecedentes personales”.
 - Eventos obstétricos que no forman parte de los criterios de Sídney (en el caso de los eventos durante el seguimiento, se especificó si se trataba de alguno de los eventos en el apartado “Antecedentes personales”).
- Otros eventos clínicos no obstétricos relacionados con el SAF que no forman parte de los criterios de Sídney (en caso de presencia, se especificó a cuál o cuáles de los siguientes grupos pertenecía, así como su número):
 - Neurológicos: déficit cognitivo o lesiones características de la sustancia blanca en RMN.

- Hematológicos: microangiopatía trombótica (púrpura trombótica trombocitopénica o síndrome hemolítico-urémico), episodios de sangrado espontáneo en ausencia de tratamiento anticoagulante o trombopenia con recuento inferior a 100.000 plaquetas/mm³.
- Pulmonares: hemorragia alveolar en ausencia de tratamiento anticoagulante, hipertensión pulmonar, alveolitis fibrosante o síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA).
- Cardiovasculares: valvulopatía (engrosamiento valvular, endocarditis de Libman-Sacks, disfunción valvular) o angina estable.
- Cutáneos: livedo reticularis, livedo racemosa, gangrena digital, fenómeno de Raynaud, hemorragias en astilla, trombosis venosa superficial, úlceras postflebíticas, necrosis cutánea, púrpura, pseudovasculitis, anetoderma o vasculopatía livedoide.
- Renales: proteinuria asintomática, síndrome nefrótico, insuficiencia renal aguda (IRA) o insuficiencia renal crónica (IRC).
- Gastrointestinales: hemorragia digestiva (alta o baja) en ausencia de tratamiento anticoagulante, perforación esofágica, úlcus gástrico gigante, úlcus duodenal atípico, enfermedad veno-oclusiva hepática (EVOH), hipertensión portal o cirrosis hepática.
- Oculares: amaurosis fugax.
- Suprarrenales: infarto hemorrágico bilateral.
- Osteoarticulares: artritis u osteonecrosis.
- SAF catastrófico, definido como nuevos eventos trombóticos en tres o más órganos o tejidos en un período de tiempo igual o inferior a una semana, en presencia de aPL positivos o SAF, con confirmación de la presencia de microtrombos por biopsia de al menos un órgano o tejido y habiéndose excluido otras causas del cuadro.
- Exitus (en caso de presencia, se especificó la causa).
- Instauración de tratamiento específico para SAF y/o LES de forma continuada durante el seguimiento (cada uno como variable dicotómica):
 - ACO
 - Antiagregantes plaquetarios.
 - Heparina.
 - Antipalúdicos.

- Inmunoglobulina humana.
- Plasmaféresis.

Posteriormente se analizaron las posibles diferencias en las variables anteriores entre los grupos de estudio y entre los tres grupos de evolución serológica de aPL.

Objetivos secundarios.

A partir de las fichas de recogida de datos, se confeccionó una base de datos para realizar el análisis estadístico. Dicho análisis se llevó a cabo utilizando el paquete estadístico SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EEUU). En el análisis descriptivo se utilizaron frecuencias, porcentajes, medias, y, como medida de dispersión, la desviación típica o estándar.

En cuanto al análisis inferencial, en el análisis univariante se aplicó el test de Chi cuadrado (χ^2) para comparar dos variables cualitativas, la prueba de t de Student si una de las variables comparadas era cualitativa dicotómica y la otra era cuantitativa y ANOVA en el caso de comparar una variable cualitativa no dicotómica con otra cuantitativa. Se consideró como estadísticamente significativo todo valor de $p < 0,05$.

Se efectuó un análisis multivariante de regresión logística según los métodos “enter” y “hacia atrás condicional” y siguiendo el criterio de selección propuesto por Hosmer y Lemeshow, en el que se seleccionan las variables con un nivel de significación inferior a 0,250 para el análisis de regresión logística; además se consideró la relevancia clínica de las variables, independientemente de su significación estadística en este proceso de selección de variables.

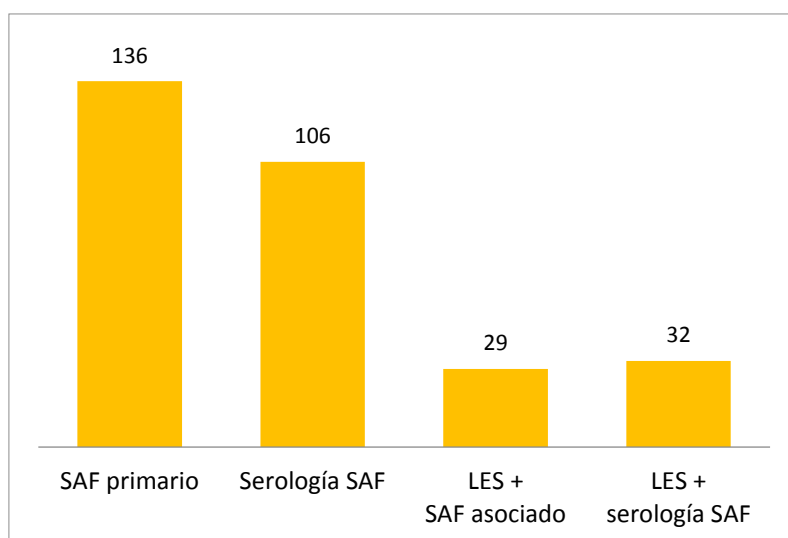
RESULTADOS

Para llevar a cabo el presente trabajo se revisaron las historias clínicas de un total de 489 pacientes; de todos ellos, 303 cumplieron los criterios de inclusión y fueron seleccionadas como objeto de estudio. El motivo de exclusión de los 186 pacientes restantes fue no cumplir los criterios diagnósticos del síndrome, bien por no confirmarse la serología o por no presentar eventos clínicos definitorios del mismo.

El periodo de tiempo en el que fueron incluidos los mismos abarcó desde enero de 1985 hasta 21 de enero de 2016. La edad media al diagnóstico de seropositividad de aPL fue de $41,10 \pm 14,02$ años con un rango de edades comprendido entre 9 y 89 años. Los pacientes fueron seguidos durante una media de $144,13 \pm 48,44$ meses, con un rango de 22,63 a 272,40 meses.

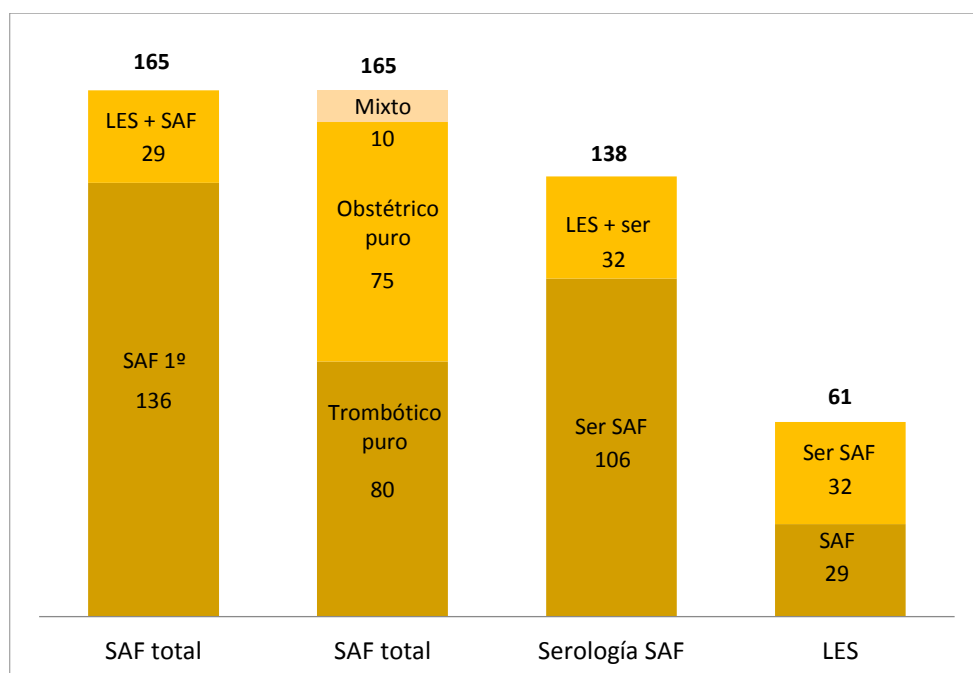
El total de los pacientes fue separado en varios grupos de estudio –variables según el objetivo a analizar-. Como puede verse en la Figura 3, inicialmente los pacientes fueron clasificados en SAF primario (n = 136), serología SAF (n = 106), LES con SAF asociado (n=29) y LES son serología SAF (n=32).

Figura 3: Pacientes clasificados en los distintos grupos a estudio I



Por intereses que más adelante se detallarán y como aparece representado en la Figura 4, el grupo de SAF primario fue a su vez clasificado según sus manifestaciones clínicas en SAF primario trombótico puro (n=80) –pacientes con sólo manifestaciones trombóticas-, SAF primario obstétrico puro (n=75) –pacientes con sólo manifestaciones obstétricas-. A lo largo del estudio, además, se utilizó el grupo serología SAF (n=138) –pacientes con serología aPL confirmada en condición primaria o asociada al LES- como elemento comparativo con los grupos de interés.

Figura 4: Pacientes clasificados en los distintos grupos a estudio II



Puesto que el objetivo fundamental del estudio es conocer la evolución serológica de los pacientes con fenómenos trombóticos, interesa estudiar por separado el total de éstos. Los datos pueden ser dados de varias maneras: una de ellas, representada en la Figura 5, forma parte de la clasificación ya anteriormente descrita; otra, reflejada en la Figura 6, clasifica a los pacientes según el contexto clínico en que aparece el síndrome, esto es, si se da o no asociado a otra patología, fundamentalmente LES.

Llegados a este punto, cabe destacar la tendencia actual de referirse al SAF desarrollado en el contexto de un LES como “SAF asociado” y no “secundario a”, ya que es considerado cada vez una entidad más independiente y claramente definida.¹²

Figura 5: Clasificación de los pacientes con eventos trombóticos

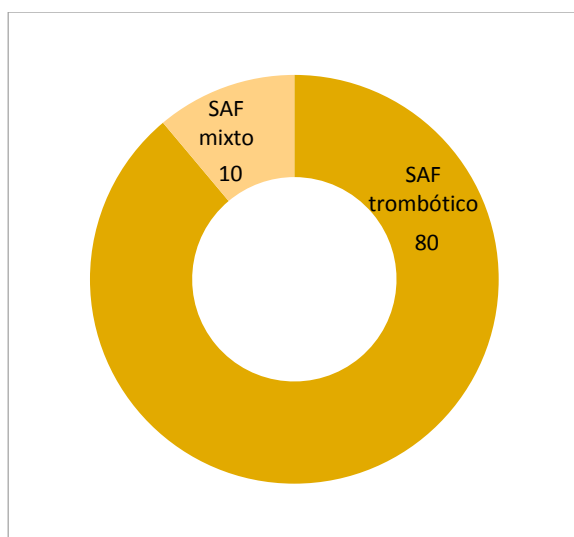
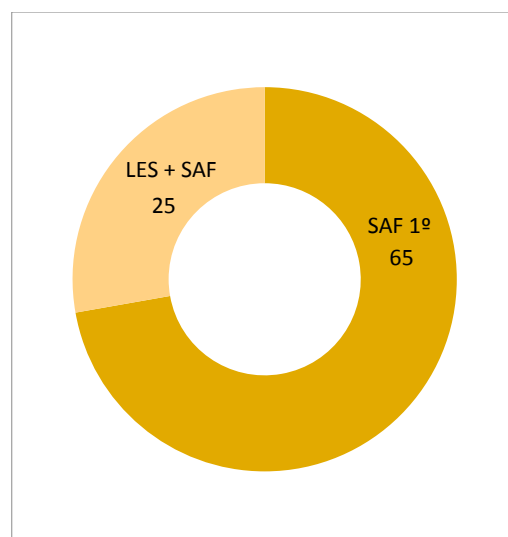


Figura 6: Clasificación de los pacientes con eventos trombóticos



Objetivo primero

En cuanto a la evolución de la serología aPL, y según lo expuesto en el apartado “Pacientes y métodos”, estudiando las determinaciones de anticuerpos, los pacientes fueron clasificados en tres grupos: persistentemente negativos, transitoriamente positivos, y persistentemente positivos. Fueron llevadas a cabo una media de $6,32 \pm 3,95$ determinaciones, con un rango de 2 a 26 determinaciones.

Tal y como aparece representado en la Tabla 2, del total de pacientes con fenómenos trombóticos puros (n=80), el 46,3% se hizo persistentemente negativo, el 12,5% transitoriamente positivo y el 41,2% persistentemente positivo. Comparando estos datos con los respectivos para los grupos SAF obstétrico puro (n=75) y serología SAF (n=138), se obtuvo una distribución muy parecida, no alcanzando la significación estadística (p=0,936).

Así, tasa de persistentemente positivos es de 41,2%, 37,3% y 43,4% para el grupo SAF trombótico puro (n=80), SAF obstétrico puro (n=75) y serología SAF (n=138) respectivamente. Tampoco se encontraron diferencias reseñables en la tasa de aPLs persistentemente negativos: 46,3%, 48,0% y 43,4% para el grupo de SAF trombótico puro (n=80), SAF obstétrico puro (n=75) y serología SAF (n=138) respectivamente.

De éstos en que sus aPLs evolucionaron hacia persistentemente negativos, se estudió el tiempo medio de negativización y su desviación típica: $62,32 \pm 41,221$ meses para el grupo SAF trombótico puro (n=80), $68,55 \pm 44,046$ meses para el grupo SAF obstétrico puro (n=75) y $51,14 \pm 40,39$ meses para el grupo serología SAF (n=138).

Tabla 2: Evolución serológica por grupos

	SAF trombótico puro (n=80)	SAF obstétrico puro (n=75)	Serología SAF (n=138)	p
aPL persistentemente negativos n (%)	37 (46,3)	36 (48,0)	59 (43,4)	0,936
aPL transitoriamente positivos n (%)	10 (12,5)	11 (14,7)	18 (13,2)	0,936
aPL persistentemente positivos n (%)	33 (41,2)	28 (37,3)	59 (43,4)	0,936

aPL: anticuerpos antifosfolípidos; SAF: síndrome antifosfolípido; p: significación

Objetivos secundarios

El primero de los objetivos secundarios trata de describir un perfil clínico e inmunológico de alto riesgo trombótico que pueda verse más frecuente y fuertemente implicado en el desarrollo de la clínica trombótica –SAF trombótico–, frente a cualquiera de las otras dos condiciones del síndrome –SAF obstétrico o serología SAF.

Para ello, se estudió y comparó en y entre cada uno de los grupos una serie de condiciones clínicas –antecedentes personales y eventos en el seguimiento– y de laboratorio –carga y perfil de autoanticuerpos– que a continuación se detallan.

En cuanto a las **condiciones clínicas**, tal y como aparece representado en la Tabla 3, se estudió en cada uno de los grupos la frecuencia de las siguientes variables: edad en años al diagnóstico, sexo, patología asociada fundamentalmente LES, y factores de riesgo cardiovascular como tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes o dislipemia.

La **edad media al diagnóstico** es de $46,58 \pm 15,47$ años del SAF trombótico puro (n=80), $40,50 \pm 14,46$ años de la serología SAF (n=138), frente a los $36,41 \pm 8,1$ años del SAF obstétrico puro (n=75).

En lo que al **sexo** se refiere, dejando a un lado el grupo SAF obstétrico puro (n=75) en el que por razones obvias la relación entre mujeres y hombres no existe, ésta es de 3:1 en SAF trombotico puro (n=80) y 9:1 en la serología SAF (n=138). Los datos fueron estadísticamente significativos (p<0,001).

Analizando los **factores de riesgo cardiovascular**, especialmente el hábito tabáquico, la hipertensión arterial y la dislipemia, en los pacientes del grupo SAF trombotico puro (n=80), se describe una mayor incidencia de los mismos, con cifras de 45,0% para el tabaquismo, 48,8% para la hipertensión arterial y 46,3% para la dislipemia. Los datos son estadísticamente significativos (p=0,025), (p<0,001), (p<0,001) respectivamente.

La asociación con el **LES** aparece en un 27,5% del SAF trombotico puro (n=80), un 23,2% en la serología SAF (n=138) y únicamente en un 5,3% de las pacientes del grupo SAF obstétrico puro (n=75). Los datos fueron estadísticamente significativos (p=0,001)

Tabla 3: Antecedentes personales por grupos de estudio

	SAF trombotico puro (n=80)	SAF obstétrico puro (n=75)	Serología SAF (n=138)	P
Edad media (DE)				
Al diagnóstico	46,58 ± 15,47	36,41 ± 8,1	40,50 ± 14,46	
Actual	58,07 ± 16,18	45,32 ± 9,17	50,15 ± 14,92	
Sexo (♀ / ♂)	3:1	-	9:1	
Mujeres ♀	57 (74,3)	74 (100)	119 (90,2)	<0,001
Hombres ♂	19 (25,7)	0 (0)	13 (9,8)	<0,001
FRCV n (%)				
Tabaquismo	36 (45,0)	28 (37,3)	37 (27,2)	0,025
HTA	39 (48,8)	10 (13,3)	25 (18,4)	<0,001
Dislipemia	37 (46,3)	5 (6,7)	16 (11,8)	<0,001
DM	4 (5,0)	4 (5,3)	2 (1,5)	0,225
LES n (%)	22 (27,5)	4 (5,3)	32 (23,2)	0,001

FRCV: factores de riesgo cardiovascular; SAF: síndrome antifosfolípido;
HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus p: significación

Continuando con las condiciones clínicas y centrándonos en el estudio de los episodios tromboticos del SAF, se procede al análisis de los mismos; así, se estudian los

antecedentes personales trombóticos y los eventos trombóticos durante el seguimiento del grupo SAF trombóticos puro (n=80). Los datos se reflejan en la Tabla 4.

Un 78,7% del SAF trombótico puro (n=80) presentó al menos un episodio trombótico como **antecedente personal** –previo a T0-. El territorio afectado con más frecuencia es el arterial (48,8%), seguido del venoso (25,0%); en cuatro ocasiones la trombosis se da en ambos territorios (3,8%) y sólo en una se presenta en la microvasculatura (1,3%).

En lo referente a los eventos trombóticos **durante el seguimiento**, se aprecia una reducción de su incidencia: un 43,75% del SAF trombótico puro (n=80) presentó al menos un episodio trombótico después de T0. El territorio arterial sigue siendo el más afectado (26,3%), seguido del venoso (12,5%); en dos ocasiones la trombosis se da en ambos territorios (2,5%), igual que la microvasculatura. El número medio de trombosis acontecidas en el seguimiento es $0,73 \pm 1,031$ en global, $0,44 \pm 0,84$ en el territorio arterial, y $0,28 \pm 0,729$ en el territorio venoso.

Tabla 4: Eventos trombóticos en el grupo SAF trombótico puro (n=80)

	Antecedentes personales	Eventos en el seguimiento
Trombosis n (%)	63 (78,7)	35 (43,75)
Arteriales	39 (48,8)	21 (26,3)
Venosas	20 (25,0)	10 (12,5)
Arterial y venosa	3 (3,8)	2 (2,5)
Microvasculatura	1 (1,3)	2 (2,5)

En cuanto a las **condiciones de laboratorio** usadas para valorar el riesgo trombótico de los distintos perfiles inmunológicos, las elegidas fueron: clase y carga de anticuerpos.

Los datos relativos a las **clases de anticuerpos**, representados en la Tabla 5, sitúan a los anticuerpos anticardiolipina (aCL) como la clase más asociada al grupo de serología SAF (n=138), con una frecuencia de 86,8% y una significación estadística del 0,026. El antocoagulante lúpico (AL) es, por otro lado, la clase de anticuerpos más asociada al SAF trombótico puro (n=80), con una frecuencia de 68,5% y una significación estadística del 0,003. No se encuentran diferencias en cuanto a los anticuerpos anti-beta2-glicoproteína en ninguno de los grupos.

Los datos relativos a la **carga de anticuerpos**, representados en la Tabla 6, no muestran diferencias entre ninguno de los grupos. El patrón de doble positividad aparece en un 45,0% de los pacientes del SAF trombótico puro (n=80), un 37,85 de los pacientes del SAF obstétrico puro (n=75) y un 44,1% de los pacientes con serología SAF (n=138). El patrón de triple positividad aparece en el 25% de los pacientes del SAF trombótico

puro (n=80), el 17,6% de los pacientes del SAF obstétrico puro (n=75) y en un 21,3% de las serología SAF (n=138). Los datos no son estadísticamente significativos (p=0,410).

Tabla 5: Clases de anticuerpos

	SAF trombótico puro (n=80)	SAF obstétrico puro (n=75)	Serología SAF (n=138)	<i>p</i>
Clases aPL n (%)				
aCL	63 (78,8)	53 (71,6)	118 (86,8)	0,026
aB2GPI	53 (66,2)	49 (66,2)	93 (68,4)	0,927
AL	37 (68,5)	8 (29,6)	29 (47,5)	0,003

aPL: anticuerpos antifosfolípidos; SAF: síndrome antifosfolípido; aCL: anticardiolipina, aB2GPI: anti-beta-2-glicoproteína; AL: anticoagulante lúpico; p: significación

Tabla 6: Carga de anticuerpos

	SAF trombótico puro (n=80)	SAF obstétrico puro (n=75)	Serología SAF (n=138)	<i>p</i>
Carga aPL n (%)				
Sólo uno positivo	24 (30,0)	33 (44,6)	47 (34,6)	0,410
Dos positivos	36 (45,0)	28 (37,8)	60 (44,1)	0,410
Triple positivo	20 (25)	13 (17,6)	29 (21,3)	0,410

aPL: anticuerpos antifosfolípidos; SAF: síndrome antifosfolípido; p: significación

El siguiente objetivo secundario analiza, dentro de cada uno de los grupos de estudio y de forma comparativa entre ellos, las diferentes interpretaciones en términos de factores de riesgo y manifestaciones clínicas que podría tener la heterogeneidad inmunológica que caracteriza al síndrome.

Para ello, se estudiaron los antecedentes personales y eventos durante el seguimiento dentro del grupo SAF trombótico puro (n=80) según la clasificación establecida en función de la evolución de sus anticuerpos: persistentemente negativos (n=37), transitoriamente positivos (n=10), y persistentemente positivos (n=33). Los resultados se detallan en la Tabla 7.

No existen diferencias en el **sexo** en cuanto a la relación entre mujeres y hombres. Los datos obtenidos no fueron estadísticamente significativo (p=0,501).

La asociación con el LES tampoco parece ser mayor en alguno de los grupos. Las tasas de 27,0%, 10,0% y 33,33% en persistentemente negativos (n=37), transitoriamente positivos (n=10), y persistentemente positivos (n=33) respectivamente, no fueron estadísticamente significativas (p=0,349).

Analizando los factores de riesgo cardiovascular, no se encuentran diferencias entre los grupos en las variables tabaquismo, dislipemia o diabetes. El único que parece asociarse al SAF trombótico con serología persistentemente positiva (n=33) es la HTA, presentando una tasa del 60,6% frente a los de 45,9% de los pacientes con serología persistentemente negativa (n=37). Aunque estos resultados no son estadísticamente significativos, se aproximan a la significación (p=0,071).

Tabla 7: Antecedentes personales según la evolución serológica

	Persistentemente negativos (n = 37)	Transitoriamente positivos (n=10)	Persistentemente positivos (n=33)	P
Sexo (♀ / ♂)	3:1	3:2	3:1	-
Mujeres ♀	27 (77,1)	6 (60,0)	24 (77,4)	0,501
Hombres ♂	8 (22,9)	4 (40,0)	7 (22,6)	0,501
FRCV n (%)				
Tabaquismo	18 (48,6)	4 (40,0)	14 (42,4)	0,823
HTA	17 (45,9)	2 (20,0)	20 (60,6)	0,071
Dislipemia	16 (43,2)	4 (40,0)	17 (51,5)	0,719
DM	2 (5,4)	0 (0,0)	2 (6,1)	0,734
LES n (%)	10 (27)	1 (10)	11 (33,3)	0,349

FRCV: factores de riesgo cardiovascular; SAF: síndrome antifosfolípido;
HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus p: significación

Si analizamos los antecedentes personales trombóticos según la evolución serológica, tal y como aparece representado en la Tabla 8, se aprecia una similar incidencia de eventos trombóticos previos a T0 en pacientes con serología persistentemente positiva (n=33), con una tasa de 81,8%, y en pacientes con serología persistentemente negativa (n=37), con una tasa de 75,7%. Los resultados no fueron estadísticamente significativos (p=0,817).

Tabla 8: Antecedentes personales según la evolución serológica

	Persistentemente negativos (n = 37)	Transitoriamente positivos (n=10)	Persistentemente positivos (n=33)	P
Trombosis n (%)	28 (75,7)	8 (80,0)	27 (81,8)	0,817
Arteriales	19 (51,4)	3 (30,0)	17 (51,5)	0,775
Venosas	8 (21,6)	4 (40,0)	8 (24,2)	0,775
Arterial y venosa	1 (2,7)	1 (10,0)	1 (3,0)	0,775
Microvasculatura	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,0)	0,775

Si continuamos con el análisis de los **eventos trombóticos durante el seguimiento**, tal y como aparece representado en la Tabla 9, existe una mayor incidencia de trombosis en los pacientes con serología persistentemente negativa (n=37) frente a aquellos con serología persistentemente positiva (n=33), siendo las tasas de trombosis de 51,4% y 30,3% respectivamente. Los resultados no son estadísticamente significativos (p=0,202)

Tabla 9: Eventos trombóticos durante el seguimiento según la evolución serológica

	Persistentemente negativos (n = 37)	Transitoriamente positivos (n=10)	Persistentemente positivos (n=33)	P
Trombosis n (%)	19 (51,4)	4 (40,0)	10 (30,3)	0,202
Arteriales	10 (27,0)	3 (30,0)	8 (24,2)	0,596
Venosas	7 (18,9)	1 (10,0)	2 (6,1)	0,596
Arterial y venosa	1 (2,7)	0 (0,0)	1 (3,0)	0,596
Microvasculatura	2 (5,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,596

Según lo fijado en “Material y métodos”, se procedió a hacer el análisis multivariante con las variables edad, tabaquismo, hipertensión, diabetes mellitus, dislipemia, LES, tratamiento antipalúdico y anticoagulante, a fin de identificar si alguna de ellas constituía un factor de riesgo independiente para la positividad persistente de los aPL. Los resultados se detallan en la Tabla 10 y Tabla 11.

El análisis multivariante confirmó la edad, la dislipemia y el LES como factor de riesgo independiente para la persistente positividad de los aPL, tanto con el método “enter” como con el método “hacia atrás condicional”, con riesgos relativos (RR) de 1,042 (IC 95% 1,019 a 1,065; p < 0,001) para la edad, 0,405 (IC 95% 0,196 a 0,836; p = 0,015) para la dislipemia y 2,247 (IC 95% 1,155 a 4,371; p = 0,017) para el LES.

Tabla 10: Análisis multivariante de regresión logística I: método “enter”.

	<i>p</i>	RR	IC 95% para el RR	
			Inferior	Superior
Edad	0,004	1,036	1,011	1,061
Tabaquismo	0,335	1,322	0,750	2,331
HTA	0,119	1,845	0,855	3,985
Dislipemia	0,009	0,343	0,153	0,768
DM	0,474	0,548	0,106	2,844
LES	0,119	1,967	0,841	4,603
Antipalúdicos	0,620	1,208	0,573	2,546
ACO	0,356	0,738	0,388	1,406

p, significación estadística; RR, riesgo relativo; IC, intervalo de confianza; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus *p*: significación ACO, anticoagulantes orales

Tabla 11: Análisis multivariante de regresión logística: método “hacia atrás”

		<i>p</i>	RR	IC 95% para el RR	
				Inferior	Superior
Paso 1	Edad	0,004	1,036	1,011	1,061
	Tabaquismo	0,335	1,322	0,750	2,331
	HTA	0,119	1,845	0,855	3,985
	Dislipemia	0,009	0,343	0,153	0,768
	DM	0,474	0,548	0,106	2,844
	LES	0,119	1,967	0,841	4,603
	Antipalúdicos	0,620	1,208	0,573	2,546
	ACO	0,356	0,738	0,388	1,406
Paso 2	Edad	0,04	1,036	1,011	1,061
	Tabaquismo	0,304	1,343	0,765	2,360

	HTA	0,109	1,872	0,869	4,031
	Dislipemia	0,009	0,342	0,153	0,764
	DM	0,474	0,549	0,106	2,839
	LES	0,19	2,243	1,141	4,410
	ACO	0,369	0,745	0,392	1,416
Paso 3	Edad	0,05	1,035	1,011	1,060
	Tabaquismo	0,322	1,328	0,757	2,329
	HTA	0,120	1,831	0,855	3,924
	Dislipemia	0,008	0,338	0,152	0,755
	LES	0,018	2,264	1,152	4,448
	ACO	0,37	0,750	0,395	1,423
Paso 4	Edad	0,004	1,035	1,011	1,060
	Tabaquismo	0,349	1,307	0,747	2,287
	HTA	0,164	1,688	0,807	3,531
	Dislipemia	0,005	0,318	0,144	0,702
	LES	0,021	2,199	1,124	4,304
Paso 5	Edad	0,005	1,035	1,010	1,059
	HTA	0,147	1,724	0,825	3,601
	Dislipemia	0,006	0,339	0,155	0,738
	LES	0,021	2,196	1,124	4,289
Paso 6	Edad	<0,001	1,042	1,019	1,065
	Dislipemia	0,015	0,405	0,196	0,836
	LES	0,017	2,247	1,155	4,371

p, significación estadística; RR, riesgo relativo; IC, intervalo de confianza; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus *p*: significación ACO, anticoagulantes orales

El tercer y último objetivo secundario pretende valorar el impacto de la introducción del tratamiento específico para el síndrome en términos de clínica y pronóstico. Se valorará la terapia con fármacos antipalúdicos, anticoagulantes orales, antiagregantes.

Para ello, en un primer lugar se estudia el tratamiento instaurado en cada uno de los grupos clínicos: SAF trombótico puro, SAF obstétrico puro y serología SAF; para posteriormente hacerlo en cada uno de los grupos serológicos: persistentemente negativos, transitoriamente positivos y persistentemente positivos.

Los datos referentes al análisis de los **grupos clínicos** se presentan en la Tabla 12. En cuanto al tratamiento con antipalúdicos, se ve que el SAF trombótico puro (n=80) y la serología SAF (n=138) son más tratados que los SAF obstétrico puro (n=75). En cuanto al tratamiento con anticoagulantes, el grupo SAF trombótico puro (n=80) es el de mayor incidencia frente a cualquiera de los otros grupos. Por último, el tratamiento antiagregante presenta altas tasas en todos los grupos, predominando en el SAF obstétrico puro (n=75) y en la serología SAF (n=138). Estos resultados fueron estadísticamente significativos para el tratamiento con antipalúdicos ($p < 0,001$).

Tabla 12: Tratamiento instaurado durante el seguimiento I

	SAF trombótico puro (n=80)	SAF obstétrico puro (n=75)	Serología SAF (n=138)	P
Antipalúdico	30 (37,5)	12 (16)	45 (33,8)	<0,001
ACO	58 (72,5)	3 (4,0)	17 (12,8)	<0,001
Antiagregantes	60 (75,9)	73 (97,3)	121 (89,6)	>0,05

Los datos referentes al análisis de los **grupos serológicos** se presentan en la Tabla 13 para el grupo total de SAF trombótico puro más SAF obstétrico puro; y en la Tabla 14 para el SAF trombótico.

Empezando por el estudio del grupo suma SAF trombótico puro y SAF obstétrico puro (n=165), se ve que los pacientes con evolución serológica persistentemente positiva (n=61) tienen una mayor tasa de tratamiento con antipalúdicos, siendo ésta de un 39,5%, superior a la de cualquiera de los otros grupos. El resultado es estadísticamente significativo ($p=0,019$); analizando la relación del grupo persistentemente positivo con cada una de las otras dos, persistentemente negativos y transitoriamente positivos, la significación se mantuvo para ambas ($p=0,006$ y $p=0,028$ respectivamente). No se encontraron diferencias en el tratamiento con ACO o antiagregante entre los grupos.

Aunque sin ser estadísticamente significativo ($p=0,082$), tendencia descrita para el conjunto anterior, se confirma cuando se estudia por separado el grupo SAF trombótico puro (n=80).

Tabla 13: Tratamiento instaurado durante el seguimiento II
(SAF trombótico puro + SAF obstétrico puro)

	Persistentemente negativos (n = 73)	Transitoriamente positivos (n=21)	Persistentemente positivos (n=61)	P
Antipalúdico	15 (20,5)	3 (14,3)	24 (39,3)	0,019
ACO	28 (38,4)	7 (33,3)	26 (42,6)	0,733
Antiagregantes	62 (86,1)	18 (85,7)	53 (86,9)	0,987

p, significación estadística; ACO, anticoagulantes orales

Tabla 14: Tratamiento instaurado durante el seguimiento II
(SAF trombótico puro)

	Persistentemente negativos (n = 37)	Transitoriamente positivos (n=10)	Persistentemente positivos (n=33)	P
Antipalúdico	13 (35,1)	1 (10)	16 (48,5)	0,082
ACO	27 (73,0)	7 (70,0)	24 (72,7)	0,982
Antiagregantes	27 (75,0)	8 (80,0)	25 (75,8)	>0,05

p, significación estadística; ACO, anticoagulantes orales

DISCUSIÓN

La respuesta al objetivo principal del presente estudio es que, del total de los 80 pacientes con clínica trombótica pura, sólo un 41,2% presenta a lo largo del seguimiento una serología persistentemente positiva. Estas cifras son muy similares a las de pacientes obstétricos puros o con las serologías SAF, con tasas de persistencia de positividad de un 37,3% y un 43,4% respectivamente. Ello nos demuestra que la evolución serológica es indistinguible en los grupos analizados, y que no existe una persistencia de positivización en pacientes trombóticos.

De la misma manera, de ese mismo total de 80 pacientes trombóticos puros, sólo un 46,3% presenta una serología persistentemente negativa. Cifras similares se obtienen en el resto de grupos, describiéndose una tasa de persistencia de negativización del 48,0% para los obstétricos puros y 43,4% para las serologías. Esto nos confirma que no aparecen diferencias entre los grupos analizados, y que no existe una menor tasa de negativización en pacientes trombóticos.

No existen en la literatura actual estudios que analicen la evolución serológica en series de pacientes con síndrome antifosfolípido trombotico primario. En un estudio prospectivo de pacientes con SAF secundario a LES²⁰ se observó una negativización persistente de todos los anticuerpos en un 58,6% de los pacientes a lo largo de un media de seguimiento de 10 años, con unos criterios de negativización similares a los establecidos en nuestro estudio. Por el contrario, en un estudio de más corto seguimiento²¹, los aPL se mantuvieron persistentemente positivos durante al menos tres cuartas partes de los test subsiguientes durante una media de 2,4 años para el AL, 3,5 años para los aCL y 1,0 para los aB2GP1.

Del intento de determinar un perfil clínico e inmunológico de alto riesgo trombotico, se conoce que, clínicamente los pacientes con SAF trombotico son mayores, tienen más factores de riesgo cardiovascular –especialmente dislipemia e hipertensión arterial y en menor medida tabaquismo-, es tres veces más el número de mujeres, y su cuadro aparece más en el contexto de un lupus eritematoso sistémico (LES), que en cualquiera de los otros dos grupos comparativos (SAF obstétrico y serología SAF).

Profundizando en esto, sabemos que los SAF tromboticos puros presentan una edad media al diagnóstico de $46,58 \pm 15,47$ años, frente a los $36,41 \pm 8,1$ años de las pacientes SAF obstétricas puras. Esto se explica por dos razones: la primera y más obvia porque la clínica obstétrica tiene necesariamente que presentarse en la edad fértil de la vida de las pacientes, y la segunda porque la edad lleva consigo un mayor riesgo de aparición de los llamados fenómenos “second hit” en el desarrollo de la clínica trombotica.

En cuanto al estudio univariante de los factores de riesgo cardiovascular, los pacientes tromboticos puros presentan una tendencia clara a la dislipemia e hipertensión arterial (HTA), y no tan clara el hábito tabáquico –considerando el pasado y el actual-. Las tasas de hipertensión arterial alcanzan el 48,8% en los pacientes tromboticos puros frente al 13,3% de las pacientes obstétricas puras o el 18,4% de las serologías SAF. Por otro lado, las tasas de dislipemia en los pacientes tromboticos puros llegan alcanzar la cifra de 46,3% frente el 6,7% de las pacientes obstétricas puras o el 11,8% de las serologías.

El mismo análisis fue realizado excluyendo de cada uno de los grupos –trombotico, obstétrico y serología- a los pacientes con SAF asociado a LES, para valorar diferencias. Así bien, no se encontraron resultados diferentes.

De estos resultados se puede deducir que los pacientes con SAF trombotico puro necesitarán un mayor control de los factores de riesgo cardiovascular, especialmente de la hipertensión y dislipemia.

Terminando de describir el perfil clínico de nuestros pacientes tromboticos, llegamos a conocer que el 78,7% de ellos presentaron al menos un evento trombotico antes del diagnóstico del síndrome, siendo el territorio arterial el más afectado, la mayoría en forma de accidente cerebrovascular o infarto agudo de miocardio.

Con el fin de describir el perfil inmunológico de alto riesgo trombotico planteado en el segundo de nuestros objetivos, se estudiaron las clases predominantes en cada uno de los grupos y la carga de anticuerpos.

Los resultados referentes a las clases de anticuerpos, sitúan a los anticardiolipina como los más asociados a la serología SAF, presentan en un 86,8% de los pacientes. No se encontraron diferencia en cuando a los anticuerpos anti-beta2-glicoproteína. Por último, la asociación del anticoagulante lúpico con el SAF trombótico aparece claramente definida en esta serie, con una tasa de 68,5% en los pacientes pertenecientes a dicho grupo. Un artículo sobre los factores de riesgo en el síndrome antifosfolípido se refiere al AL como el factor predictor de trombosis más valioso.¹⁷

Continuando con el perfil inmunológico de alto riesgo trombótico, se estudiaron la carga de anticuerpos en cada uno de los grupos a estudio. Los resultados no permiten establecer diferencias entre cada uno de los grupos. Tal y como se describe en el artículo arriba mencionado, la triple positividad de aPLs está fuertemente asociada a mayor riesgo trombótico frente a la doble o única positividad.¹⁷ Según nuestros resultados y en contra de la literatura, no puede confirmarse que el patrón de triple positividad (anticardiolipina, anticoagulante lúpico y antibeta2glicoproteína) se asocie a un mayor riesgo de trombosis.

Es importante tener en cuenta que en la práctica clínica las determinaciones de anticoagulante lúpico no se usan para monitorizar la evolución serológica de los pacientes pues la terapia anticoagulante interfiere en sus resultados, esto podría explicar en parte las menores tasas de triples positivos en el grupo trombótico.

El segundo de los objetivos secundarios perseguía analizar la significación clínica de la heterogeneidad inmunológica que caracteriza al síndrome. Estudiando la evolución serológica y los factores clínicos influyentes en los pacientes trombóticos puros, se concluyó que ni el sexo, ni el LES, ni los factores de riesgo cardiovascular suponían diferencias como variables independientes entre cada grupo: persistentemente negativos, transitoriamente positivos y persistentemente positivos tenían relaciones similares en cuanto a aquéllas. La única variable que acercándose a la significación estadística podría suponer diferencia entre grupos es la hipertensión arterial, presente en el 60,6% de los pacientes persistentemente positivos, frente a un 45,9% de los pacientes persistentemente negativos.

El mismo análisis fue realizado excluyendo de cada grupo –persistentemente negativo, transitoriamente positivo y persistentemente positivo- el SAF asociado a LES, para valorar diferencias. Así bien, no se encontraron resultados diferentes.

El análisis multivariante de las variables edad, tabaquismo, HTA, diabetes, dislipemia, LES, tratamiento antipalúdico y anticoagulación, fue llevado a cabo con el fin de identificar si alguna de éstas constituía un factor de riesgo independiente para la positividad persistente de los aPL. Los resultados confirmaron la edad, la dislipemia y el LES como factor de riesgo independiente para aquello.

Ahondando en los resultados del análisis multivariante, las *odd ratios* obtenidas por el mismo corresponden a 1,042 (IC 95% 1,019 a 1,065; $p < 0,001$) para la edad, 0,405 (IC 95% 0,196 a 0,836; $p = 0,015$) para la dislipemia y 2,247 (IC 95% 1,155 a 4,371; $p = 0,017$) para el lupus. Ello tiene dos lecturas: la primera es que la edad y en mayor medida el presentar el síndrome en el contexto del LES se asocia con un mayor riesgo

de tener una serología persistentemente positiva. La otra es que la dislipemia protege frente a la positivización persistente en los aPLs; puede que esto sea un efecto indirecto del uso de estatinas en el tratamiento de la dislipemia, más frecuente entre los pacientes con SAF trombótico.

Tal y como se expone en un reciente artículo sobre nuevas terapias en el síndrome antifosfolípido²³, las estatinas son consideradas agentes reductores del colesterol con efectos antiinflamatorios, inmunoreguladores y antitrombóticos adicionales in vivo e in vitro. Las estatinas han demostrado disminuir la activación celular inducida por los anticuerpos antifosfolípidos mediante la inhibición de moléculas de adhesión y la interleucina IL6 así como la inversión de la regulación del factor tisular. También se ha descrito una desregulación del receptor 2 de la proteasa activada de neutrófilos, lo que se ha visto que previene de la pérdida fetal en estas pacientes.

En cuanto a antecedentes personales y eventos trombóticos durante el seguimiento no existieron diferencias significativas entre los grupos. Persistentemente positivos, transitoriamente positivos y persistentemente negativos tienen tasas parecidas de eventos trombóticos tanto antes como después de T0. El territorio vascular es el más frecuentemente afectado, sin existir asociación con la evolución de la serología.

Valorando el impacto de la introducción del tratamiento específico para el síndrome antifosfolípido, tal y como se proponía en el tercer y último objetivo secundario, se conocen qué fármacos son los más empleados en cada uno de los grupos clínicos a estudio. Así, se sabe que el tratamiento con antipalúdicos está más instaurado en pacientes con SAF trombótico puro y en pacientes con serología SAF –probablemente por la gravedad de sus manifestaciones y por una mayor asociación con pacientes con LES–, en un 37,5% y 33,8% respectivamente. Por otro lado, la tasa de terapia anticoagulante es máxima, como es lógico y recomienda la literatura²², en los pacientes con SAF trombótico, alcanzando cifras de hasta 72,5%. En último lugar, se describe una alta incidencia de terapia con antiagregantes en todos los grupos: presente en el SAF obstétrico puro en un 97,3% de las pacientes, en la serología SAF en un 89,6 de los casos y en el SAF obstétrico en un 75,9% de los pacientes, en su gran mayoría asociado a la anticoagulación.

Es importante aclarar y tener en cuenta que, puesto que el pool de sujetos del estudio se extrajo de las listas de pacientes seguidas en el Servicio de Reumatología, el grupo de serología SAF es un grupo sesgado ya que en su mayoría son pacientes sintomáticos con eventos clínicos que no satisfacen los criterios definitorios del síndrome, especialmente manifestaciones obstétricas.

Estudiando el impacto del tratamiento sobre la evolución serológica de los aPL, se ve una asociación estadísticamente significativa del tratamiento con antipalúdicos con el grupo de pacientes con serología persistentemente positiva, frente a cualquiera de los dos grupos restantes.

Las principales limitaciones de nuestro estudio son las inherentes a todo estudio de carácter retrospectivo; este aspecto ha dificultado la recogida precisa de algunos datos que podrían haber sido relevantes, como la obesidad, la presencia de factores de

riesgo transitorios para trombosis (anticonceptivos hormonales orales, inmovilización prolongada), infecciones que puedan positivizar los aPL o las fechas de retirada de tratamiento antiagregante en un importante número de pacientes. Además, no se realizó un seguimiento homogéneo en todos los pacientes y en algunos casos se perdió el seguimiento. Otra limitación podría ser el uso de diferentes test para la determinación de aPL a lo largo del tiempo, algo inevitable dado lo prolongado del seguimiento, si bien un estudio previo²¹ no encontró variaciones importantes en cuanto a resultados al medir los aPL en diferentes laboratorios.

Por otra parte, consideramos que el presente estudio tiene algunos puntos fuertes por los que realzar el valor de los resultados obtenidos. En primer lugar, no existe en la literatura ningún trabajo de las mismas características al que se presenta. En segundo lugar, la serie de pacientes incluidos (n=303) es importante en lo que respecta al tema en estudio. En tercer lugar, el seguimiento de las pacientes fue muy prolongado, lo que permite tener una perspectiva longitudinal de esta patología. Otro aspecto destacable es que el número de determinaciones de aPL a lo largo del seguimiento fue muy alto, y además prolongado en el tiempo.

CONCLUSIONES

- La tasa de persistentemente positivos en el grupo de SAF trombótico es del 41,2% a lo largo del seguimiento, sin presentar diferencias con otros grupos.
- Los pacientes del grupo SAF trombótico puro presentan más factores de riesgo cardiovascular, por lo que en ellos cabría exigir un mayor control de los mismos.
- El perfil clínico de alto riesgo trombótico viene determinado por la edad, el sexo femenino, la dislipemia y la hipertensión.
- El perfil inmunológico de alto riesgo trombótico lo condiciona fundamentalmente el anticoagulante lúpico, sin encontrarse diferencias en cuanto a la carga de anticuerpos.
- La edad y el LES son considerados factor de riesgo independientes para la persistencia de positividad de aPLs.
- La dislipemia es considerada un factor protector para la persistencia de positividad de aPLs, probablemente debido a un efecto indirecto de la terapia con estatinas.
- Los pacientes con anticuerpos persistentemente positivos reciben con mayor frecuencia terapia con antipalúdicos, probablemente debido bien a una mayor asociación con el les y/o una mayor gravedad de la enfermedad

AGRADECIMIENTOS

Nos gustaría dar las gracias a Pedro Muñoz por su ayuda con el análisis estadístico y a Leyre Riancho Zarrabeitia por su colaboración directa en el desarrollo del estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wendy Lim. Antiphospholipid syndrome. American society of Hematology. Hematology 2013. Updates in aggressive thrombotic disease: 675 – 680
2. Cloé Comarmond, Patrice Cacoub. Antiphospholipid syndrome: from pathogenesis to novel immunomodulatory therapies. Elsevier. Autoimmunity Reviews 2013 (12): 752-757
3. Jose A. Gómez-Puerta, Ricard Cervera. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. Elsevier. Autoimmunity Reviews 2013 (48-49): 20-25
4. Raquel Ruiz-García, Manuel Serrano, José Ángel Martínez-Flores, Sergio Mora, Luis Morillas, María Ángeles Martín-Mola, et al. Isolated IgA Anti- β 2 Glycoprotein I Antibodies in Patients with Clinical Criteria for Antiphospholipid Syndrome. Journal of Immunology Research. 2014, Article ID 704395, 8 pages
5. Douglas A. Triplett, MD. Antiphospholipid Antibodies. Arch Pathol Lab Med. 2002; 126: 1424 -1429
6. Rabih Nayfe, Imad Uthman, Jessica Aoun, Ehab Saad Aldin, Mira Merashli, Munther A. Khamashta. Seronegative antiphospholipid syndrome. Rheumatology 2013 (52); 1358-1367
7. Fabrizio Conti, Antonella Capozzi, Simona Truglia, Emanuela Lococo, Agostina Longo, Roberta Misasi, et al. The Mosaic of “Seronegative” Antiphospholipid Syndrome. Journal of Immunology Research. 2014, Article ID 389601, 7 pages
8. Luci Maria Santana Dusse, Fernanda Dias e Silva, Letícia Gonçalves Freitas, Danyelle Romana Alves Rios, Sandra Cristina Armond, Milena Soriano Marcolino. Antiphospholipid syndrome: a clinical and laboratorial challenge. Assoc Med Bras 2014; 60(2):181-186
9. Quitterie Reynaud, Jean-Christophe Lega, Patrick Mismetti, Céline Chapelle, Denis Wahl, Pascal Cathébras, et al. Risk of venous and arterial thrombosis according to type of antiphospholipid antibodies in adults without systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. Elsevier. Autoimmunity Reviews 2013 (13): 595-608
10. Ali Nayer, Luis M. Ortega. Catastrophic antiphospholipid syndrome: a clinical review. J Nephropathol. 2014; 3(1): 9-17

11. Guillermo Ruiz-Irastorza, Mark Crowther, Ware Branch, Munther A Khamashta. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010. 376:1498-1509
12. S. Miyakis, M. D. Lockshin, T. Atsumi, D. W. Branch, R. L. Brey, R. Cervera, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 4: 295-306
13. Varun Dhir, Benzeeta Pinto. Antiphospholipid syndrome: a review. *Journal of Mahatma Gandhi Institute of Medical Sciences*. 2014 (19): 9-28
14. Deepa Jayakody Arachchillage, Hannah Cohen. Antiphospholipid syndrome. *Elsevier. Medicine* 42 (3): 156-161
15. Pier Luigi Meroni, Cecilia Beatrice Chighizola, Francesca Rovelli, Maria Gerosa. Antiphospholipid syndrome in 2014: more clinical manifestations, novel pathogenic players and emerging biomarkers. *Arthritis Research & Therapy* 2014, 16:209
16. V. Pengo, A. Banzato, G. Denas, S. Padayattil Jose, E. Bison, A. Hoxha, et al. Correct laboratory approach to APS diagnosis and monitoring. *Autoimmunity Reviews* 12 (2013) 832-834
17. Laura Andreoli, Angela Tincani. Beyond the syndrome: antiphospholipid antibodies as risk factors. *Arthritis & rheumatism*. 2012;(64): 342–345
18. Aleksandra Matyja-Bednarczyk, Jakub Swadźba, Teresa Iwaniec, Marek Sanak, Sylwia Dziejzina, Adam Ćmiel, et al. Risk factors for arterial thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Thrombosis research*. 2014; (133): 173-176
19. Xingshun Qi, MD, Valerio De Stefano, MD, Chunping Su, MLS, Ming Bai, MD, Xiaozhong Guo, MD, PhD, and Daiming Fan, MD, PhD. Associations of antiphospholipid antibodies with splanchnic vein thrombosis: a systematic review with meta-analysis.
20. Martinez-Berriotxo A, Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV et al. Transiently positive anticardiolipin antibodies and risk of thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007; 16(10):810-6.
21. Erkan D, Derksen WJ, Kaplan V, et al. Real world experience with antiphospholipid antibody tests: how stable are results over time? *Ann Rheum Dis*. 2005 Sep;64(9):1321-5.
22. G Ruiz-Irastorza, MJ Cuadrado, I Ruiz-Arruza, R Brey, M Crowther, R Derksen, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: Report of a Task Force at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Lupus* 2011 20: 206
23. Danieli Andrade, Maria Tektonidou. Emerging Therapies in Antiphospholipid Syndrome. *Curr Rheumatol Rep* (2016)18: 22

ANEXOS

Anexo 1: Criterios diagnósticos del síndrome antifosfolípido³

Para el diagnóstico del síndrome antifosfolípido (SAF) se requieren al menos un criterio clínico y uno de laboratorio.

Criterios clínicos

- 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 histopatológico.
- Morbilidad durante el embarazo:
 - Uno o más abortos de un feto morfológicamente normal de al menos 10 semanas de gestación, con morfología normal del feto documentada mediante ultrasonografía o examen directo del feto.
 - Uno o más partos prematuros de un neonato morfológicamente normal antes de la semana 34 de gestación debido a: a) eclampsia o pre-eclampsia severa o b) insuficiencia placentaria.
 - Tres o más abortos espontáneos consecutivos antes de la semana 10 de gestación, habiendo descartado anomalías anatómicas u hormonales de la madre y anomalías cromosómicas tanto maternas como paternas.

Criterios de laboratorio*

- Anticoagulante lúpico (AL), determinado de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (Subcomité científico de anticoagulante lúpico/anticuerpos antifosfolípido).
- Anticuerpos anticardiolipina (ACL) tipo IgG y/o IgM medidos por ELISA, a títulos medios o elevados (> 40 GPL o MPL, ó > percentil 99).
- Anticuerpos anti β 2-glicoproteína I tipo IgG y/o IgM medidos por ELISA, a títulos > percentil 99.

*Para considerar el diagnóstico de síndrome antifosfolípido se deben obtener resultados positivos en suero o plasma, al menos en dos ocasiones, con un tiempo de 12 semanas entre las determinaciones.

Anexo 2: Hoja de recogida de datos

A. Grupo de estudio:

SAF primario / Serología SAF / LES + serología SAF / LES + SAF asociado

B. Datos personales

Código:

Fecha de nacimiento:

Fecha de diagnóstico de aPL (+):

Edad al diagnóstico aPL (+):

Fecha de diagnóstico de SAF o LES

Fecha de revisión HC:

Edad (revisión HC):

Duración del seguimiento (meses):

C. Serología de aPL

1. Evolución de los títulos de aPL a lo largo del seguimiento:

	aCL		aB2GP1		AL (+/-)
	IgG (GPL-U)	IgM (MPL-U)	IgG (GPL-U)	IgM (MPL-U)	
T ₀					
% positivos					

2. Clasificación del paciente:

- a. Persistentemente negativo
- b. Transitoriamente positivo
- c. Persistentemente positivo
- d. Evolución insuficiente (excluída)

E. Historia obstétrica (antes y durante el seguimiento) G A P C

	Fecha de parto	Meses respecto a T ₀	Eventos obstétricos
A			
B			
C			
D			
E			
F			

D. Antecedentes familiares

Eventos trombóticos confirmados en familiares de primer grado (sí/no):

Eventos obstétricos confirmados en familiares de primer grado (sí/no):

E. Antecedentes personales

1. FRCV (sí/no):

Tabaquismo (sí/no):

Obesidad (sí/no):

DM (sí/no):

HTA (sí/no):

Dislipemia (sí/no):

2. Fármacos previos (sí/no):

Heparina (sí/no):

ACO (sí/no):

Antiagregantes (sí/no):

Glucocorticoides (sí/no):

Antipalúdicos (sí/no):

Inmunosupresores (sí/no):

3. Eventos trombóticos confirmados (sí/no):

Arteriales (nº):

Venosos (nº):

4. Eventos obstétricos adversos confirmados (sí/no):

Pérdidas gestacionales <10 sem (nº):

Pérdidas gestacionales >10 sem (nº):

Parto pretérmino <34 sem por preeclampsia grave, eclampsia o insuficiencia placentaria (nº):

Otros eventos que no cumplen los criterios de Sydney (sí/no):

Síndrome HELLP (nº):

Preeclampsia leve o moderada (nº):

Preeclampsia grave (nº):

DPPNI y parto > 34 semanas:

Parto pretérmino por otras causas (nº):

HTA gestacional (nº):

Diabetes gestacional (nº):

Muerte neonatal precoz (nº):

CIR (nº):

Macrosomía (nº):

Oligohidramnios (nº):

F. Factores de riesgo transitorios para trombosis durante el seguimiento

AHOE (sí/no):

Nuevas gestaciones (nº):

G. Eventos relacionados con el SAF durante el seguimiento

1. Eventos obstétricos que cumplan los criterios de Sydney (sí/no):

Pérdidas gestacionales <10 semanas (nº):

Pérdidas gestacionales >10 semanas (nº):

Parto pretérmino <34 semanas por preeclampsia grave, eclampsia o insuficiencia placentaria (nº):

2. Eventos trombóticos que cumplan los criterios de Sydney (sí/no):

a. Arteriales (nº):

ACVA arterial (excepto AIT) (nº):

AIT (nº):

IAM (nº):

Angina inestable (sí/no):

Renal (nº):

Trombosis mesentérica (sí/no):

Trombosis arterial periférica (nº):

Otra localización (nº):

b. Venosos (nº):

Trombosis en miembro inferior (nº):	TEP (nº):
Trombosis de v. renal (sí/no):	Síndrome de Budd-Chiari (sí/no):
Trombosis en miembro superior (nº):	Trombosis de venas retinianas (nº):
ACVA venoso (nº):	Trombosis de v. cavas (nº):
Otra localización (nº):	

3. Otros eventos relacionados con el SAF que no forman parte de los criterios (sí/no):

a. Neurológicos

Déficit cognitivo (sí/no):	Lesiones en RMN (sí/no):
----------------------------	--------------------------

b. Hematológicos

PTT (sí/no):	SHU (sí/no):
Hemorragias espontáneas (sí/no):	Trombopenia < 100.000 (sí/no):

c. Pulmonares

Hemorragia alveolar (sí/no):	Hipertensión pulmonar (sí/no):
Alveolitis fibrosante (sí/no):	SDRA (sí/no):

d. Cardiovasculares

Valvulopatía (sí/no):	Angina estable(sí/no):
-----------------------	------------------------

e. Cutáneos

Livedo reticularis (sí/no):	Livedo racemosa (sí/no):
Raynaud o gangrena digital (sí/no):	Hemorragias en astilla (sí/no):
Trombosis venosa superficial (sí/no):	Úlceras postflebíticas (sí/no):
Necrosis cutánea (sí/no):	Púrpura (sí/no):
Pseudovasculitis (sí/no):	Anetoderma (sí/no):
Vasculopatía livedoide (sí/no):	

f. Renales

Proteinuria asintomática (sí/no):

Síndrome nefrótico (sí/no):

IRA (sí/no):

IRC (sí/no):

g. Gastrointestinales

Hemorragia digestiva (sí/no):

Perforación esofágica (sí/no):

Úlcus gástrico gigante (sí/no):

Úlcus duodenal atípico (sí/no):

EVOH (sí/no):

Hipertensión portal (sí/no):

Cirrosis hepática (sí/no):

h. Oculares (amaurosis fugax, sí/no):

i. Obstétricos

Síndrome HELLP (nº):

Preeclampsia leve o moderada (nº):

Preeclampsia grave (nº):

DPPNI y parto > 34 semanas:

Parto pretérmino por otras causas (nº):

HTA gestacional (nº):

Diabetes gestacional (nº):

Muerte neonatal precoz (nº):

CIR (nº):

Macrosomía (nº):

Oligohidramnios (nº):

j. Suprarrenales

Infarto hemorrágico bilateral (sí/no):

k. Osteoarticulares

Artritis (sí/no):

Osteonecrosis (sí/no):

4. SAF catastrófico (sí/no):

5. Exitus (sí/no):

Causa de exitus:

6. Comorbidades

H. Tratamientos instaurados durante el seguimiento

Instauración de tratamiento específico durante el seguimiento (sí/no):

Heparina (sí/no): ACO (sí/no): Antiagregantes (sí/no):
Inmunoglobulina (sí/no): Plasmaféresis (sí/no): Interleucina-3 (sí/no):
Glucocorticoides (sí/no): Antipalúdicos (sí/no): Otros inmunosupresores (sí/no):

	Heparina	ACO	Antiagregantes
Fármaco			
Fecha de inicio			
Fecha de retirada			
Duración			

Anexo 3: Certificado del Comité de ética Clínica de Cantabria



COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE CANTABRIA IDIVAL



T. CONCEPCION SOLANAS GUERRERO, Secretario/a del **COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE CANTABRIA**

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del Investigador Principal del estudio:

TÍTULO: Evolución serológica en pacientes con síndrome antifosfolípido y patología trombótica.

TIPO DE ESTUDIO: Proyecto de Investigación (Código interno: 2016.061)

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIC, emite un informe **FAVORABLE** para que dicho Estudio sea realizado en el **HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA**, actuando como investigador principal el Dr./Dra. **VICTOR MANUEL Martínez Taboada**

Como queda reflejado en el Acta: 8/2016.

Lo que firmo en Santander, a **6 de mayo de 2016**

T. CONCEPCION SOLANAS GUERRERO
Secretario/a del CEIC

En Santander, a 7 de Junio de 2016

Silvia García Canale