



# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

## **ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

**Determinantes clínicos y biológicos en la estratificación del riesgo de recurrencias trombóticas arteriales y venosas en una cohorte de pacientes con síndrome antifosfolípido primario: influencia del perfil de anticuerpos y los factores de riesgo cardiovascular. Validación de la escala GAPSS**

**D. Jesús Lozano Herrero  
2021**





**DETERMINANTES CLÍNICOS Y BIOLÓGICOS EN LA  
ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE RECURRENCIAS  
TROMBÓTICAS ARTERIALES Y VENOSAS EN  
UNA COHORTE DE PACIENTES CON SÍNDROME  
ANTIFOSFOLIPIDO PRIMARIO: INFLUENCIA DEL  
PERFIL DE ANTICUERPOS Y LOS FACTORES DE RIESGO  
CARDIOVASCULAR. VALIDACIÓN DE LA ESCALA GAPSS**

Tesis para optar al grado de  
**Doctor en Medicina y Cirugía**

Presentada por  
**D. Jesús Lozano Herrero**

Dirigida por  
**Dra. D<sup>a</sup>. María Teresa Herranz Marín**  
**Dra. D<sup>a</sup>. Vanessa Roldán Schilling**

**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
Escuela Internacional de Doctorado

Murcia 2021



*Valentía de María*

*Verdad de Blanca*

*Esfuerzo de Javier*

*Amor de Padre*

*Amor de Madre*

*Amor Propio*

*Humor de Todos*



---

# AGRADECIMIENTOS

---

*“La gratitud es el sentimiento que más humildad concentra y más amor expande”*

**Anónimo**



## AGRADECIMIENTOS

Ha sido tremendamente difícil para mí culminar esta tesis doctoral por motivos profesionales y también emocionales. Quiero agradecer de todo corazón a las personas con las que he compartido este largo camino y pedirles disculpas por los errores que haya cometido.

Gracias Juan Ramón Gimeno, cardiólogo del Hospital Virgen de la Arrixaca, de quien fui becario para un proyecto de investigación cuando era estudiante de Medicina. Me proporcionaste las primeras herramientas de investigación para este proyecto.

Gracias Emilio Alba, jefe de Oncología del Hospital Virgen de la Victoria de Málaga, por tu mirada confiada y por mostrarme la valentía para el contacto íntimo con el paciente.

Gracias Victor Mayordomo, primer becario de esta investigación cuando eras estudiante de 6º de Medicina. Fuiste la primera persona que me ayudó cuando caminaba en solitario, con gran responsabilidad, inteligencia y humanidad.

Gracias Caridad Peñalver, enfermera del Hospital Morales Meseguer de Murcia, por emprender el arduo trabajo de extracción de muestras sanguíneas de los pacientes. Tanto cariño y consciencia fue una inspiración para mí.

Gracias a los radiólogos Juana Plasencia y José María Santos, por su gran ayuda en la realización de las ecografías carótidas, lo que amplió la dimensión de este proyecto.

Gracias Constantino, Uge y Javier Corral por ser ejemplo de excelencia investigadora desde el Centro de Hemodonación, y posibilitar la investigación translacional.

Gracias Vicente Vicente García, profesor y Jefe de Servicio de Hematología del Hospital Morales Meseguer, por permitirnos y potenciar nuestro trabajo.

Gracias María José Cuadrado, Munther Khamasta, Giovanni Sanna, Laura Bertolaccini, Savino Sciascia y Guillermo Ruiz-Irastorza por acogerme en Hospitales de Londres y Bilbao y ser mis referentes en enfermedades autoinmunes sistémicas. Me enseñasteis vuestra humildad con la definición de experto: *“Aquél que ha cometido todos los errores posibles en un campo determinado de conocimiento”* (Giovanni Sanna).

Gracias Javier Pagán por ser un ejemplo de resiliencia y por los buenos momentos vividos. Espero que sigamos construyendo juntos.

Gracias a la gran María Julia Hernández Vidal, compañera de tesis, por tantas horas, tantos nobles valores, por la ayuda y risas compartidas y por las que nos quedan.

Gracias a mis grandes maestros clínicos José Pedro Arribas, Javier Espinosa y Faustino Herrero. Siempre he tenido mucha sed de padre y en muchos momentos, sin saberlo, me habéis dado de beber. Gracias de corazón.

Gracias Vanessa Roldán, co-directora de esta tesis, por tus enseñanzas. Espero seguir aprendiendo de ti muchos años más.

Gracias Maite Herranz, uno de mis referentes de las enfermedades autoinmunes sistémicas. Hemos compartido la pasión por la Medicina que he disfrutado enormemente junto a ti. Gracias por tiempo, por tu atención y por la confianza puesta en mí. Gracias por ser la bella mezcla cerebro-corazón que eres. Aquí o allá seguiremos trabajando juntos.

Gracias a los compañeros de vida, amigos, amigas, doctores y doctoras, que he visto crecer junto a mí. Al crecer los huesos duelen, pero te alegras por la altura ganada. Espero seguir viendo vuestro crecimiento.

Gracias a los pacientes por vuestra confianza y lo que me enseñáis día a día.

Gracias a mis abuelos por cuidarme y quererme tanto. Habéis sido un ejemplo de vida.

Gracias Javier, mi cuñado, por ayudarme a ser mejor persona, por tu paciencia y generosidad. Gracias por ser el hermano que nunca tuve.

Gracias María, mi hermana, por tus consejos, tu cuidado, tu protección y tu ayuda. Gracias por acompañarme en la vida y echarme una mirada. Gracias por los sobrinos que tengo. Te quiero.

Gracias Papá por tus genes, por tu cariño, tu confianza y tu amor que aun siento. Me gustaría acordarme de muchas más cosas. Estoy muy orgulloso de ser tu hijo.

Gracias Mamá, por tus genes, por tu apoyo incondicional, por ayudarme a crecer, por tus consejos, por tu valentía y tu inmenso esfuerzo. Estoy muy agradecido y muy orgulloso de ser tu hijo. Quiero cuidarte y que te cuides. Te quiero.

---

# ÍNDICE GENERAL

---



## ÍNDICE GENERAL

|  |           |
|--|-----------|
| <b>ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS .....</b>  | <b>17</b> |
| <b>ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS .....</b>  | <b>23</b> |
| <b>RESUMEN / PALABRAS CLAVE .....</b>  | <b>27</b> |
| <b>ABSTRACT / KEY WORDS.....</b>   | <b>31</b> |
| <b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>  | <b>35</b> |
| 1.1. Definiciones y criterios clasificatorios del síndrome antifosfolípido.....  | 37        |
| 1.1.1. Síndrome antifosfolípido .....  | 37        |
| 1.1.2. Síndrome antifosfolípido primario .....                                   | 39        |
| 1.1.3. Síndrome antifosfolípido seronegativo y portadores asintomáticos          | 39        |
| 1.2. Epidemiología del síndrome antifosfolípido .....                            | 40        |
| 1.3. Manifestaciones clínicas trombóticas .....                                  | 41        |
| 1.4. Patogenia del Síndrome Antifosfolípido: una visión general.....             | 42        |
| 1.5. Anticuerpos antifosfolípidos .....  | 44        |
| 1.5.1. AL .....  | 45        |
| 1.5.2. Anticuerpos contra beta 2 glicoproteína I: aCL, a $\beta$ 2GPI y aDI..... | 47        |
| 1.5.3. Anticuerpos contra fosfatidilserina/protrombina.....                      | 53        |
| 1.5.4. Otros anticuerpos antifosfolípidos.....                                   | 54        |
| 1.6. Factores de riesgo de trombosis en portadores de aFL.....                   | 56        |
| 1.6.1. Riesgo relacionado con factores no aFL.....                               | 56        |
| 1.6.2. Riesgo relacionado con los aFL .....                                      | 57        |
| 1.6.3. Escalas de riesgo de trombosis en portadores de aFL.....                  | 61        |
| 1.6.3.1. Antiphospholipid score (aPL score) .....                                | 61        |
| 1.6.3.2. Global Antiphospholipid Syndrome Score (GAPSS) .....                    | 64        |
| 1.7. Tratamiento de SAF con manifestaciones trombóticas.....                     | 68        |
| 1.7.1. Trombosis venosa .....  | 68        |
| 1.7.2. Trombosis arterial .....  | 70        |
| 1.8. Pronóstico en el SAF tras una primera trombosis.....                        | 71        |
| 1.8.1. Riesgo de recurrencia trombótica.....                                     | 72        |

|  |           |
|--|-----------|
| 1.8.2. Riesgo de sangrado mayor .....  | 75        |
| 1.8.3. Daño orgánico.....  | 77        |
| 1.8.4. Mortalidad.....   | 77        |
| 1.9. Factores de riesgo de recurrencia trombótica.....   | 78        |
| 1.9.1. Factores de riesgo de mortalidad.....   | 78        |
| 1.9.2. Riesgo de recurrencia asociado a otros factores no aFL .....  | 78        |
| 1.9.3. Riesgo de recurrencia asociado a aFL.....   | 79        |
| 1.9.4. Riesgo de recurrencia: Escalas de riesgo en el SAF .....  | 80        |
| 1.9.4.1. Global Antiphospholipid Syndrome Score(GAPSS) .....   | 80        |
| <b>II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>  | <b>81</b> |
| <b>III. PACIENTES Y MÉTODO.....</b>  | <b>85</b> |
| 3.1. Diseño del estudio y cálculo del tamaño muestral.....   | 87        |
| 3.1.1. Diseño del estudio .....  | 87        |
| 3.1.2. Cálculo del tamaño muestral .....   | 87        |
| 3.2. Pacientes.....  | 88        |
| 3.2.1. Criterios de inclusión.....   | 88        |
| 3.2.2. Criterios de exclusión.....   | 89        |
| 3.2.3. Consentimiento informado y comité ético .....   | 89        |
| 3.2.4. Diagrama de flujo del estudio .....   | 90        |
| 3.3. Definición de variables .....   | 91        |
| 3.3.1. Variables demográficas, factores de riesgo cardiovascular y factores potenciales desencadenantes de trombosis venosa..... | 91        |
| 3.3.2. Variables relacionadas con anticuerpos antifosfolípidos.....  | 93        |
| 3.3.3. Variables relacionadas escalas de riesgo en pacientes con síndrome antifosfolípido .....                                  | 94        |
| 3.3.4. Variables relacionadas con la profilaxis secundaria antitrombótica  | 94        |
| 3.3.5. Variables en relación con el primer evento trombótico y recurrencias  | 95        |
| 3.4. Análisis de los datos y método estadístico.....   | 97        |
| <b>IV. RESULTADOS .....</b>  | <b>99</b> |
| 4.1. Características de la población y tiempo de seguimiento .....   | 101       |
| 4.1.1. Características demográficas, clínicas y factores de riesgo cardiovascular .....  | 101       |

---

|   |            |
|---|------------|
| 4.1.2. Diagnóstico del SAF y anticuerpos antifosfolípidos .....                   | 103        |
| 4.1.3. Escalas de riesgo GAPSS y aGAPSS .....                                     | 106        |
| 4.1.4. Tratamiento antitrombótico indefinido .....                                | 107        |
| 4.1.5. Tiempo de seguimiento.....   | 108        |
| 4.2. Recurrencias tromboticas.....  | 108        |
| 4.2.1. Frecuencia, tipo y localización de recurrencias tromboticas .....          | 108        |
| 4.2.2. Tratamiento antitrombótico antes de la 1ª recurrencia trombotica..         | 109        |
| 4.2.3. Factores de riesgo (OR) relacionados con recurrencia global.....           | 109        |
| 4.2.4. Factores de riesgo (OR) relacionados con recurrencia venosa.....           | 111        |
| 4.2.5. Factores de riesgo (OR) relacionados con recurrencia arterial.....         | 112        |
| 4.3. Escalas GAPSS y aGAPSS: predicción de recurrencia y curvas COR.....          | 113        |
| 4.4. Análisis de supervivencia en relación a recurrencia trombotica.....          | 115        |
| 4.4.1. Curva de supervivencia en relación a recurrencia trombotica<br>global..... | 115        |
| 4.4.2. Análisis de regresión de Cox.....  | 116        |
| 4.4.2.1. Análisis de supervivencia para recurrencia trombotica global             | 116        |
| 4.4.2.2. Análisis de supervivencia para recurrencia trombotica venosa             | 118        |
| 4.4.2.3. Análisis de supervivencia para recurrencia trombotica arterial           | 120        |
| <b>V. DISCUSIÓN.....</b>  | <b>125</b> |
| <b>VI. CONCLUSIONES.....</b>  | <b>149</b> |
| <b>VII. BIBLIOGRAFÍA .....</b>  | <b>153</b> |
| <b>ANEXOS.....</b>  | <b>177</b> |



---

# ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

---



## TABLAS

|                   |   |     |
|-------------------|---|-----|
| <b>Tabla I-1.</b> | Criterios Internacionales de Clasificación de SAF Sídney 2006 .....   | 38  |
| <b>Tabla I-2.</b> | Riesgo relativo de manifestaciones de SAF de cada aFL aPL-S.....  | 62  |
| <b>Tabla I-3.</b> | Riesgo de manifestaciones de SAF en relación con aPL-S y aPL-S parcial.....   | 63  |
| <b>Tabla I-4.</b> | Escala <i>Global Antiphospholipid Syndrome Score</i> y su versión ajustada.....   | 65  |
| <b>Tabla I-5.</b> | Puntos de corte de GAPSS y su rendimiento diagnóstico en relación con manifestaciones trombóticas y/o obstétricas ..... | 66  |
| <b>Tabla I-6.</b> | Manifestaciones clínicas de 1000 pacientes con SAF de la <i>EPP</i> .....   | 73  |
| <b>Tabla I-7.</b> | Estudios de cohortes observacionales: tasa de trombosis y sangrado  | 76  |
| <b>Tabla R1.</b>  | Características demográficas, clínicas y FRCV.....  | 102 |
| <b>Tabla R2.</b>  | Anticuerpos aFL y perfiles de asociación al diagnóstico y a la inclusión .....  | 104 |
| <b>Tabla R3.</b>  | Anticoagulante lúpico: Test de cribado y grado de positividad.....  | 106 |
| <b>Tabla R4.</b>  | Mediana (RIC) de títulos de pacientes con resultados positivos de aFL.....  | 106 |
| <b>Tabla R5.</b>  | GAPSS y aGAPSS. Mediana, media y porcentajes según puntos de corte.....   | 107 |
| <b>Tabla R6.</b>  | Profilaxis secundaria antitrombótica indefinida .....   | 107 |
| <b>Tabla R7.</b>  | Pacientes con al menos una recurrencia trombótica .....   | 108 |
| <b>Tabla R8.</b>  | Tratamiento previo a recurrencia trombótica .....   | 109 |
| <b>Tabla R9.</b>  | Factores de riesgo (OR) asociados a recurrencia global.....   | 110 |
| <b>Tabla R10.</b> | Factores de riesgo (OR) asociados a recurrencia venosa.....   | 111 |
| <b>Tabla R11.</b> | Factores de riesgo (OR) asociados a recurrencia arterial .....  | 112 |
| <b>Tabla R12.</b> | Área bajo la curva de GAPSS y aGAPSS: recurrencia trombótica....  | 113 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>Tabla R13.</b> Puntos de corte de GAPSS y aGAPSS. Sensibilidad y especificidad para recurrencias arteriales .....   | 114 |
| <b>Tabla R14.</b> Recurrencias trombóticas globales, venosas y/o arteriales a los 10 años de seguimiento.....  | 116 |
| <b>Tabla R15.</b> Análisis de supervivencia. Modelo de regresión de Cox univariante y multivariante para recurrencia trombótica global .....                                   | 117 |
| <b>Tabla R16.</b> Análisis de supervivencia. Modelo de regresión de Cox univariante y multivariante para recurrencia trombótica de tipo venoso.....                            | 119 |
| <b>Tabla R17.</b> Análisis de supervivencia. Modelo de regresión de Cox univariante para recurrencia de trombosis arterial .....   | 121 |
| <b>Tabla R18.</b> Análisis de supervivencia. Modelo de regresión de Cox multivariante para recurrencia de trombosis arterial .....   | 122 |
| <b>Tabla D1.</b> Estudios sobre la utilidad de las escalas GAPSS y aGAPSS para la estratificación del riesgo de recurrencias trombóticas.....                                  | 141 |
| <b>Tabla D2.</b> Capacidad predictiva de los puntos de corte de GAPSS para recurrencias trombóticas globales en el estudio de Sciascia y cols. con 39 pacientes con SAFp ..... | 143 |

## FIGURAS

|  |     |
|--|-----|
| <b>Figura I-1.</b> Patogenia del SAF .....   | 43  |
| <b>Figura. I-2.</b> Cambio de conformación de la proteína $\beta$ 2GPI.....  | 50  |
| <b>Figura M-3.</b> Cálculo de tamaño muestral.....   | 88  |
| <b>Figura R1.</b> Distribución (%) de pacientes SAFp según hospital de procedencia .   | 101 |
| <b>Figura R2.</b> Demora diagnóstica en función de la presencia de profilaxis secundaria antitrombótica prolongada (tratamiento antitrombótico indefinido) ..... | 103 |
| <b>Figura R3.</b> Curva COR: GAPSS/aGAPSS y alguna recurrencia arterial.....   | 114 |
| <b>Figura R4.</b> Supervivencia a primera recurrencia trombotica global en quinquenios .....   | 115 |
| <b>Figura R5.</b> Curvas de supervivencia. Factores de riesgo independiente de recurrencia trombotica global.....  | 118 |
| <b>Figura R6.</b> Curvas de supervivencia. Factores de riesgo independiente de recurrencia trombotica venosa.....  | 120 |
| <b>Figura R7.</b> Curvas de supervivencia. Factores de riesgo independiente de recurrencia trombotica arterial I.....  | 122 |
| <b>Figura R8.</b> Curvas de supervivencia. Factores de riesgo independiente de recurrencia trombotica arterial II.....   | 123 |



---

# ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

---



## ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

|                |  |
|----------------|--|
| <b>A5R</b>     | Resistencia a la anexina A5                            |
| <b>aANX</b>    | Anticuerpos anti-anexina A5                            |
| <b>AAP</b>     | Antiagregante plaquetario                              |
| <b>aβ2GPI</b>  | Anticuerpos anti-beta2 glicoproteína I                 |
| <b>ABC</b>     | Área bajo la curva en curvas ROC                       |
| <b>aCL</b>     | Anticuerpos anticardiolípidinas                        |
| <b>ACOD</b>    | Anticoagulantes de acción directa                      |
| <b>aDI</b>     | Anti-dominio 1 de beta-2 glicoproteína I               |
| <b>aFL</b>     | Anticuerpos antifosfolípidos                           |
| <b>aGAPSS</b>  | <i>Global Antiphospholipid Syndrome Score</i> ajustada |
| <b>AIT</b>     | Accidente isquémico transitorio                        |
| <b>AL</b>      | Anticoagulante lúpico                                  |
| <b>ANA</b>     | Anticuerpos antinucleares                              |
| <b>AngioTC</b> | Angiografía con tomografía computarizada               |
| <b>aPA</b>     | Anticuerpo anti-ácido fosfatídico                      |
| <b>aPI</b>     | Anticuerpo anti-fosfatidilinositol                     |
| <b>aPS/PT</b>  | Anticuerpos antifosfatidilserina protrombina           |
| <b>aProtS</b>  | Anticuerpos antiproteína S                             |
| <b>aPL-S</b>   | <i>Anti-PhosphoLipid Score</i>                         |
| <b>aPS</b>     | Anticuerpos antifosfatidilserina                       |
| <b>aPS/PT</b>  | Anticuerpos antifosfatidilserina/protrombina           |
| <b>aPT</b>     | Anticuerpos antiprotrombina                            |
| <b>aPTT</b>    | Tiempo de tromboplastina parcial activada              |
| <b>AVK</b>     | Antagonistas de la vitamina K                          |
| <b>B2GPI</b>   | Beta-2 glicoproteína I                                 |
| <b>CLIA</b>    | Inmunoanálisis por quimioluminiscencia                 |
| <b>DE</b>      | Desviación estándar                                    |
| <b>dRVVT</b>   | Tiempo de veneno de víbora de Russell diluido          |
| <b>ECA</b>     | Ensayo clínico aleatorizado                            |
| <b>ELISA</b>   | Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas            |
| <b>EPCR</b>    | Receptor endotelial de la proteína C                   |

|              |  |
|--------------|--|
| <b>EULAR</b> | Liga Europea Contra el Reumatismo                |
| <b>FRCV</b>  | Factores de riesgo cardiovascular                |
| <b>GAPSS</b> | <i>Global Antiphospholipid Syndrome Score</i>    |
| <b>GLP</b>   | Unidades Internacionales IgG anticardiolipina    |
| <b>HDL</b>   | <i>High Density Lipoprotein</i>                  |
| <b>HR</b>    | Hazard Ratio                                     |
| <b>HTA</b>   | Hipertensión arterial                            |
| <b>IAM</b>   | Infarto agudo de miocardio                       |
| <b>IgA</b>   | Inmunoglobulina serotipo A                       |
| <b>IgG</b>   | Inmunoglobulina serotipo G                       |
| <b>IgM</b>   | Inmunoglobulina serotipo M                       |
| <b>IMC</b>   | Índice de masa corporal                          |
| <b>INR</b>   | <i>International Normalized Ratio</i>            |
| <b>ISTH</b>  | Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia |
| <b>KCT</b>   | Tiempo de coagulación con caolín                 |
| <b>LES</b>   | Lupus eritematoso sistémico                      |
| <b>LDL</b>   | <i>Low density lipoprotein</i>                   |
| <b>MAPK</b>  | <i>Mitogen-Activated Protein Kinases</i>         |
| <b>MLP</b>   | Unidades Internacionales IgM anticardiolipina    |
| <b>mTOR</b>  | <i>Mammalian Target of Rapamycin</i>             |
| <b>NFκB</b>  | <i>Nuclear Factor κB</i>                         |
| <b>OR</b>    | Odds ratio                                       |
| <b>p99</b>   | Percentil 99                                     |
| <b>PAI-1</b> | <i>Plasminogen Activator Inhibitor 1</i>         |
| <b>RIC</b>   | Rango intercuartílico                            |
| <b>SAF</b>   | Síndrome Antifosfolípido                         |
| <b>SAFp</b>  | Síndrome Antifosfolípido Primario                |
| <b>SCT</b>   | Tiempo de coagulación con sílice                 |
| <b>SNC</b>   | Sistema nervioso central                         |
| <b>TEP</b>   | Tromboembolismo pulmonar                         |
| <b>TFPI</b>  | Proteína Inhibitoria del Factor Tisual           |
| <b>TLRs</b>  | <i>Toll-like Receptors</i>                       |
| <b>t-PA</b>  | <i>Tissue plasminogen activato</i>               |

---

# RESUMEN

---



## RESUMEN

**Palabras clave:** antifosfolípido, recurrencia, GAPSS, riesgo de trombosis, factores de riesgo cardiovascular.

### Objetivos

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una trombofilia que se caracteriza por una alta tasa de recurrencias trombóticas. Se han identificado factores de riesgo y se han validado escalas de predicción (GAPSS y aGAPSS) de una primera trombosis en portadores de anticuerpos antifosfolípidos (aFL). Sin embargo, son escasos los estudios que investigan los factores de recurrencia en pacientes con SAF tras un primer evento trombótico. El objetivo de esta tesis es la identificación de factores de riesgo de recurrencia trombótica y la validación de estas escalas en pacientes con SAF primario (SAFp) que permitan la estratificación del riesgo de un segundo evento trombótico.

### Material y Método

Estudio observacional con seguimiento retrospectivo y prospectivo de una cohorte de pacientes con SAFp con trombosis previa. Se analizaron variables demográficas, clínicas, factores de riesgo cardiovascular, el perfil de aFL y las escalas GAPSS y aGAPSS mediante regresión de Cox univariante y multivariante.

### Resultados

84 pacientes con SAFp (edad media  $44.0 \pm 13.7$  años, hombres 57.1%) fueron evaluados desde su primera trombosis (venosa 70.2% y arterial 29.8%) con una mediana de seguimiento de 128 meses (RIC). En el análisis multivariante se identificaron factores de riesgo independientes: a) de recurrencia trombótica arterial y/o venosa: la ausencia de tratamiento anticoagulante indefinido [HR 4.255 (1.721-10.526 IC 95%);  $p=0.002$ ], aCL IgM [HR 2.506 (1.027-6.118 IC 95%);  $p=0.044$ ] y el AL con ratio mayor a 1.6 [HR 3.408 (1.319-8.805 IC 95%);  $p=0.011$ ]; (b) de recurrencia trombótica venosa: la ausencia de tratamiento anticoagulante indefinido [HR 7.806 (2.209-27.585 IC 95%);  $p=0.001$ ], el AL con ratio  $>1.6$  [HR 4.419 (1.412-13.830 IC 95%);  $p=0.011$ ] y el ta-

baquismo [HR 3.070 (1.162-8.111 IC 95%);  $p=0.024$ ]; y c) de recurrencia trombótica arterial: aCL IgM [HR 16.685 (3.772-73.814 IC 95%);  $p<0.001$ ], la hipertrigliceridemia [HR 6.862 (1.551-30.357 IC 95%);  $p=0.011$ ], la edad mayor a 50 años en la primera trombosis [HR 5.052 (1.012-25.219 IC 95%);  $p=0.048$ ], GAPSS  $\geq 9$  [HR 5.019 (1.199-21.010 IC 95%);  $p=0.008$ ] y aGAPSS  $\geq 8$  [HR 6.032 (1.209-30.101 IC 95%);  $p=0.028$ ].

## Conclusión

aCL IgM, la hipertrigliceridemia, la edad mayor a 50 años en la primera trombosis, GAPSS  $\geq 9$  y aGAPSS  $\geq 8$  fueron los factores de riesgo de recurrencia trombótica arterial. La ausencia de tratamiento anticoagulante indefinido, el AL (ratio  $>1.6$ ) y el tabaquismo lo fueron de recurrencia trombótica venosa. La correcta estratificación del riesgo de recurrencia venosa y arterial en pacientes con SAFp, de forma separada, podría ayudar a optimizar la profilaxis secundaria y evitar recurrencias en estos pacientes.

---

# ABSTRACT

---



---

## ABSTRACT

**Keywords:** antiphospholipid, recurrence, GAPSS, risk of thrombosis, cardiovascular risk factors.

### Objectives

The antiphospholipid syndrome (APS) is a thrombophilia characterized by a high rate of thrombotic recurrence. Risk factors and prediction scales (GAPSS and aGAPSS) of a first thrombosis have been identified and validated in aPL carriers. However, few studies have researched about risk factors of recurrence in patients with APS after a first thrombotic event. The objective of this study is the identification of these risk factors and the validation of these scales in patients with primary APS that allow the risk stratification of a second thrombotic event.

### Methods

Observational retrospective and prospective study in a cohort of patients with primary APS and at least one thrombotic manifestation. We analyzed demographic, clinical variables, cardiovascular risk factors, the aPL profile and the GAPSS and aGAPSS scales adjusted by univariate and multivariate Cox regression.

### Results

84 patients with primary APS (mean age  $44.0 \pm 13.7$  years, men 57.1%) were followed (median 128 months) from their first thrombosis (venous 70.2% and arterial 29.8%). In the multivariate analysis the absence of maintenance anticoagulant [HR 4.255 (1.721-10.526 IC 95%);  $p=0.002$ ], aCL IgM [HR 2.506 (1.027-6.118 IC 95%);  $p=0.044$ ] and LA ratio  $>1.6$  [HR 3.408 (1.319-8.805 IC 95%);  $p=0.011$ ] were identified as risk factors of thrombotic recurrence (arterial and/or venous). For venous recurrence were identified the absence of maintenance anticoagulant [HR 7.806 (2.209-27.585 IC 95%);  $p=0.001$ ], LA ratio  $>1.6$  [HR 4.419 (1.412-13.830 IC 95%);  $p=0.011$ ] and active tobacco smoking [HR 3.070 (1.162-8.111 IC 95%);  $p=0.024$ ]. For arterial recurrence were identified IgM anticardiolipin [HR 16.685 (3.772-73.814 IC 95%);  $p<0.001$ ], hypertriglyceridemia [HR 6.862 (1.551-30.357 IC 95%);  $p=0.011$ ], age  $\geq 50$  years at the

first thrombosis [*HR* 5.052 (1.012-25.219 IC 95%); *p*=0.048], GAPSS $\geq$ 9 [*HR* 5.019 (1.199-21.010 IC 95%); *p*=0.008], and aGAPSS $\geq$ 8 [*HR* 6.032 (1.209-30.101 IC 95%); *p*=0.028].

## Conclusion

aCL IgM, hypertriglyceridemia, age $\geq$ 50 years at the first thrombosis, GAPSS $\geq$ 9 and aGAPSS $\geq$ 8 were independent risk factors for arterial thrombotic recurrence. The absence of indefinite anticoagulation, LA ratio >1.6 and active tobacco smoking were for venous thrombotic recurrence. The stratification of the risk of venous and arterial recurrence in primary APS patients, separately, could help to optimize secondary prophylaxis and avoid recurrences in these patients.

---

# I. INTRODUCCIÓN

---

*“Si podemos encontrar a personas cuya pasión coincida con su trabajo, no necesitarán supervisión. Se controlarán ellas mismas mejor que nadie. Su ardor procede del interior, no del exterior. Su motivación es interna, no externa. Pensemos en las veces que nos hemos sentido apasionados ante un proyecto, algo tan atractivo y absorbente que difícilmente podíamos pensar en otra cosa...*

*¿Hacia falta que alguien nos controlara?”*

**Stephen Covey. Escritor**



# I. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Definiciones y criterios clasificatorios del síndrome antifosfolípido

### 1.1.1. Síndrome antifosfolípido (SAF)

El SAF es una enfermedad autoinmune adquirida definida por la existencia de manifestaciones clínicas trombóticas (en territorio arterial y/o venoso) y/o patología obstétrica, en presencia de anticuerpos aFL (1). Los aFL son autoanticuerpos asociados con manifestaciones clínicas del SAF. Inicialmente se descubrieron los aCL y el AL, y posteriormente se han descubierto otros muchos, entre los que destacan a $\beta$ 2GPI(2) which indicated a requirement for a plasma component. This component-referred to as aca-cofactor-was purified; its activity to support ACA binding to liposomes that contained cardiolipin was not destroyed by heat (10 min at 90°C, aPS/PT(3) y aDI(4).

El diagnóstico clínico del SAF se puede realizar con la combinación de manifestaciones clínicas y la demostración de aFL. Para la inclusión de pacientes en estudios de investigación se desarrollaron los criterios clasificatorios de SAF. Estos criterios fueron declarados en el consenso internacional de Sapporo (5) y revisados posteriormente en Sídney (1) (Tabla I-1), y requieren tanto evidencia clínica de trombosis y/o patología obstétrica, como evidencia analítica con la presencia de al menos uno de estos tres criterios de laboratorio: AL, aCL (IgG y/o IgM) y a $\beta$ 2GPI (IgG y/o IgM), en dos determinaciones positivas separadas 12 semanas y con un intervalo temporal máximo de 5 años entre un criterio de laboratorio y un criterio clínico.

Existen otras manifestaciones clínicas frecuentes que se dan de forma característica en pacientes con aFL, como la *livedo reticularis/racemosa*, la nefropatía asociada al SAF, la trombocitopenia, el deterioro cognitivo o la valvulopatía (6,7). Se conocen como “manifestaciones no-criterio” (del inglés “*non-criteria manifestations*”) y no forman parte de los criterios de clasificación vigentes para evitar la pérdida de especificidad de los criterios por falta de evidencia respecto a la relación causal y para prevenir la heterogeneidad entre los pacientes incluidos en estudios de investigación(1). Del mismo modo, existen otros aFL no incluidos en los criterios clasificatorios que se recomienda investigar en pacientes con sospecha clínica de SAF con AL, aCL y a $\beta$ 2GPI negativos

(8). Es importante reseñar, por tanto, que los criterios de Sídney son útiles para incluir pacientes en estudios de investigación, pero pueden no ser cumplidos para el diagnóstico clínico de la enfermedad en un individuo concreto en la práctica clínica habitual.

**Tabla I-1. Criterios Internacionales de Clasificación de SAF Sídney 2006(1)**

**Requisitos clínicos**

• Trombosis vascular:

1. Uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos, en cualquier tejido u órgano (se excluye la trombosis venosa superficial). Debe confirmarse por técnicas de imagen, doppler y/o histopatología (debe existir trombosis sin la presencia de inflamación de la pared vascular).

• Morbilidad gestacional:

1. Una o más muertes fetales inexplicadas de fetos morfológicamente normales (documentadas por ecografía o examen directo del feto), en la semana 10 o posteriores de gestación.
2. Uno o más nacimientos prematuros de neonatos normales en la semana 34 o anteriores de gestación, debidos a: eclampsia, preeclampsia grave o insuficiencia placentaria grave.
3. Tres o más abortos consecutivos espontáneos inexplicados antes de la semana 10 de gestación, excluyendo anomalías anatómicas maternas o cromosómicas maternas o paternas.

**Requisitos analíticos**

1. AL (AL) (determinado según las normas de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia).
2. Anticuerpos anticardiolipinas (aCL) IgG y/o IgM a títulos medios/altos > 40 GPL O MPL, o > al percentil 99 de la población sana, medidos por técnicas estandarizadas.
3. Anticuerpos antibeta-2 glicoproteína I (a $\beta$ 2GPI) IgG y/o IgM a títulos superiores al percentil 99 de la población sana, medidos por técnicas estandarizadas.

Se recomienda la clasificación de los pacientes con SAF en dos grupos dependiendo si existe más de un criterio de laboratorio en cualquier combinación (tipo 1) o un sólo un criterio de forma aislada: AL (tipo 2a), aCL (tipo 2b) y a $\beta$ 2GPI (tipo 2c)(1).

### 1.1.2. SAFp

El SAF fue descrito inicialmente en pacientes con LES. Sin embargo, pocos años después se identificaron pacientes con SAF sin datos de lupus asociado(9) y en 1987, Harris sugirió que el SAF era una entidad independiente(10) que puede aparecer aislada, en asociación con otras enfermedades autoinmunes, principalmente LES(11), y con menor frecuencia con la toma de algunos fármacos y otras enfermedades infecciosas o neoplásicas(12,13). Estudios posteriores confirmaron que el SAF podía ser una entidad independiente y se comenzó a denominar “SAF primario” (SAFp)(14).

### 1.1.3. SAF seronegativo y portadores asintomáticos

En los últimos años ha surgido el concepto de “*SAF seronegativo*” para encuadrar a pacientes con manifestaciones clínicas del SAF pero con determinaciones de aFL negativas(15).

Por otro lado, los individuos que presentan positividad para aFL de forma persistente sin manifestaciones clínicas del SAF se denominan portadores asintomáticos de aFL. Estos tienen mayor riesgo de una primera trombosis que debe evaluarse para optimizar un tratamiento de profilaxis primaria(16).

Es importante resaltar que existen numerosas infecciones asociadas a la presencia de aFL, principalmente a aCL IgM. Estos aFL asociados a infecciones usualmente no presentan actividad patogénica pues no se unen ni activan la cascada proinflamatoria ni protrombótica dependiente de  $\beta$ 2GPI(17). Además, existen algunos fármacos como la clorpromazina, la fenitoína, hidralazina o anticonceptivos orales que pueden inducir aFL, predominantemente de isotipo IgM, de carácter transitorio con poca capacidad patogénica(18).

## 1.2. Epidemiología del síndrome antifosfolípido

Se ha estimado que la prevalencia de aFL en la población general varía entre el 1 y el 5%, siendo algo mayor en pacientes ancianos. Afortunadamente sólo unos pocos individuos portadores de aFL desarrollan problemas clínicos relacionados con el síndrome(19).

Algunos expertos estiman que la incidencia del SAF es de 5 nuevos casos por cada 100.000 habitantes al año y que la prevalencia está entre 40 y 50 casos por cada 100.000, 1 de cada 2000 personas (20). Un reciente estudio halló una incidencia anual de 2,1 por cada 100.000 habitantes en el estado de Minesota de los Estados Unidos de América, y una prevalencia estimada de 50 por cada 100.000 habitantes sin diferencia entre sexos(21).

En el LES, aproximadamente un tercio de los pacientes presentan anticuerpos antifosfolípidos positivos: AL entre el 15 y el 34%, aCL entre el 12 y el 44% y a $\beta$ 2GPI entre el 10 y el 19%(20). De los pacientes con LES y aFL positivos entre el 20-50% desarrollan eventos trombóticos (22).

El SAF con manifestaciones trombóticas suele debutar entre la cuarta y la quinta década de la vida. En la mayor cohorte prospectiva multicéntrica de Europa que incluyó 1000 pacientes, llamada “*EuroPhospholipid Project*” (*EPP*), la edad media al debut de la enfermedad fue de 34 años (DE 13) (23). Existe un claro predominio de mujeres sobre los hombres (ratio de 5:1), que es menos acusado si analizamos solamente pacientes con SAFp (3,5:1)(23).

Aproximadamente la mitad de los pacientes presentan SAFp y la otra mitad SAF secundario. En la cohorte *EPP* un 53% presentaba SAFp y el resto SAF asociado a otras enfermedades (36% con LES)(23).

Una revisión sistemática realizada por Andreoli y cols, evaluó la prevalencia de aFL en las trombosis venosas, en ictus, en infarto agudo de miocardio (IAM) y patología obstétrica de la población general. Según esta revisión, el SAF es responsable de aproximadamente el 9,5% de las trombosis venosas profundas (TVP), del 6% de la patología obstétrica, de un 13% de los ictus cerebrales y de un 11 % de los IAM que se producen en la población general (24).

### 1.3. Manifestaciones clínicas trombóticas

El SAF es una patología en la que se pueden producir trombosis de tipo venoso y/o arterial. En la cohorte prospectiva *EPP* las manifestaciones clínicas trombóticas al debut de la enfermedad fueron tan graves como TVP (38%), ictus (19%), TEP (14%), accidente isquémico transitorio cerebral (AIT) (11%) e IAM (5,5%)(25).

La localización más frecuente de trombosis venosa son los miembros inferiores en forma de TVP, seguida por el tromboembolismo pulmonar (TEP). Otras trombosis venosas menos habituales son la trombosis de la vena mesentérica, de las suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari), de la vena renal o de las venas retinianas(25).

El cerebro es la localización más frecuente de las trombosis arteriales y tiene potencial de generar morbilidad limitante y mortalidad en adultos jóvenes. Se puede dar en forma de ictus isquémico, de accidente isquémico transitorio (AIT) o de demencia multi-infarto. Aproximadamente entre el 20 y 30% de los casos de SAF debutan con una isquemia arterial cerebral aguda, ya sea un ictus o un accidente isquémico transitorio (AIT). Pueden ocurrir en cualquier territorio cerebral y la clínica es indistinguible de los que se producen por enfermedad aterotrombótica o embólica. Se puede asociar a otras manifestaciones del SAF como la trombocitopenia, otras trombosis venosas previas o la *livedo reticularis*. El SAF puede ser causa del síndrome de Sneddon (*livedo reticularis*, ictus o AIT e hipertensión)(26). La asociación entre ictus y la presencia de aFL es más notoria cuanto más jóvenes son los individuos. Globalmente, el 10% de los ictus se producen en adultos menores de 50 años, muchos de ellos sin causa aclarada. En una revisión sistemática reciente (27) se describió que la presencia de aFL en pacientes jóvenes (<50 años) con ictus cerebrales y AIT es del 17.2% y del 11.7% respectivamente. Estos pacientes constituyen un grupo con mayor riesgo de recidiva(27).

En cuanto a la demencia multi-infarto, se produce por isquemia silente recurrente de la sustancia blanca del SNC que da lugar a deterioro cognitivo de leve a grave. En las pruebas de imagen cerebral se hallan lesiones hiperintensas subcorticales. Esta asociación aFL-lesiones en sustancia blanca-deterioro cognitivo ha sido demostrada con claridad en pacientes con LES, aunque no está establecido que el deterioro cognitivo, que se produce en hasta el 40% de los casos, sea mediado por microinfartos (28,29).

Otras manifestaciones neurológicas asociadas pero no incluidas en los criterios clasificatorios del SAF son epilepsia(30), mielitis transversa, sordera neurosensorial, migraña, corea, hemibalismo y encefalopatía aguda (51).

Las trombosis arteriales asociadas a SAF también se han descrito en otros múltiples territorios, dando lugar a IAM, trombo intracardiaco, trombosis arterial en miembros superiores o inferiores, gangrena digital, infarto de las suprarrenales, osteonecrosis avascular, perforación del tabique nasal por isquemia, úlcera cutánea, infarto pancreático, esplénico o esofágico, trombosis de la arteria renal, microangiopatía trombótica, neuropatía óptica isquémica o trombosis arterial de la retina(25).

El SAF catastrófico es una forma clínica del SAF con alta mortalidad, cuyo diagnóstico requiere alto grado de sospecha clínica. Los pacientes con este síndrome tienen en común el desarrollo de múltiples microtrombosis en pequeños vasos sanguíneos con afectación de varios órganos en un periodo corto de tiempo junto con la presencia de aFL. Los pacientes con SAF catastrófico suelen requerir ingreso en unidad de cuidados intensivos por su afectación multiorgánica y alta gravedad clínica(31).

#### **1.4. Patogenia de síndrome antifosfolípido: una visión general**

La mayoría de las vías patogénicas descritas se sitúan en el contexto de los dos pilares clínicos: las trombosis y la patología obstétrica.

El término “anticuerpos antifosfolípidos” se utiliza para abarcar cualquier autoanticuerpo asociado a las manifestaciones clínicas relacionadas con el SAF, estén o no incluidos en los criterios de Sídney 2006. Se han detectado autoanticuerpos asociados al SAF contra multitud de proteínas (unidas o no a fosfolípidos) como  $\beta$ 2GPI, protrombina, LDL oxidada, proteína C, proteína S, anexina A5, t-PA, quinínogeno de alto peso molecular, factor XII, proteína Z, heat shock protein 60 y vimentina entre otros. Algunos fosfolípidos relacionados con los aFL son la cardiolipina, la fosfatidilserina, el ácido fosfatídico, el fosfatidilinositol, la fosfatidiletanolamina, el fosfatidilglicerol, etc. Por ello, los aFL pueden ejercer su efecto trombogénico a través de una amplia gama de mecanismos(8).

Los aFL actúan sobre factores de coagulación y fibrinolíticos disregulando la hemostasia, y activan una amplia variedad de células (neutrófilos, plaquetas, monocitos, células endoteliales) que producen mediadores inflamatorios y protrombóticos(32). Como ejemplos más concretos, los aFL son capaces de inducir la expresión y síntesis de

factor tisular, inhibir la proteína inhibitoria de factor tisular (TFPI), interferir con la anti-trombina y con el sistema de la proteína C-proteína S-trombomodulina-EPCR (receptor endotelial de la proteína C), incrementar el *Plasminogen Activator Inhibitor 1* (PAI-1), disminuir el *Tissue plasminogen activator* (t-PA) y la fibrinólisis dependiente del factor XII, interactuar con la anexina A5, activar la agregación plaquetaria, interferir con la vía de los eicosanoides, activar la vía del complemento y la vía mTOR (*mammalian Target of Rapamycin*) dando lugar a hiperplasia celular en la pared vascular(8).

El antígeno principal más estudiado es la  $\beta$ 2GPI. Se ha observado que el estrés oxidativo induce cambios conformacionales en la  $\beta$ 2GPI, y parece ser particularmente importante para descubrir epítomos inmunógenos y desencadenar la producción de aFL en esta enfermedad. Por ello, el contexto inflamatorio puede jugar un papel central en la producción de aFL, y además promover un ambiente protrombótico que conduzca a las manifestaciones clínicas del SAF (33).

La teoría patogénica más aceptada en la actualidad, llamada “*second hit*”, postula que la existencia de aFL constituye un primer paso, en muchas ocasiones no suficiente, para desencadenar la manifestación clínica trombótica. Según esta hipótesis una segunda agresión coadyuva para la activación de las vías patogénicas inflamatorias y protrom-

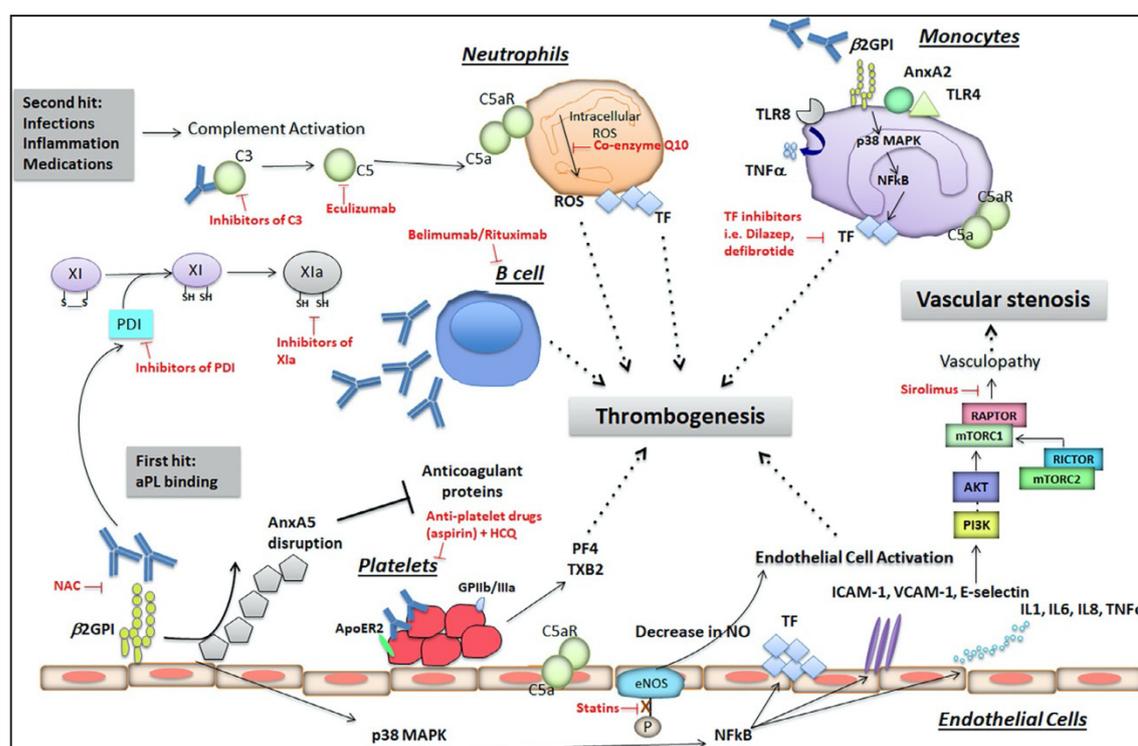


Figura 1. Patogénesis del SAF. Tomado de Hassan y cols. (8).

bóticas que provoca finalmente la trombosis(34): la activación del sistema autoinmune innato, los factores de riesgo cardiovascular clásicos y los factores ambientales o iatrogénicos pueden acelerar la trombogénesis en presencia de aFL. Algunos ejemplos de estos agentes son las infecciones, una enfermedad inflamatoria o autoinmune asociada, la HTA, la diabetes, la dislipemia, el tabaquismo, la inmovilidad, las intervenciones quirúrgicas, algunos fármacos o el embarazo(8,35).

## 1.5. Anticuerpos antifosfolípidos

Los aFL son un grupo heterogéneo de anticuerpos que, a pesar de su nombre, no están dirigidos contra fosfolípidos sino contra proteínas con afinidad para fosfolípidos aniónicos. Las proteínas  $\beta$ 2GPI y protrombina son las principales dianas antigénicas en el SAF con manifestaciones trombóticas. Los aFL contra estas proteínas pueden alargar tiempos de coagulación. El AL es un test coagulométrico que detecta anticuerpos antifosfolípidos capaces de alargar estos tiempos de coagulación in vitro(4,36–38).

Las pruebas de detección de aFL incluidas en los criterios vigentes de clasificación de SAF (Sídney) son de tres tipos: los aCL (inmunoglobulina G [IgG] o IgM), los  $\alpha\beta$ 2GPI (IgG o IgM), y el AL. Hay otros aFL que no están incluidos en los criterios de Sídney, como por ejemplo los anticuerpos dirigidos contra la fosfatidilserina/protrombina, contra el dominio I de la B2GPI y el serotipo IgA de  $\alpha\beta$ 2GPI y aCL, entre otros. Estos últimos no se realizan de forma rutinaria debido, entre otros motivos, a la falta de pruebas de detección estandarizadas y a la incertidumbre acerca de su significado clínico, si bien algunos de ellos podrían tener utilidad en la valoración diagnóstica y pronóstica(39).

A continuación, describimos los aFL de mayor interés: inicialmente los incluidos en los criterios de Sídney y posteriormente algunos de los no incluidos. En este apartado introduciremos brevemente los antígenos relacionados, datos específicos de su fisiopatogenia, y las fortalezas y limitaciones derivadas del método de medida de cada uno de ellos. En otro apartado describiremos su significado clínico en relación al riesgo de trombosis (“1.2.6.1. Riesgo relacionado con los aFL”).

### 1.5.1. Anticoagulante lúpico

El AL es una prueba que mide la habilidad de los aFL para alargar tiempos de coagulación dependientes de fosfolípidos. A finales de la década de los años 40 y en la década de los años 50, cuando comenzaba el estudio del LES, Conley y Hartmann describieron la presencia de un alargamiento en las pruebas coagulométricas en estos pacientes(40). De esta forma se acuñó el término AL para designar a la presencia de una sustancia que era capaz de alargar los tiempos de coagulación en pacientes con LES. Paradójicamente este inhibidor de la coagulación se asoció a trombosis arteriales, venosas y patología obstétrica; y como hemos definido previamente también aparece no asociado al LES (en el SAFp). Por ello, el término AL no describe sus características.

Estos inhibidores de la coagulación son un grupo heterogéneo de aFL con diversas especificades antigénicas, entre los que se encuentran los aPS/PT, a $\beta$ 2GPI y aDI. Por tanto, el AL suele darse asociado a otro aFL con actividad AL, aunque en muchas ocasiones se detecta de forma aislada(4,38).

#### *Crterios diagnósticos de AL*

La detección de AL precisa de varios pasos en el laboratorio, de acuerdo con las guías actuales(41):

- A. Prueba de detección: Es la medición del tiempo de coagulación in vitro del plasma del paciente, en relación con el tiempo empleado por las muestras de control sanas. Los tiempos de coagulación dependiente de fosfolípidos empleados son, entre otros, el tiempo veneno de víbora Russell diluido (dRVVT), el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT), el tiempo de coagulación con caolín (KCT), el tiempo de serpiente Taipan y/o el tiempo de coagulación con sílice (SCT). Se requiere de al menos dos de estas pruebas de cribado para elevar la sensibilidad diagnóstica. La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) recomienda dRVVT por su mayor especificidad y SCT (modificación del aPTT realizado con sílice) por su mayor sensibilidad. Si se demuestra la prolongación del tiempo de coagulación del plasma del paciente por alguno de estos métodos se realizan 2 pruebas adicionales que son las siguientes.

- B. Test de mezclas: la muestra plasmática del paciente se mezcla en una proporción 1:1 con plasma de donante sano para asegurar que la prolongación del tiempo de coagulación en la prueba de detección o cribado no se debe a la deficiencia de un factor de la coagulación, sino a un inhibidor (factor dependiente de fosfolípidos) presente en el plasma problema.
- C. Test confirmatorio: se evidencia que existe actividad inhibitoria dependiente de fosfolípidos mediante la adición de una fuente de fosfolípidos o de plaquetas. Al realizar esto se consigue corregir el tiempo de coagulación previamente prolongado. Esto confirma que el factor inhibidor es dependiente de fosfolípidos.

Para establecer si un plasma problema es normal o positivo para AL se compara con los tiempos de coagulación de muestras plasmáticas de pacientes sanos en cada laboratorio de forma local. Se entiende como rango normal a la media  $\pm$  2,3 DE de al menos 40 individuos sanos (percentil 99) (41). Del cociente entre el tiempo de coagulación de la muestra problema con el grupo de sanos resulta una ratio que es el valor cuantitativo del AL.

El término “AL positivo débil” se refiere en la literatura científica a una muestra plasmática problema que se encuentra cerca de niveles normales, sin embargo, no se tienen suficientes datos para estandarizar un punto de corte como “positivo débil”. Tampoco se ha estudiado en profundidad el significado clínico de “AL positivo débil”, por lo que actualmente el AL positivo se considera como factor de riesgo independientemente de su intensidad(39).

Muchos de los pacientes con SAF se encuentran anticoagulados. La interpretación del test AL en pacientes anticoagulados es compleja y deben tenerse en cuenta las siguientes cuestiones según el tipo de anticoagulación(42):

- **Heparina de bajo peso molecular (HBPM):** los tiempos pueden estar prolongados y sólo se corrigen parcialmente con el test de mezclas. Se debe extraer la muestra sanguínea inmediatamente antes de la administración de la siguiente dosis de HBPM. La dalteparina no tiene interferencia con el test de dRVVT.
- **Antagonistas de la vitamina K (AVK) (acenocumarol y warfarina)** disminuyen los niveles del factor II, VII, IX y X, prolongan el tiempo de trombina, el test dRVVT y, en menor medida, el aPTT y el SCT. En este contexto la

realización de un test confirmatorio no es suficiente. El test de mezclas corrige los tiempos de coagulación si son debidos al efecto anticoagulante de estos fármacos. En estos casos la detección de AL puede analizarse siguiendo las directrices de la ISTH: si el INR (*international normalized ratio*) está entre 1.5 y 3.0 el test de detección o cribado puede realizarse diluyendo previamente la muestra del sujeto problema con plasma normal a razón 1:1; y si el INR es menor de 1.5 se puede realizar el test de detección sin ningún procedimiento previo(41). En general, el dRVVT no es fiable si se realiza en pacientes anticoagulados con INR por encima de 2.5-3.0. El SCT es el test de elección para detectar AL en sujetos en tratamiento con AVK.

- **Inhibidores directos de la trombina (dabigatran)** prolongan el aPTT/SCT y el tiempo de trombina. El test de mezclas no corrige totalmente esta prolongación. Se debe extraer la muestra sanguínea antes de la siguiente dosis del fármaco anticoagulante. El tiempo de trombina diluido puede determinar si todavía hay inhibición causada por el dabigatrán.
- **Inhibidores directos del factor Xa (rivaroxabán, apixaban, fondaparinux).** El test de mezclas corrige sólo parcialmente el aPTT/SCT. Es necesario extraer la muestra inmediatamente antes de la siguiente dosis. Se puede utilizar un test anti-factor Xa para evaluar la persistencia del inhibidor directo del factor Xa. Fondaparinux es un fármaco anti-Xa que tiene un efecto nulo o mínimo sobre la prolongación de dRVVT y aPPT/SCT.

En definitiva, se define prueba positiva para AL si se observa un tiempo de coagulación *in vitro* prolongado que no se revierte con los estudios de mezclas, y sí cuando se añaden fosfolípidos en ausencia de un inhibidor específico de la coagulación. Es una técnica coagulométrica que *per se* no nos indica una especificidad antigénica.

### 1.5.2. Anticuerpos contra la beta 2 glicoproteína I: aCL, a $\beta$ 2GPI y aDI

Las cardiolipinas son fosfolípidos aniónicos presentes en el plasma y en las membranas celulares, mitocondriales y bacterianas. Fueron identificadas por primera vez en 1941 en tejido cardiaco bovino. Cada molécula contiene 4 ácidos grasos insaturados que son fácilmente oxidados o convertibles en polímeros que pueden ser antigénicos(43).

El descubrimiento de los aCL fue un proceso que se inició a principios del siglo XX y estuvo marcado por el desarrollo de pruebas serológicas para el diagnóstico de la sífilis. En 1906 Wassermann y Neisser, basándose en técnicas de fijación del complemento, desarrollaron un procedimiento para la detección indirecta de anticuerpos producidos por enfermos de sífilis. En esta técnica, llamada “reagina”, se usaba como antígeno un extracto lipídico (que contenía fosfolípidos) de hígado de recién nacidos fallecidos por sífilis congénita. La mejora de estas técnicas dio lugar a las herramientas de detección de la sífilis utilizadas en la actualidad como el *Rapid Plasma Reagin* (RPR) y el *Venereal Disease Research Laboratories Test* (VDRL). A principios de los años 50 se observó que había individuos en los que las pruebas VDRL y RPR eran positivas y sin embargo no habían tenido contacto con el *Treponema pallidum*. De esta manera se observaron los primeros falsos positivos y una considerable parte de éstos se daban en pacientes con LES. Esta asociación fue cada vez más notoria y, de hecho, en la década de los 70, los criterios diagnósticos de LES incluyeron como marcador de laboratorio la presencia de VDRL falsamente positivo. La identificación directa como inmunoglobulinas de los anticuerpos responsables de la reacción de Wasserman o reagina no se produjo hasta 1961, cuando se empleó la cromatografía de columna de celulosa. Esta fue la primera vez en la que se midió de forma directa un anticuerpo aCL(40,44).

La prueba de detección de los aCL fue establecida por Harris en el año 1983, mismo año en que el grupo de investigación del Hospital St. Thomas de Londres, liderado por el doctor Hughes, demostró la asociación entre los aCL, el AL, las trombosis arteriales y/o venosas y los abortos de repetición. Esta asociación se observó en pacientes con LES, y también en un grupo de pacientes que no presentaban positividad para anticuerpos antinucleares (ANA) ni afectación articular ni dermatológica típica del LES, por lo que se concluyó que sufrían una entidad nosológica diferente. De esta forma se describió una nueva entidad denominada inicialmente síndrome anticardiolipina y posteriormente síndrome antifosfolípido(40,44).

Durante las siguientes décadas se observó que los aCL no eran específicos de SAF pues se detectaban en otras enfermedades infecciosas bacterianas o virales(17), en procesos oncológicos(45), y con la toma de algunos fármacos(18). Se ha observado que la mayoría de aCL asociados a estos contextos no desencadenan la patogenia protrombótica del SAF. Unos años más tarde de su caracterización en el 1983 se descubrió que los aCL protrombóticos dependen de la unión a su cofactor, la B2GPI. En realidad, los aCL

no reconocen la molécula cardiolipina sino un neoepítoto que aparece en la molécula B2GPI tras su cambio conformacional y su unión a cardiolipinas(43). Posteriormente se desarrolló el test para  $\alpha\beta$ 2GPI aislada que finalmente formó parte de los criterios clasificatorios del SAF en 2006(46).

Por tanto, los determinantes antigénicos de los aCL y  $\alpha\beta$ 2GPI son los diferentes epítotos de la proteína B2GPI, unida o no a cardiolipinas respectivamente(47). Es decir, el antígeno de los aCL es la B2GPI unida a cardiolipinas, y el antígeno de los  $\alpha\beta$ 2GPI es la B2GPI aislada.

Hemos de recordar que los criterios de Sídney incluyen los serotipos IgG e IgM de aCL y  $\alpha\beta$ 2GPI, excluyendo a los serotipos IgA y el antidominio I de la B2GPI (aDI) (1), si bien, algunos expertos han señalado que podrían ser útiles en el diagnóstico y como herramienta pronóstica en esta enfermedad.

### ***Beta 2 glicoproteína I: el antígeno de aCL y $\alpha\beta$ 2GPI***

La B2GPI es una glicoproteína de unión de fosfolípidos de 50 kDa miembro de la superfamilia de las apolipoproteínas. Es considerada como un inhibidor natural de la coagulación: es capaz de inhibir la agregación plaquetaria inducida por adenosina difosfato, de disminuir la generación de trombina(48) y de producir el aclaramiento del lipopolisacáridos de la circulación plasmática(47). La deficiencia de B2GPI no induce anomalías en la hemostasia (ni riesgo trombótico ni de sangrado), indicando que sus vías fisiológicas y patogénicas dependen más de lo que ocurre a nivel de señalización en la membrana plasmática (49).

La B2GPI está conformada por 5 dominios que adoptan tres estructuras terciarias o conformaciones: circular, con forma de S o con forma de J-abierta. La forma circular o con forma de S (formas cerradas) no activas fisiológicamente y tampoco inmunogénicas. En la forma abierta se descubren sitios de unión de fosfolípidos que posibilitan la unión con la membrana plasmática a través de receptores y fosfolípidos, incluyendo *Toll-like receptors*(TLR). Esta unión a la membrana celular da lugar a señales intracelulares que regulan, entre otros, la función de células endoteliales y monocitos/macrófagos. La alteración de estas señales es la base patogénica del SAF(47).

Como se ha comentado previamente el estrés oxidativo, la presencia de lipopolisacárido y/o la presencia de aFL puede producir un cambio conformacional mantenido

en la forma abierta de la B2GPI (B2GPI oxidada). En esta conformación se descubren zonas que, unidas o no a cardiolipinas, son potencialmente inmunogénicas como el epítipo Arg39-Arg43 del dominio 1. En un individuo proclive se produce la activación de linfocitos autorreactivos T CD4<sup>+</sup> que activan la producción de mediadores protrombóticos como el factor tisular, de mediadores de proliferación celular y de anticuerpos aCL y aβ2GPI(50) (figura 2.2).

### Los anticuerpos aCL y aβ2GPI

Los aCL y aβ2GPI son una población heterogénea de anticuerpos contra diferentes epítipos situados a lo largo de los 5 dominios que conforman la B2GPI unida o no a cardiolipinas. Los anticuerpos patogénicos aCL/aβ2GPI pueden unir dos proteínas B2GPI (dimerización) que mantienen la forma abierta de la proteína B2GPI(50) (figura 2).

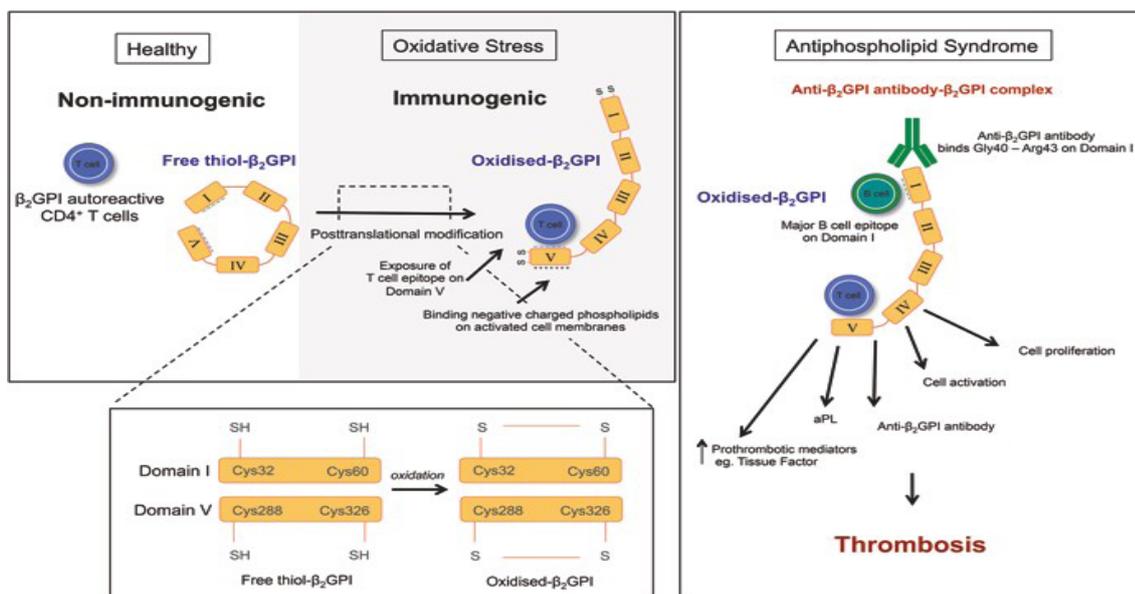


Figura. I-2. Cambio de conformación de la proteína β2GPI. Tomada de de Groot PG y cols. (50).

La unión del complejo aβ2GPI-β2GPI con fosfolípidos sobre receptores en la membrana plasmática da lugar a diferentes señales intracelulares que inician los fenómenos patogénicos. De esta manera, estos anticuerpos pueden activar las células endoteliales, monocitos y plaquetas induciendo la activación de la cascada de la coagulación(35,51,52).

Desde un punto de vista molecular se observa que el complejo  $\alpha\beta 2\text{GPI}-\beta 2\text{GPI}$ -fosfolípidos interacciona con receptores como TLRs induciendo señales intracelulares, que incluyen las rutas MAPK y NF $\kappa$ B, activando células endoteliales y monocitos y regulando la expresión de citoquinas proinflamatorias (53,54). Además, estos complejos inmunológicos activan las células endoteliales para liberar micropartículas/vesículas extracelulares, que pueden dotar a las células circundantes de propiedades procoagulantes y proinflamatorias de forma paracrina y/ o autocrina (55).

Los anticuerpos contra B2GPI que se pueden detectar son los siguientes:

- 1. Anticuerpos anticardiolipina IgG, IgM e IgA.** Para la detección de aCL se debe emplear el antígeno cardiolipina en presencia de B2GPI de origen humano. Los isotipos que se pueden determinar son IgG, IgM e IgA. El punto de corte para establecer un resultado positivo puede establecerse de diferentes maneras según la guía internacional de consenso que se consulte: I) entre el percentil 95 y 99(56), ó II) el correspondiente al percentil 99 de una población local sana representativa (56,57), ó III) aCL mayor a 40 unidades internacionales mediante un método ELISA estandarizado(1).
- 2. Anticuerpos anti beta-2 glicoproteína I IgG, IgM e IgA.** Para la detección de  $\alpha\beta 2\text{GPI}$  se emplea el antígeno B2GPI no asociada a cardiolipinas. Los isotipos que se pueden determinar son IgG, IgM e IgA. El punto de corte para establecer un resultado positivo puede establecerse, según la guía de consenso consultada, I) entre el percentil 95 y 99(56) o II) el correspondiente al percentil 99 de una población local sana representativa (77). En este caso no se emplean las unidades internacionales. Su correlación clínica se analizará en un apartado posterior.
- 3. Anticuerpos anti dominio I de la B2GPI IgG.** Los estudios epidemiológicos en humanos y modelos experimentales en animales han demostrado que el dominio 1 de la B2GPI es el más implicado en la patogenia del SAF y su presencia implica mayor riesgo de trombosis(4,58). Sin embargo los anticuerpos aDI no se incluyen en los criterios clasificatorios de SAF por su menor sensibilidad y por su fuerte correlación con aCL,  $\alpha\beta 2\text{GPI}$  y AL (por tanto intercambiables en el contexto del diagnóstico en un gran porcentaje) (39).

**4. Anticuerpos contra otros dominios de la B2GPI.** Se han identificado anticuerpos contra otros dominios de la B2GPI con menor evidencia de correlación con manifestaciones clínicas. Los anticuerpos contra los dominios IV/V muestran menor especificidad para SAF o enfermedades autoinmunes sistémicas que los aDI. En un reciente estudio se han aislado anticuerpos IgA contra el dominio III, IV y V en pacientes con SAF(59) con capacidad patogénica. Los anticuerpos contra dominios IV/V son más frecuentes en portadores asintomáticos de aFL, en pacientes con lepra, en niños con dermatitis atópica y en los niños de madres con enfermedades autoinmunes sistémicas(60,61).

#### *Métodos de medida, correlación clínica y su problemática*

Los anticuerpos pueden ir contra diferentes epítomos dispuestos en los diferentes dominios. Algunos de ellos activan diferentes cascadas patogénicas, mientras que de otros no se conoce el significado clínico. A esta variabilidad de especificidad de epítomo se añade la variabilidad intra e interlaboratorio. Según los expertos esta heterogeneidad originada en el laboratorio podría explicar resultados dispares en algunos estudios de correlación clínica con eventos trombóticos. A continuación, se introducen conceptos sobre el método de medida en el laboratorio para comprender mejor las implicaciones de esta medida en el diagnóstico.

Los aCL y los a $\beta$ 2GPI se han detectado y se detectan habitualmente por ELISA (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas). La medición de aCL y a $\beta$ 2GPI por ELISA ha generado problemas aun no resueltos, fundamentalmente derivados de la ausencia de estandarización de esta técnica para medir aFL. La variabilidad entre diferentes ensayos comercialmente disponibles es un problema para la correlación clínico-analítica(62). Es decir, una muestra con resultado positivo en una prueba comercial puede ser negativo en otra de un fabricante diferente dado que detectan diferentes epítomos o determinantes antigénicos de la B2GPI.

Esta variabilidad se puede explicar porque las técnicas y ensayos comerciales de ELISA disponibles difieren en la fase sólida utilizada, la fuente de la proteína B2GPI, la adición o no de cardiolipinas, el tipo de pocillo (que debe ser hidrofílico), entre otros factores(63) (64). La conformación de la B2GPI (apertura completa o incompleta) en los pocillos del ELISA es diferente según estas variables, lo que deriva en la exposición de unos epítomos u otros en los dominios de la B2GPI. De esta exposición depende la

detección de los anticuerpos, y la sensibilidad y la especificidad de la técnica. Algunos de estos anticuerpos, pero no otros, producen la activación de la cascada fisiopatogénica del SAF y están asociados a manifestaciones clínicas. A la variabilidad inter-laboratorio generada por los diferentes kits de ELISA disponibles en cada centro hospitalario hay que añadirle la variabilidad intra-laboratorio dependiente del técnico que realiza el procedimiento, pues no es un método automatizado(65).

Esto ha creado y crea serias dificultades para hacer comparables diferentes poblaciones de pacientes con SAF, y también para extraer conclusiones, acerca de su utilidad diagnóstica y pronóstica ante resultados contradictorios en estudios epidemiológicos(66-68).

Además, un estudio de cohorte mostró que los kits comerciales de ELISA para  $\alpha\beta 2\text{GPI}$  no pudieron detectar los autoanticuerpos aDI a título bajo. Dado que los anticuerpos que se correlacionan con un mayor riesgo de trombosis reconocen específicamente el epítipo críptico G40-R43 del dominio 1 se cree que las discrepancias entre los fabricantes de las pruebas de IgG  $\alpha\beta 2\text{GPI}$  resultan de las diferencias en la exposición de este epítipo.

Recientemente, una nueva tecnología de medición de anticuerpos ha sido desarrollada, el inmunoanálisis por quimioluminiscencia (CLIA). CLIA es un método alternativo al ELISA para detectar aCL y  $\alpha\beta 2\text{GPI}$ , así como aDI y otros aFL. CLIA es un método semiautomatizado que, además de reducir significativamente el tiempo práctico de análisis en comparación con ELISA, presenta mayor reproducibilidad intra e inter-laboratorio(69). Se ha comparado el rendimiento diagnóstico de CLIA con ELISA, verificando su capacidad de clasificar correctamente a los pacientes con SAF definido(70,71).

Por ello, las últimas guías internacionales de la Sociedad de Trombosis y Hemostasia(57) publicadas en 2014 aceptan este método de medida como válido para el diagnóstico del SAF, si bien recomiendan realizar una correlación clínico-analítica local previa. El método CLIA se ha extendido también a los autoanticuepos explicados en el siguiente apartado, los aPS/PT.

### **1.5.3. Anticuerpos anti-protrombina y antifosfatidilserina / protrombina**

La protrombina es una glicoproteína plasmática dependiente de vitamina K. Está involucrada en la cascada de coagulación: es precursora de la trombina si es activada por

el complejo protrombinasa lo que produce la polimerización de la fibrina dando lugar al fibrinógeno. La protrombina puede unir fosfolípidos como la fosfatidilserina.

En pacientes con SAF se han identificado anticuerpos antiprotrombina (aPT), antifosfatidilserina (aPS) y anticuerpos contra el complejo fosfatidilserina/protrombina (aPS/PT). La determinación de estos anticuerpos se realiza mediante ELISA o CLIA, utilizando como antígeno la protrombina, la fosfatidilserina o el complejo fosfatidilserina/protrombina respectivamente. Estos últimos son los que han mostrado de forma más uniforme mejor correlación clínica con trombosis arterial, venosa y patología obstétrica (72) y se presentan en aproximadamente el 50-60% de los pacientes con LES o SAFp (este porcentaje es mayor si coexiste AL positivo)(73). La sensibilidad y especificidad de aPS/PT para detectar pacientes con SAF está en torno al 50% y el 90% respectivamente(74). Estos anticuerpos se han detectado aproximadamente en un tercio de los pacientes seronegativos para los autoanticuerpos incluidos en los criterios de Sídney 2006(75).

La determinación de los aPS/PT actualmente no se recomiendan de forma rutinaria debido al bajo nivel de evidencia científica validada. La inclusión de aPS/PT como criterio de laboratorio de SAF fue estudiada en 2014 y finalmente se descartó por no ofrecer suficientes garantías en cuanto a la estandarización de la técnica y precisar de mayor cantidad de estudios para asegurar su correlación con manifestaciones clínicas(39).

#### 1.5.4. Otros anticuerpos antifosfolípidos

**1. Anticuerpos frente a fosfolípidos aniónicos y anticuerpos antifosfatidiletanolamina.** Se han identificado algunos aFL que se dirigen directamente frente a fosfolípidos aniónicos diferentes de la cardiolipina. Los principales son los aPS, los anticuerpos anti-ácido fosfatídico (aPA), los anticuerpos anti-fosfatidilinositol (aPI) y los anticuerpos anti-fosfatidilglicerol. Existe una amplia reactividad cruzada entre los aCL y los aPS y aPA(76). Existen muchas dudas sobre la relevancia para el diagnóstico clínico de estos autoanticuerpos. Quizá, los aPI y aPS podrían identificar a un subgrupo adicional de mujeres con pérdidas gestacionales recurrentes, no detectadas por los aFL clásicos (39).

Por otra parte, existe un test comercial para la detección de una mezcla de fosfolípidos (llamado *AphL*) que mejora la especificidad de los anticuerpos anticardiolipina en el contexto de enfermedades infecciosas. Algunos expertos afirman que podría em-

plearse como test confirmatorio, si bien son necesarios nuevos estudios para arrojar recomendaciones definitivas al respecto en el contexto de enfermedades autoinmunes(39).

Finalmente, en relación a los anticuerpos antifosfatidiletanolamina la recomendación general va en contra de su determinación rutinaria, pues si bien algunos estudios apuntan hacia su asociación con pérdidas gestacionales y trombosis, la mayoría no apoyan dicha asociación (39). Todos estos anticuerpos, como hemos visto en los casos previos, se determinan rutinariamente por ELISA.

**2. Anticuerpos anti-anexina A5.** La anexina A5 es una glicoproteína que se une a fosfolípidos aniónicos. Se ha propuesto que la anexina A5 forma un escudo anticoagulante protector en las células endoteliales vasculares y que los aFL alteran ese escudo y, por lo tanto, predisponen a la trombosis. La correlación de estos autoanticuerpos (aANX) con los eventos clínicos es controvertida, ya que los diferentes estudios arrojan resultados dispares.

En una comparación de 112 pacientes con SAF con 40 controles sanos, Singh y cols. encontraron aANX IgG en 69 SAF y solo en 3 controles(77). Por el contrario, de Laa y cols. no se encontró asociación entre aANX IgG y antecedentes de trombosis en 198 pacientes con SAFp o LES(78).

A parte de la determinación por ELISA de los anticuerpos aANX, un nuevo ensayo funcional para determinar la resistencia a la anexina A5 (A5R) ha sido desarrollado en los últimos años. La A5R se ha propuesto como mecanismo patogénico del SAF. Esta prueba parece ser dependiente de la presencia de aDI de la B2GPI(79). A pesar de ser una idea prometedora, faltan datos acerca de su reproducibilidad en diferentes laboratorios, faltan estudios para valorar si mejora la estimación del riesgo de eventos y no es más sencilla que realizar una ELISA contra el DI de la B2GPI. En pacientes con aFL y trombosis y/o complicaciones obstétricas se ha identificado una reducción de la actividad anticoagulante de la anexina A5 respecto a controles(80). Sin embargo, se requieren más estudios prospectivos para aconsejar la evaluación diagnóstica rutinaria de SAF con anticuerpos aANX o A5R en la práctica clínica.

**3. Otros anticuerpos en estudio.** Existen otros muchos anticuerpos en estudio asociados a SAF de los que nombraremos algunos ejemplos. Los anticuerpos anti HDL se han reconocido recientemente asociados a trombosis de tipo arterial(81). Los anticuerpos contra proteína C, proteína S se han hallado en paciente con SAF y concretamente

los anticuerpos contra el EPCR se han asociado a trombosis venosa, IAM y muertes fetales. Los anticuerpos contra el complejo vimentina/cardioplipina se dan hasta en el 90% de los pacientes con SAF si bien son menos específicos pues se encuentran en alto porcentaje de pacientes con LES y artritis reumatoide(39).

## 1.6. Factores de riesgo de trombosis en portadores de aFL

### 1.6.1. Riesgo relacionado con factores no aFL

La hipótesis fisiopatogénica del *second hit* subraya la importancia de la coexistencia de un segundo factor de riesgo de trombosis que, añadido al estado proinflamatorio y protrombótico originado por los aFL, desencadena finalmente la trombosis arterial y/o venosa.

Entre los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) “clásicos” se encuentran: la edad, el sexo masculino, la HTA, el tabaquismo, la dislipemia (el aumento de colesterol total, de LDL o la disminución de HDL), la DM y el tabaquismo. La obesidad, la hipertrigliceridemia y el sedentarismo se consideran factores de riesgo “predisponentes” y potencian los factores clásicos. Estas comorbilidades pueden actuar sobre los mecanismos inflamatorios y el metabolismo lipídico contribuyendo al proceso de lesión vascular, que por tanto desencadenará y propagará la formación de placas ateroscleróticas. La aterosclerosis es un factor de riesgo asociado a trombosis arterial que actúa como *second hit* para el desarrollo de trombosis en el SAF. La prevalencia de FRCV en los pacientes con SAFp se ha informado en una revisión sistemática reciente de 20 estudios con unos porcentajes muy variables de HTA (0% – 36%), tabaquismo (4%-48%), DM (0%-5%), obesidad (0%-54%), hipercolesterolemia (0%-55%), e hipertrigliceridemia (0%-25%)(82).

En este contexto la HTA y la hipercolesterolemia ha sido los factores de riesgo más asociados a trombosis en pacientes con aFL, sobre todo de tipo arterial (83–88), seguidos por el tabaquismo (84,89). Las alteraciones de la glucemia (DM e intolerancia oral a la glucosa) se han asociado recientemente a la presencia de aCL y/o a $\beta$ 2GPI IgG en pacientes con IAM (90). Sin embargo no existe suficiente evidencia que avale la relación entre trombosis y DM en los pacientes con SAF(91). La hiperhomocisteinemia y un número más elevado de FRCV también se han asociado con trombosis arterial en pacientes con aFL(85).

Entre los factores de riesgo de trombosis venosa se encuentran las fracturas óseas de extremidad, la neoplasia activa, el reposo en cama mayor a 3 días, las trombofilias heredables, la obesidad, la cirugía y el embarazo/puerperio, entre los más importantes. Son escasos los estudios en pacientes con aFL que han relacionado la aparición de trombosis venosas con estos factores, como la inmovilización o la terapia hormonal sustitutiva/anticonceptivos orales(88), la obesidad grado 3 ( $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ), la DM, la cirugía y la trombocitopenia(92), la hipertrigliceridemia y la trombofilia heredable(93). La prevalencia de trombofilia heredable en pacientes con SAF se ha publicado en cifras en torno al 10%(93,94).

### 1.6.2. Riesgo relacionado con los aFL

#### *Anticoagulante lúpico*

El AL se presenta aproximadamente en el 50% de los de los pacientes con SAF(25), si bien esta cifra es muy variable en las distintas cohortes publicadas.-

De todos los aFL descritos, la presencia de AL es la que con más fuerza se relaciona con el desarrollo de trombosis venosas y arteriales (88,95–98). En 2014, un meta-análisis publicado por Reynaud y cols. (99) con un total de 16.441 pacientes incluidos en 30 estudios publicados entre 1990 y 2010, encontró que la presencia de AL en pacientes con SAFp suponía un incremento del riesgo de 6 veces para trombosis venosas y 3,5 veces para trombosis arteriales. Además, el aumento de riesgo para trombosis venosa es más consistente si el AL se asocia a otros aFL como aCL, a $\beta$ 2GPI y/o aPT(96).

#### *Anticuerpos anticardiolipina IgG e IgM*

Los anticuerpos anticardiolipinas se presentan en el SAF con una frecuencia variable de hasta el 90% de los casos en algunas series(25,100) y en el 25% de ellos no están asociados a AL(101). La presencia de aCL con títulos  $>40$  GLP o MLP incrementa al doble el riesgo de trombosis venosas y arteriales (99), y este riesgo es mayor cuanto mayor es el título de anticuerpo (95).

Respecto al tipo de trombosis, los anticuerpos aCL presentan mayor fuerza de asociación con trombosis arteriales que con venosas. En el meta-análisis previamente nombrado, la presencia de aCL confirió un incremento del riesgo de presentar una trombosis arterial de 2.65 *versus* 1.46 en el caso de trombosis venosas (99). En lo que

respecta a isquemia cerebral han sido asociados a cualquier tipo de ictus, incluyendo el cardioembólico(97). El riesgo de ictus, IAM y de arteriopatía periférica se ha observado incrementado en presencia de aCL y/o AL (102,103).

El serotipo IgG se ha relacionado con un riesgo de trombosis mayor que el serotipo IgM. A pesar de que el serotipo IgM está incluido en los criterios clasificatorios actuales, se ha sugerido que no tiene valor para el diagnóstico del SAF trombótico (sí para el obstétrico). En un estudio multicéntrico la presencia de IgM aCL o a $\beta$ 2GPI aislada (no asociada a IgG aCL o a $\beta$ 2GPI o a AL) fue rara (de 3.5% a 5.4%) y no añadió valor diagnóstico. Sin embargo, su presencia asociada a otros aFL (AL o aCL IgG o a $\beta$ 2GPI IgG) sí elevó el riesgo de presentar una trombosis. Se postula que el serotipo IgM de aCL y a $\beta$ 2GPI puede tener un papel más importante en la estratificación del riesgo de trombosis que en la identificación de pacientes con SAF (104), aunque existen estudios contradictorios al respecto(107–108).

### *Anticuerpos anti-beta 2 glicoproteína I IgG e IgM*

Los anticuerpos a $\beta$ 2GPI son menos sensibles que los aCL para el diagnóstico. Su presencia se asocia a un aumento del riesgo de trombosis arterial. El metaanálisis de Reynaud y cols. observó que la presencia de a $\beta$ 2GPI se asoció con trombosis arterial [HR 3.12 (1.31-6.66)], pero no con trombosis venosa (110). Otro estudio mostró que la presencia de IgG a $\beta$ 2GPI dobló [HR 2.3 (IC 95% 1.4–37)] la probabilidad de padecer un ictus entre mujeres menores de 50 años(98). Respecto las trombosis venosas, algunos trabajos han indicado que sólo si a $\beta$ 2GPI IgG está asociado con AL y/o otros aFL se incrementa el riesgo de las mismas(96,108).

Los serotipos IgG e IgA son los que más han demostrado su relación con trombosis. El papel de IgM a $\beta$ 2GPI es controvertido como hemos comentado en el apartado anterior.

### *Inmunoglobulina IgA de anticardiolipina y de la $\beta$ 2GPI*

El anticuerpo aCL IgA se presenta hasta en el 40% de pacientes con SAF, pero su correlación con eventos clínicos trombóticos es muy controvertida. La aparición de aCL IgA como único aFL es rara (alrededor del 1%). En algunas series se ha detectado hasta el 12% de pacientes con SAF seronegativo asociados, en la

mayoría de casos, a otros aFL no incluidos en los criterios de Sídney (aPS/PT IgG/IgM o aDI)(75).

El serotipo IgA de a $\beta$ 2GPI ha demostrado correlación clínica con eventos tromboticos arteriales, venosos y patología obstétrica en algunos estudios, aunque otros no lo corroboran. Por ello no se suele determinar en el laboratorio ni está incluido en los criterios clasificatorios de SAF(39). Desde el punto de vista diagnóstico podrían ser de utilidad en pacientes con alta sospecha y el resto de aFL negativos(39), y desde el punto de vista pronóstico hacen falta más estudios con un número suficiente de pacientes para extraer conclusiones.

### *Anticuerpos IgG anti dominio I de la B2GPI*

Como se ha comentado previamente, muchos grupos de investigación han utilizado dominios o péptidos como dianas para estudiar la especificidad de los anticuerpos contra  $\beta$ 2GPI y han concluido que los anticuerpos dirigidos contra el dominio I tienen mayor correlación con la trombosis y con la actividad AL que los dirigidos contra otros dominios o contra la molécula entera ( $\beta$ 2GPI). Los pacientes con anticuerpos aDI tienen de 4 a 18.9 veces más riesgo de trombosis que los pacientes con anticuerpos contra otros dominios(4,58,64,111,112). Y estas correlaciones se confirman en modelos animales de SAF: cuando los ratones son inyectados con anticuerpos DI-específicos aumenta su riesgo de trombosis, mientras que la inyección de anticuerpos contra otros dominios no produce fenotipo protrombótico(113).

Sin embargo, el aDI no es un anticuerpo incluido en los criterios clasificatorios de Sidney ni se realiza en la práctica clínica habitual por diferentes motivos. En primer lugar, se discute su utilidad en el diagnóstico y pronóstico pues están fuertemente asociados a la presencia de doble o triple positividad de los aFL de los criterios de Sídney. Por otra parte, a pesar de una mayor especificidad, el aDI aparentemente tiene menor sensibilidad en comparación con el test contra la molécula entera (a $\beta$ 2GPI)(61). Por ello, un grupo de expertos internacionales que estudió en 2014 la inclusión de otros aFL en los criterios clasificatorios de SAF llegó a la conclusión de que actualmente no se recomienda el reemplazo de aCL y a $\beta$ 2GPI por los anticuerpos aDI, ni su determinación generalizada(39).

### *Anticuerpos anti-fosfatidilserina protrombina*

Una gran cantidad de datos, obtenidos de varios estudios principalmente retrospectivos, respaldan la importancia clínica de los aPS/PT. Una reciente revisión sistemática sugiere que los anticuerpos aPS/PT IgG e IgM son un factor de riesgo importante para la trombosis arterial y/o venosa mostrando unas ORs entre 3 y 18(114). Zuily y cols. (115) halló que la presencia de aPS/PT IgG implicaba tres veces más riesgo de trombosis en una población de LES y portadores de aFL.

Un estudio reciente detectó que aPS/PT puede encontrarse hasta en un tercio de los pacientes SAF seronegativos y se relacionaba tanto con trombosis como con patología obstétrica(75). Por ello, los aPS/PT pueden utilizarse potencialmente como marcadores diagnósticos de confirmación y como indicadores de riesgo de trombosis. La utilidad clínica del serotipo IgM respecto del IgG no se conoce, así como tampoco su papel en la predicción de recurrencias trombóticas.

### *Perfiles de alto riesgo de trombosis de anticuerpos antifosfolípidos*

Varios estudios han mostrado que la positividad específica de los diferentes aFL, el título y el isotipo de aFL influyen en la magnitud del riesgo trombótico. Este riesgo también está influido por el número de pruebas positivas (positividad simple, doble o triple).

Respecto al número de pruebas positivas, la positividad aislada de AL es un factor de riesgo independiente de trombosis en portadores asintomáticos de aFL(116), mientras que la positividad aislada para anti- $\beta$ 2GPI o aCL no se ha asociado con el riesgo de eventos trombóticos futuros en algunos estudios recientes(117). Por el contrario, se ha informado que la positividad concomitante de AL, aCL y anti- $\beta$ 2GPI (triple positividad) está fuertemente correlacionada con el riesgo trombótico (118). El primer estudio que documentó esta asociación tuvo como objetivo evaluar el perfil de aFL de 618 sujetos durante un seguimiento de seis años. Los resultados de este estudio mostraron que una triple positividad era un fuerte factor de riesgo independiente (OR 33.3) para los episodios trombóticos arteriales y venosos(119). Esto se confirmó más tarde mediante estudios prospectivos longitudinales adicionales que evaluaron el riesgo de complicaciones trombóticas en portadores de aFL con doble o triple positividad (117,120,121).

El título de aFL es otro factor de riesgo relevante para el desarrollo de trombosis. Varios estudios han confirmado la relación entre títulos altos de aFL y un primer episodio trombótico (122,123). De acuerdo con las pautas más recientes de la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR), los valores de aCL superiores a 40 unidades de FosfoLípido IgG (GPL) o 40 unidades de FosfoLípido IgM (MPL), o por encima del percentil 99 de los valores obtenidos con ELISA se consideran como “título alto”. De manera similar, el título alto de anti-β2GPI se define por valores de IgG y / o IgM por encima del percentil 99 con un ELISA estandarizado (124).

El isotipo de aFL es otro factor que influye en la estratificación del riesgo de trombosis. Como se ha comentado previamente la IgG parece ser la clase de autoanticuerpos más fuertemente asociada con complicaciones trombóticas y morbilidad obstétrica en el SAF (4,125).

En general, la evaluación del perfil de aPL debe considerarse como un paso importante en la estratificación del riesgo de los sujetos positivos a aPL.

### 1.6.3. Escalas de riesgo de trombosis en portadores de aFL

Uno de los retos más interesantes desde el punto de vista clínico en el manejo de los pacientes con anticuerpos aFL es predecir cuál es el riesgo de presentar un primer evento clínico. Para ello se comenzó a investigar sobre escalas pronósticas de predicción de riesgo. Han sido propuestas dos escalas validadas: “*Anti-PhosphoLipid Score*” (aPL-S) y “*Global Antiphospholipid Syndrome Score*” (GAPSS). Ambos sistemas cuantifican el riesgo trombótico teniendo en cuenta el peso atribuido a algunos aFL de forma individual. Hay dos diferencias importantes entre el aPL-S y el GAPSS. En primer lugar, en el GAPSS se incluyen FRCV (la hiperlipidemia y la hipertensión arterial) como componentes de puntuación de la escala. En segundo lugar, la puntuación mediante perfiles de aFL se simplificó en el GAPSS sin tener en cuenta los isotipos de Ig (IgG y / o IgM) y los títulos de los aFL (que sí considera la escala aPL-S).

#### 1.6.3.1. *Antiphospholipid score (aPL-S)*

El aPL-S otorga diferente puntuación según el resultado de los test empleados para el diagnóstico de AL (APTT, KCT, dRVVT) y la presencia de aCL IgG e IgM, aβ2GPI pero no incluye otros factores de riesgo cardiovascular clásicos (125).

**Tabla I-2. Riesgo relativo de manifestaciones de SAF de cada aFL en aPL-S**

| <i>Prueba</i>                           | <i>Punto de corte</i> | <i>S(%)</i> | <i>E(%)</i> | <i>OR (IC 95%)</i> | <i>Puntos aPL-S</i> |
|---|-----------------------|-------------|-------------|--------------------|---------------------|
| <b>aPTT</b>                             | >49s                  | 39.1        | 89.3        | 5.36(2.53–11.4)    | 5                   |
| ratio                                   | >1.3                  | 19.6        | 95.2        | 4.81(1.79–12.9)    | 2                   |
| ratio                                   | >1.1                  | 30.4        | 90.9        | 4.38(1.96–9.76)    | 1                   |
| <b>KCT</b>                              | >29s                  | 45.6        | 88.8        | 6.64(3.17–13.9)    | 8                   |
| <b>dRVVT</b>                            | >45s                  | 28.2        | 90.9        | 3.93(1.74–8.88)    | 4                   |
| ratio                                   | >1.3                  | 17.4        | 94.7        | 3.72(1.38–10.1)    | 2                   |
| ratio                                   | >1.1                  | 28.3        | 90.4        | 3.7(1.65–8.27)     | 1                   |
| <b>IgG aCL, GPL<br/>tít. alto</b>       | >30                   | 15.2        | 98.4        | 11(2.72–44.5)      | 20                  |
| <b>IgG aCL, GPL<br/>tít. medio/bajo</b> | >18.5                 | 19.5        | 94.6        | 4.31(1.63–11.3)    | 4                   |
| <b>IgM aCL, MPL</b>                     | >7                    | 6.5         | 96.3        | 1.79(0.45–7.22)    | 2                   |
| <b>IgG aβ2GPI,<br/>nivel elevado</b>    | >15                   | 23.9        | 98.4        | 19.3(5.11–72.7)    | 20                  |
| <b>IgG aβ2GPI,<br/>nivel medio/bajo</b> | >2.2                  | 30.4        | 92.5        | 5.4(2.35–12.4)     | 6                   |
| <b>IgM aβ2GPI</b>                       | >6                    | 8.7         | 91.4        | 1.02(0.32–3.20)    | 1                   |
| <b>IgG aPS/PT, nivel<br/>elevado</b>    | >10                   | 19.6        | 97.8        | 11.1(3.25–38.1)    | 20                  |
| <b>IgG aPS/PT, nivel<br/>medio/bajo</b> | >2                    | 28.3        | 95.7        | 8.81(3.39–22.9)    | 13                  |
| <b>IgM aPS/PT</b>                       | >9.2                  | 6.5         | 98.9        | 6.45(1.05–39.8)    | 8                   |

S=Sensibilidad, E=Especificidad, OR=Odds ratio, aPL-S=Antiphospholipid Score. Tit.: título.

Se diferenciaron los pacientes con altos niveles de anticuerpos y/o AL de aquellos con niveles más bajos. La definición de altos títulos de aFL fue establecida como más de la mediana de los aFL positivos. Así mismo se diferenció la intensidad de positividad de AL (según intervalos de tiempo de coagulación o si el ratio en test confirmatorio fue mayor de 1.1 o de 1.3). Se definió también el aPL-S parcial que incluyó sólo las pruebas presentes en los criterios Sídney 2006: aCL IgG/IgM, aβ2GPI IgG/IgM y AL (aPTT y dRVVT).

**Tabla I-3. Riesgo de manifestaciones de SAF en relación con aPL-S y aPL-S parcial**

| Grupos aPL-S (0-86) | % manifestaciones del SAF | Grupos aPL-S parcial (0-56) | % manifestaciones del SAF |
|---------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| 0                   | 10                        | 0                           | 13                        |
| 1-9                 | 26                        | 1-9                         | 23                        |
| 10-29               | 29                        | 10-19                       | 36                        |
| 30-59               | 56                        | 20-39                       | 44                        |
| >59                 | 89                        | >39                         | 88                        |

En la cohorte de validación con 296 pacientes con enfermedades autoinmunes, con una mediana de seguimiento de 72 meses, se presentaron nuevas trombosis en 32 pacientes (22 trombosis arteriales y 14 con enfermedad tromboembólica venosa; algunos pacientes tuvieron ambos tipos de trombosis). Los pacientes con una nueva trombosis tuvieron un aPL-S y un aPL-S parcial al inicio del seguimiento significativamente mayor que los que no tuvieron trombosis (mediana de aPL-S de 5.5 *versus* 0 [p=0.012]) y mediana de aPL-S parcial de 5 *versus* 0 [p=0.001]). Además, los pacientes con un mayor aPL-S tuvieron mayor riesgo de desarrollar una nueva trombosis. Cuando el aPL-S era  $\geq 10$ , 30 y 50, la asociación con nuevas trombosis era estadísticamente significativa y creciente (ORs 2.86 [1.33-6.6, IC 95%]; 5.27 [2.32-11.95, IC 95%]; 5.31 [1.81-15.53, IC 95%]).

Se detectó que presentar un aPL-S  $\geq 30$  es un factor de riesgo para el desarrollo de una nueva trombosis a pesar de tratamiento antitrombótico. La incidencia estimada de trombosis entre los pacientes con aPL-S  $\geq 30$  fue de 5.14/100 personas-año; y fue significativamente mayor a los que presentaban  $<30$  de aPL-S. Sin embargo, el aPL-S parcial no mostró diferencia significativa con el desarrollo de nuevas trombosis.

Para evaluar los factores de riesgo independientes de trombosis se realizó un análisis multivariante incluyendo la edad, aPL  $\geq 30$ , aPL-S parcial  $\geq 20$ , el sexo, el tratamiento con esteroides, la presencia de HTA, la dislipemia, la diabetes, LES, artritis reumatoide y la historia previa de trombosis. Sólo un aPL-S mayor o igual a 30 resultó ser un factor independiente para el desarrollo de una nueva trombosis (HR 3.144 [1.383-7.150; IC 95%]). La escala aPL-S ha sido validada por otro grupo de investigación independiente (126). Posteriormente se ha demostrado la utilidad de aPL-S parcial mayor a 10 para predecir trombosis en una cohorte de pacientes con LES(127).

En conclusión, se demuestra que el perfil de aPL puede ser cuantificado mediante la escala aPL-S, que puede ser utilizada tanto para establecer la probabilidad diagnóstica de padecer un SAF de carácter trombótico y/o obstétrico, como para establecer el riesgo de sufrir una nueva trombosis en los siguientes años a su aplicación en pacientes con enfermedades autoinmunes. El aPL-S parcial, que incluye exclusivamente las pruebas de laboratorio aceptadas en los criterios clasificatorios actuales de Sidney, también podría ser predictor cuando es mayor de 10 en pacientes con LES. Este score no se ha validado en una cohorte de pacientes con SAFp.

### *1.6.3.2. Global Antiphospholipid Syndrome Score (GAPSS) y su versión ajustada (aGAPSS)*

El GAPSS(87) publicado en 2013 es un sistema de puntuación ideado para estratificar el riesgo de eventos clínicos relacionados con el SAF (trombosis y/o patología obstétrica). Incluyó las pruebas de laboratorio AL, aCL IgG/IgM, a $\beta$ 2GPI IgG/IgM y aPS/PT IgG/IgM y, a diferencia del aPL-S, también dos factores de riesgo cardiovascular como son la dislipemia y la HTA.

Esta escala se desarrolló y validó por el grupo de investigación del hospital St. Thomas (Londres) en dos cohortes de pacientes con LES: la cohorte en la que se diseñó la escala (cohorte de desarrollo) y una segunda cohorte de validación.

La primera cohorte estuvo compuesta por 106 pacientes con LES, con una edad media de 42.6 años (DE 12,1) y una media de duración de la enfermedad de 13.4 años (DE 8.8). De ellos, 44 pacientes cumplieron criterios de SAF obstétrico y/o trombótico. Treinta y seis pacientes habían presentado al menos un evento trombótico: 23 trombosis arteriales y 23 trombosis venosas. De las 75 mujeres con LES que alguna vez habían estado embarazadas, 23 habían presentado al menos un aborto y 16 habían presentado pérdidas fetales.

La segunda cohorte de validación, compuesta por 105 pacientes con LES, tuvo unas características en edad y años de duración de la enfermedad muy similares a la previa, y en ella 37 pacientes tuvieron historia de trombosis (25 arterial y 18 venosa). De las 69 pacientes que quedaron embarazadas 18 sufrieron al menos un aborto y 18 tuvieron una pérdida fetal.

Se revisó la historia retrospectivamente de estos pacientes para extraer datos clínicos, factores de riesgo cardiovascular, tratamiento farmacológico (hidroxicloroquina, antiagregación y anticoagulación) y se determinaron los siguientes aFL: AL, aCL IgG/IgM, a $\beta$ 2GPI IgG/IgM, aPS/PT IgG/IgM, aPT IgG/IgM, aPE IgG/IgM, aProtS IgG, aPE IgG/IgM.

Analizando estos datos en la primera cohorte se diseñó la escala GAPSS. El análisis multivariante mostró que sólo algunos de estos factores estaban asociados de forma independiente con historia de trombosis y/o manifestaciones obstétricas. Estos factores fueron: hiperlipemia (elevación de colesterol total mayor a 200 y/o disminución de HDL menor a 45 en mujeres y 55 en hombres), HTA, aCL IgG/IgM, a $\beta$ 2GPI IgG/IgM, aPS/PT IgG/IgM y presencia de AL. Teniendo en cuenta el valor del coeficiente de regresión, se asignó un valor numérico proporcional que se utiliza como puntuación en la escala (tabla I-4).

**Tabla I-4. Escala *Global Antiphospholipid Syndrome Score* y su versión ajustada**

| GAPSS/aGAPSS*                          | Coefficiente beta | Puntuación |
|--|-------------------|------------|
| <b>Hiperlipemia</b>                    | 1.73              | 3          |
| <b>Hipertensión arterial</b>           | 0.54              | 1          |
| <b>aCL IgG/IgM</b>                     | 2.63              | 5          |
| <b>a<math>\beta</math>2GPI IgG/IgM</b> | 2.02              | 4          |
| <b>aPS/PT IgG/IgM</b>                  | 1.78              | 3          |
| <b>AL</b>                              | 2.35              | 4          |

\*No contiene aPS/PT IgG/IgM

En la primera cohorte (cohorte de desarrollo), la presencia de manifestaciones clínicas del SAF se asoció significativamente a puntuaciones más altas en la escala GAPSS, tanto en su forma combinada con manifestaciones trombóticas y/o obstétricas [9.3 (DE 4.8) (rango 1-19) *versus* 5.3 (4.0) (rango 0-16);  $p < 0.001$ ], como en los casos de trombosis aislada [9.6 (4.8) (rango 1-19) *versus* 4.9 (5.0) (rango 0-14);  $p < 0.027$ ] o con manifestaciones obstétricas aisladas, aunque en este caso la puntuación no era tan elevada como los pacientes con trombosis.

En la cohorte de validación los resultados fueron similares y estadísticamente significativos en el mismo sentido, con la limitación de tratarse de un estudio unicéntrico tanto en la fase de desarrollo como en la de validación.

Del análisis de los datos de estas cohortes se obtuvieron valores de corte con su correspondiente sensibilidad, especificidad, área bajo la curva, valor predictivo positivo y negativo en relación a las manifestaciones tromboticas y/o obstétricas del SAF (tabla I-5).

**Tabla I-5. Puntos de corte de GAPSS y su rendimiento diagnóstico en relación con manifestaciones tromboticas y/o obstétricas**

|                                 | AUC   | S   | E   | VPN | VPP | p     |
|---------------------------------|-------|-----|-----|-----|-----|-------|
| <b>GAPSS<math>\geq</math>10</b> | 0.736 | 71% | 79% | 77% | 70% | 0.000 |
| <b>GAPSS<math>\geq</math>12</b> | 0.697 | 58% | 81% | 72% | 70% | 0.001 |
| <b>GAPSS<math>\geq</math>15</b> | 0.664 | 38% | 95% | 67% | 85% | 0.004 |

Sensibilidad=S; Especificidad=E; Área bajo la curva=AUC; Valor predictivo positivo (VPP); Valor predictivo negativo (VPN).

Posteriormente la escala GAPSS se aplicó, por el mismo grupo de investigación, a una población de 51 pacientes con LES sin trombosis con seguimiento prospectivo durante una media de 34 meses. Se observó que el incremento de más de 3 puntos del GAPSS fue un buen predictor de un primer evento trombotico(128).

Esta escala ha sido posteriormente validada por otras cohortes independientes para la predicción de un evento trombotico u obstétrico en pacientes con EAS, principalmente LES, portadores o no de aFL, si bien el punto de corte óptimo para detección de patología relativa al SAF ha sido diferente según la población estudiada.

Zuily y cols.(115) en un estudio prospectivo (media de seguimiento de 43 meses) con 137 pacientes con LES y/o aFL positivos observó que hubo una mayor puntuación de GAPSS en pacientes con trombosis que sin trombosis (10.8 *versus* 8.1). Una puntuación de GAPSS igual o mayor a 16 se asoció a la aparición de eventos tromboticos.

Otro estudio retrospectivo publicado por Oku y cols.(129) observó en 282 pacientes con diferentes EAS que un GAPSS mayor o igual a 6 puntos tenía poder predictivo para una primera manifestación del SAF. La mayor puntuación la tuvo la presencia de trombosis de tipo arterial (mediana de 8 puntos *versus* 4 la de tipo venoso).

Debido a que el anticuerpo aPS/PT no está incluido en los criterios de laboratorio de Sídney 2006 y no se encuentra disponible en la mayoría de laboratorios para un uso clínico asistencial se construyó la escala GAPSS ajustada (aGAPSS)(130). Esta escala

cuenta con la misma puntuación que la GAPSS exceptuando los 3 puntos de los anticuerpos aPS/PT. Por tanto el rango de puntuación de aGAPSS (0-17 puntos) es menor que en el caso de GAPSS (0-20 puntos). El incremento de la puntuación en esta escala a lo largo del seguimiento también ha sido factor predictor de un primer evento trombótico(128). Esta escala también ha sido validada por cohortes independientes.

Fernandez Mosteirín y cols.(88) publicaron en 2017 un estudio retrospectivo con un seguimiento medio de 52 (DE 50.4) meses y 319 pacientes (SAFp 130, SAF asociado 89, otras EAS 100) en que observaron que una puntuación de aGAPSS mayor o igual a 5 tuvo la mayor capacidad de predicción de un evento trombótico (ABC 0.661;  $p=0.001$ ); la regresión de Cox multivariante identificó que  $aGAPSS \geq 5$  se asoció al desarrollo de eventos trombóticos [HR 1.473 (IC 95% 1.056-2.055);  $p=0.023$ ].

Otro estudio publicado por García y cols. en 2020(131) con 296 pacientes con LES evaluó la capacidad predictiva de trombosis y/o patología obstétrica de la escala aGAPSS en esta población, observando  $aGAPSS \geq 4$  como el valor de corte de mejor rendimiento pronóstico.

En pacientes con SAFp también se ha estudiado la utilidad de las escalas GAPSS y aGAPSS. Un primer análisis lo realizó el mismo autor que diseñó las escalas: Sciascia y cols.(130) validaron estas dos escalas en 62 pacientes con SAFp en un estudio retrospectivo. Observaron una media de GAPSS de 11.08 (DE 4.32, rango 4-20) y de aGAPSS de 9.80 (DE 3.79, rango 4-17). En los pacientes que habían presentado una trombosis se halló una puntuación mayor que los pacientes con manifestaciones clínicas obstétricas únicamente, tanto en la escala GAPSS (11.5 *versus* 8.7) como en la aGAPSS (10.7 *versus* 7.1). No se observó diferencia en la puntuación de las escalas entre los pacientes con trombosis arterial y los pacientes con trombosis venosa.

Una cohorte retrospectiva independiente con 98 pacientes con SAF(132) halló una media de aGAPSS de 8.5 (DE 3.3) (fue similar en pacientes con SAFp y asociado). Halló una mayor puntuación en pacientes con trombosis *versus* manifestaciones obstétricas únicamente (9.4 *versus* 6.7).

Otro estudio realizado en 83 pacientes con SAF (31 SAFp) observó una mayor puntuación de aGAPSS entre los pacientes que habían presentado un síndrome coronario agudo *versus* los que habían presentado otros tipo de trombosis arterial y/o trombosis venosa (aGAPSS 11.9 *versus* 9.2;  $p<0.05$ ). Una puntuación más elevada también se

observó cuando se compararon los pacientes con síndrome coronario agudo *versus* otros tipos de trombosis arterial (aGAPSS 11.0 *versus* 6.7;  $p < 0.005$ )(133).

En definitiva cuanto mayor sea la puntuación de GAPSS/aGAPSS, mayor será el riesgo de desarrollar manifestaciones clínicas de SAF, siendo los de mayor riesgo los pacientes con GAPSS mayor o igual a 12 según una revisión sistemática (134). En esta, al combinar datos de 10 estudios, incluyendo un total de 2273 pacientes en los que se han aplicado GAPSS y/o aGAPSS, se observó una diferencia estadísticamente significativa en los GAPSS y aGAPSS entre pacientes que experimentaron trombosis arterial y/o venosa (media GAPSS  $10.6 \pm 4.7$  y aGAPSS  $7.6 \pm 4.0$ ), pacientes sin ninguna manifestación trombotica (GAPSS  $7.0 \pm 5.5$  y aGAPSS  $4.9 \pm 4.3$ ) y pacientes con morbilidad del embarazo (GAPSS  $8.8 \pm 2.6$  y aGAPSS  $6.7 \pm 2.8$ ).

Cabe reseñar que en 2018 se desarrolló la escala aGAPSS<sub>CVD</sub> en portadores de aFL(135), que añadió la obesidad, el tabaquismo y la diabetes a la aGAPSS y demostró un mayor poder predictivo de 1ª trombosis arterial (sensibilidad 67.3% *versus* 51.9%).

## 1.7. Tratamiento del SAF con manifestaciones tromboticas

### 1.7.1. Trombosis venosa

En pacientes con SAF y una primera trombosis venosa (después de una terapia inicial con heparina no fraccionada (HNF) o HBPM y terapia puente de heparina más antagonistas de la vitamina K -AVK-) se recomienda el tratamiento con AVK con un INR objetivo de 2-3(124).

El tratamiento de estos pacientes con un INR objetivo mayor a 3 no se ha relacionado con un beneficio adicional en los trabajos publicados en cuanto al riesgo de una nueva trombosis (136–138). Además, un nivel más alto de anticoagulación también tendría un mayor riesgo de hemorragia.

A pesar del uso cada vez mayor de los anticoagulantes de acción directa (ACOD) en la prevención secundaria de la trombosis en la población general, existen pruebas limitadas sobre su eficacia y seguridad en el SAF. En un análisis post-hoc de pacientes con SAF incluidos en tres ECA de dabigatrán *versus* warfarina(139), y en un ensayo clínico de rivaroxaban *versus* warfarina en pacientes con SAF trombotico venoso(140), no hubo diferencias en los resultados entre el tratamiento con ACOD y AVK para trom-

bosis venosa. Pero la evidencia está limitada por muestras pequeñas, con escasa representación de pacientes con SAF de alto riesgo y un seguimiento corto. Un ECA reciente de rivaroxabán versus warfarina en pacientes con SAF con triple aPL positividad se interrumpió prematuramente debido a un exceso de eventos tromboembólicos (principalmente arteriales) en el grupo de rivaroxabán(141). En consecuencia, los ACOD no son recomendados actualmente en pacientes con triple aPL positividad ni con trombosis arteriales(124).

En las últimas guías *European League Against Rheumatism* (EULAR) publicadas en 2019, el panel de expertos acordó que los ACOD pueden considerarse en pacientes con dificultad para lograr un INR objetivo de 2-3 a pesar de buena adherencia al tratamiento con AVK o que tienen contraindicaciones para los AVK(124).

En pacientes con primera trombosis venosa no provocada, la anticoagulación debe continuarse a largo plazo. El uso de anticoagulación a largo plazo en pacientes con SAF está respaldado por dos pequeños estudios de comparación directa (un ECA y una cohorte retrospectiva)(142,143) que mostraron un menor riesgo de trombosis venosa recurrente entre pacientes con SAF con anticoagulación oral a largo plazo frente a la limitada a 3-6 meses. Los estudios no especificaron la proporción de pacientes con trombosis no provocada, lo que hace que esta evidencia sea indirecta. En pacientes con primera trombosis venosa provocada, la terapia debería continuarse durante el tiempo recomendado para pacientes sin SAF de acuerdo con las guías internacionales(144). Se podría considerar una anticoagulación más prolongada en pacientes con perfil de aFL de alto riesgo en mediciones repetidas u otros factores de riesgo de recurrencia(124).

En pacientes con SAF y trombosis venosa recurrente a pesar del tratamiento con AVK con un INR objetivo de 2-3 se debe (según recomendaciones de expertos), en primer lugar, investigar la adherencia al tratamiento con AVK y realizar un seguimiento estrecho del INR. Si se ha conseguido el objetivo de INR entre 2-3, se puede considerar la adición de un antiagregante, el aumento del objetivo de INR a 3 - 4 o el cambio a HBPM(124). Además se pueden utilizar tratamiento alternativos a los anti-trombóticos como hidroxiclороquina, estatinas, vitamina D, rituximab y belimumab, entre otros(145).

### 1.7.2. Trombosis arterial

Los pacientes con SAF con trombosis arterial tienen un mayor riesgo de recurrencia que aquellos con trombosis venosa y una tendencia a las recurrencias en el lecho vascular arterial (146–149), lo que puede generar secuelas importantes. Por ello, generalmente la terapia antitrombótica es más agresiva en estos pacientes en comparación con pacientes con trombosis venosa no recurrente.

En pacientes con SAF y trombosis arterial no existe una única opción de tratamiento debido a un bajo grado de evidencia científica y falta consenso entre los expertos. Las últimas recomendaciones de la EULAR priorizan el tratamiento basado en anticoagulación oral con AVK respecto a AAP en monoterapia (AAS o clopidogrel). Estas indicaciones están respaldadas por datos de estudios observacionales y un pequeño ensayo clínico que mostraron una menor probabilidad de trombosis recurrente entre pacientes con SAF y trombosis arterial previa (principalmente accidente cerebrovascular) tratados con AVK (asociado o no a AAP) en comparación con AAP en monoterapia (124,150–152). Sin embargo, un estudio comparativo randomizado no halló diferencias entre AAS (325 mg) y AVK (INR 2-3) en pacientes con ictus isquémico, si bien este trabajo presentó importantes limitaciones metodológicas: no se comprobó la persistencia de aFL (testado sólo en una ocasión), los títulos de anticuerpos fueron bajos y la edad de los pacientes fue elevada(153).

Respecto a la intensidad del tratamiento con AVK, se recomienda un INR objetivo entre 2-3 o INR 3-4, dependiendo del riesgo individual de sangrado y recurrencia trombotica. En el caso de INR objetivo entre 2-3 puede añadirse AAP(124).

Una revisión sistemática de Ruiz-Irastorza y cols de 2007(151), que incluyó 12 estudios de cohortes y 4 ECA (n = 1740), encontró que los pacientes con SAF y eventos arteriales (o recurrentes) tenían un alto riesgo de trombosis recurrente cuando se trataban con INR 2.0-3.0, con una tasa más baja de recurrencia cuando el INR objetivo era mayor a 3.0. Algunos problemas metodológicos fueron que los resultados entre los pacientes con la primera trombosis arterial no se analizaron específicamente.

Los datos agrupados de dos estudios retrospectivos y dos ECA(136,137,154,155) mostraron que no hubo diferencias estadísticamente significativas en las recurrencias de trombosis entre el tratamiento con AVK con un INR objetivo de 3-4 frente a INR de 2-3 (riesgo relativo (RR) 0.46 (0.06-3.52)). Sin embargo, estos estudios incluyeron una

mezcla de pacientes con trombosis arterial o venosa, y una minoría tuvo eventos arteriales. En un ensayo que proporcionó datos específicamente sobre pacientes con trombosis arterial, no hubo diferencias en las recurrencias entre los tratados con un INR objetivo de 2-3 o INR de 3-4 (HR 3,1 (0,3-30,0)), aunque la muestra fue pequeña y el logro de un INR objetivo entre 3-4 fue bajo (43% con menos de 3.0 de INR objetivo)(136). Debido a estas limitaciones, algunos centros prefieren el enfoque de INR de mayor intensidad.

Alternativamente, el tratamiento con AVK con un INR objetivo de 2-3 asociado a un AAP está respaldado por datos de dos estudios de cohorte retrospectivos y un pequeño ECA(150,152,156). Por otra parte, un estudio retrospectivo con 90 pacientes con SAF y trombosis arterial publicado en 2019, halló que tanto la doble antiagregación como la asociación de AVK con INR de 2-3 y AAP simple tuvieron menos recurrencias trombóticas que AVK con INR 2-3 en monoterapia(157). Este es el primer estudio en evaluar la doble antiagregación a largo plazo para la profilaxis secundaria del SAF con trombosis arterial, sin embargo, el número de pacientes en cada grupo era demasiado pequeño para permitir conclusiones significativas o influir en la práctica clínica.

Respecto a los ACOD, y con base en la evidencia actual, no se recomienda su uso en pacientes con SAF y eventos arteriales debido al alto riesgo de recurrencias (124).

En pacientes con trombosis arterial recurrente a pesar de un tratamiento adecuado con AVK, después de evaluar otras posibles causas, se puede considerar un aumento del objetivo de INR a 3-4, la adición de AAP o el cambio a HBPM. También se podría considerar el tratamiento complementario con antipalúdicos(158,159), estatinas (124,160–162), vitamina D, rituximab y belimumab, entre otros(146).

## **1.8. Pronóstico del SAF tras una primera trombosis**

La mayor parte de información sobre el pronóstico de esta enfermedad procede de cohortes prospectivas de pacientes que evalúan la trombosis recurrente, el sangrado mayor, el daño orgánico y la mortalidad. Estudios de cohortes prospectivos contextualizados en varios escenarios clínicos han confirmado que el SAF conlleva una alta morbilidad y una mortalidad incrementada respecto la población general. Además, tiene un impacto relevante sobre la calidad de vida y el aspecto socioeconómico en adultos jóvenes. La morbimortalidad en los pacientes con SAF depende de la manifestación clínica de debut, del perfil de aFL y de otros factores protrombóticos asociados en el paciente.

### 1.8.1. Riesgo de recurrencia trombótica

En el SAF existe una incidencia elevada de recurrencias pese a tratamiento antitrombótico en comparación con la población general. La posibilidad de recurrencia trombótica en pacientes con SAF está entre el 28 y el 44% según varios estudios observacionales con medianas de seguimiento de entre 7.5 y 20.5 años (163–166). En el caso de SAF anticoagulados, una revisión sistemática estimó que la tasa de recurrencia trombótica se encuentra entre el 1.3 y el 13% pacientes al año en estudios prospectivos controlados(167). La tasa de recurrencia trombótica tras un episodio de ETEV en la población general está entre el 3 y 4% pacientes al año, si bien la anticoagulación en estos pacientes suele limitarse a menos de un año.

La frecuencia y el tipo (arterial y/o venoso) de eventos recurrentes varía según las características clínicas del SAF. Por una parte, que **el tipo de trombosis sea arterial o venosa al debut marca el tipo de trombosis recurrente**. De forma general, la recurrencia trombótica arterial se produce en pacientes con trombosis arterial al debut, la recurrencia trombótica venosa se produce en pacientes con trombosis venosa al debut, y la patología obstétrica recurrente se produce en pacientes que debutan con patología obstétrica. Esto ocurrió en más del 80% de los casos en un estudio realizado por Grika y cols, con 135 pacientes con SAF y una mediana de seguimiento de 7.5 años(163). Sin embargo, otros estudios no han confirmado este hecho (168).

Por otro lado, existe mayor prevalencia de recurrencias trombóticas en pacientes con SAF trombótico que en SAF obstétrico (165). Describimos a continuación las tasas de recurrencia según las características clínicas al debut del SAF:

• ***Recurrencias en SAF (asociado y primario) con manifestaciones obstétricas y/o trombosis al debut.*** En la cohorte prospectiva “Euro-Phospholipid Project” se describieron las manifestaciones clínicas de 1000 pacientes con SAF procedentes de 13 países europeos seguidos prospectivamente durante 10 años (1999-2009). El 87.9% de los pacientes había presentado manifestaciones trombóticas previas al seguimiento (37.1% trombosis venosa exclusivamente, 27.0% trombosis arterial exclusivamente, 15.2% trombosis arterial y venosa, 8.6% trombosis microcirculatorias y 12.1% pérdidas fetales exclusivamente)(25). (tabla I-6) Al inicio del seguimiento un 40.1% recibían anticoagulación oral con AVK y un 35.0% antiagregación. La tasa de recurrencia trombótica calculada fue del 3.3% anual.

**Tabla I-6. Manifestaciones clínicas de 1000 pacientes con SAF de la EPP (Cervera y cols., 2015 (166))**

| <i>Clínica</i>                          | <i>Año 0, inclusión, %</i> | <i>0-10 años, %</i> |
|---|----------------------------|---------------------|
| <b>Trombocitopenia (&lt;100.000/μl)</b> | 29.6                       | 8.7                 |
| <i>Livedo reticularis</i>               | 24.1                       | 8.1                 |
| <b>Ictus</b>                            | 19.8                       | 5.3                 |
| <b>AIT</b>                              | 11.1                       | 4.7                 |
| <b>TVP</b>                              | 38.9                       | 4.3                 |
| <b>TEP</b>                              | 14.1                       | 3.5                 |
| <b>Epilepsia</b>                        | 7.0                        | 3.2                 |
| <b>Úlceras cutáneas</b>                 | 5.5                        | 3.1                 |
| <b>Alteración valvular</b>              | 11.6                       | 4.6                 |
| <b>Vegetaciones cardíacas</b>           | 2,7                        | 2,1                 |
| <b>IAM</b>                              | 5,5                        | 1,9                 |
| <b>Tromboflebitis superficial</b>       | 11,7                       | 1,7                 |
| <b>Anemia hemolítica</b>                | 9,7                        | 4,0                 |

En suma, el 16.6% de los pacientes durante los primeros 5 años y el 15.3% en el segundo periodo de 5 años presentaron una nueva trombosis. Es necesario subrayar que el 25% de los pacientes que recibían algún tratamiento antitrombótico sufrió una nueva trombosis. El tipo de recurrencia trombótica más frecuente fue de carácter arterial (63.5%), pese a que la trombosis al debut fue de carácter venoso en el 53.0%. La localización de eventos trombóticos incluyó ictus (5.3%), accidente isquémico transitorio (4.7%), TVP (4.3%), TEP (3.5%) e IAM (1.9%) (166,167).

• **Recurrencias en SAF (asociado y primario) con trombosis aislada al debut (no obstétricos).** Este grupo presenta las tasas de recurrencias trombóticas más elevadas. Forastiero y cols. (169) evaluaron prospectivamente 97 pacientes con SAF y trombosis previa con una mediana de seguimiento de 45 meses y una tasa de recurrencia trombótica anual de 7.8%. El 29% (28 pacientes) tuvieron un evento trombótico recurrente y de ellos, 10 tuvieron recurrencia venosa durante el tratamiento anticoagulante. Otra cohorte italiana multicéntrica (cohorte de *Piedmont*) (170), con seguimiento retrospectivo y prospectivo (mediana de seguimiento 5 años), incluyó a 177 pacientes con SAF (100 con trombosis venosa al debut y 77 con trombosis arterial), que presentaron una inciden-

cia de recurrencia trombótica del 7.5% anual (54% recibían tratamiento anticoagulante antes de la primera recurrencia y 80% antes de la segunda recurrencia). Pengo y cols. observaron una incidencia anual de nuevos eventos trombóticos del 5.2% pacientes por año siendo del 12% en el primer año, en un estudio prospectivo (con recogida de datos retrospectiva) en pacientes SAF donde más del 90% habían presentado trombosis previa, (168). Así mismo, en un estudio retrospectivo(171) de 66 pacientes con SAF trombótico al debut anticoagulados (INR objetivo 3.5; 37% del tiempo con INR entre 3 y 4) se obtuvo una incidencia de recurrencia trombótica de 9.1% pacientes por año.

• ***Recurrencias en SAFp con manifestaciones obstétricas y/o trombosis al debut.***

Entre los 420 pacientes con SAFp (obstétrico y/o trombosis al debut) que completaron los 10 años de seguimiento en el “Euro-Phospholipid Project” se presentaron 76 nuevos eventos trombóticos en las siguientes localizaciones por orden de frecuencia: ictus (4.8%), TVP (4.3%), AIT (3.1%), TEP (2.1%), angina inestable (2.4%), IAM (1.2%), tromboflebitis superficial (1.9%), trombosis glomerular (0.2%). Esto supone una tasa del 1.8% paciente por año(166). En un estudio prospectivo (5 años) publicado por Turiel M y cols., la incidencia anual de recurrencia trombótica en 56 pacientes con SAFp fue del 6.4% por año, pese a que la mayoría de los pacientes estaban bajo tratamiento antitrombótico(172). Otro estudio multicéntrico retrospectivo (Taraborelli y cols.) incluyó 115 pacientes con SAFp y manifestaciones trombóticas (73%) y/o obstétricas (55%) previas al seguimiento (mediana 18 años), con una incidencia anual de nuevas trombosis de 3.5% (el 38.2% de los pacientes sufrió algún evento vascular arterial y/o venoso) (165). En un estudio con 35 pacientes con SAFp (51% pacientes con trombosis previa)(164), la proporción de recurrencia trombótica fue de un 28% con una mediana de seguimiento de 20.5 años a pesar de que un número elevado de pacientes estaban anticoagulados. Por último, un estudio publicado en 2018(173) evaluó prospectivamente 36 pacientes con SAFp (la mayoría con trombosis previa) y observó que 10 pacientes (28%) sufrieron un nuevo ictus pese a que todos tomaban previamente tratamiento antitrombótico (9 anticoagulados).

• ***Recurrencias en SAFp con trombosis aislada al debut (no obstétricos).*** En el estudio prospectivo publicado por Turiel M y cols., la incidencia de recurrencia trombótica en 44 pacientes con SAFp y trombosis previa fue del 7.2%. En pacientes con múltiples eventos trombóticos previos a la inclusión la tasa anual fue del 9.0% pacientes por año pese a tratamiento antitrombótico óptimo (172). En el estudio de *Taraborelli y cols.*

(165) los 84 pacientes con SAFp que debutaron con una primera trombosis presentaron una recurrencia trombótica en el 53.5% de los casos con una mediana de seguimiento de 18 años. Además, el 49% de los que recibía anticoagulación oral desarrollaron un segundo evento trombótico.

- ***Recurrencias en SAFp con trombosis arterial al debut (no obstétricos)***. En un estudio retrospectivo reciente se estima una recurrencia del 20% en 7.3 años de seguimiento desde la primera trombosis de tipo arterial. Según este estudio multicéntrico con 139 pacientes, el tratamiento que menor tasa de recurrencia trombótica presenta es la asociación de ACO con AAP, después la ACO en monoterapia y en último lugar la AAP en monoterapia.

### 1.8.2. Riesgo de sangrado mayor

La tasa calculada de eventos hemorrágicos en los pacientes SAF anticoagulados con INR objetivo entre 2 y 3 fue del 0.8-1.6% pacientes por año, una incidencia similar a la que se produce en la población general anticoagulada (aproximadamente 1% anual) (167). Esta incidencia puede variar según los estudios y el INR objetivo.

En el estudio de Taraborelli y cols(165) referido anteriormente realizaron un seguimiento retrospectivo en 115 pacientes con SAFp con una mediana de seguimiento de 18 años. El 44% de los pacientes sufrió un total de 75 eventos trombóticos con una incidencia anual del 3.5%. En este estudio, sorprendentemente, el uso de anticoagulantes orales no se asoció con menor número de recurrencias trombóticas y un 15% de los pacientes presentaron un total de 24 eventos hemorrágicos mayores.

Otro estudio retrospectivo de 66 pacientes con SAF trombótico anticoagulados (INR objetivo 3.5; 37% del tiempo con INR entre 3 y 4) obtuvo una incidencia de recurrencia trombótica en 9.1% pacientes por año, mientras que se produjo una alta tasa de sangrado: 6% anual (171).

En un pequeño estudio retrospectivo se compararon 36 pacientes con SAF (criterios de Sapporo) con trombosis respecto a 36 pacientes con trombosis no SAF, todos ellos anticoagulados con INR objetivo entre 2 y 3. La recurrencia trombótica se produjo en 9.6% pacientes SAF al año versus 0% en pacientes con trombosis no SAF. Los eventos hemorrágicos fueron similares, 3.2 y 3.1% pacientes al año respectivamente(174).

Una cohorte italiana multicéntrica (cohorte de *Piedmont*), con seguimiento retrospectivo y prospectivo, incluyó a 177 pacientes con SAF (100 con trombosis venosa al debut y 77 con trombosis arterial), que presentaron una incidencia de nuevas trombosis de 7.5% anual (46% de estos pacientes no recibían tratamiento antitrombótico), y de eventos hemorrágicos de 1.6% pacientes al año.

Un estudio realizado por Pengo y cols. analizó de forma retrospectiva y prospectiva la incidencia de trombosis en pacientes con SAF que presentaban positividad para los tres criterios de laboratorio (triple positivo). La incidencia de trombosis fue de 5.2% pacientes al año (mayor en el primer año, 12.2%) y la incidencia de sangrado del 0.8% al año(168).

En la tabla I-7 se resumen los episodios de trombosis recurrente y sangrado en cohortes observacionales de pacientes con SAF descritos en la literatura.

**Tabla I-7. Estudios de cohortes observacionales: tasa de trombosis y sangrado**

| Autor, año (ref.)                 | n    | Seguimiento (Me; años) | Criterios         | Trombosis* | Sangrado mayor* | Comentarios     |
|-----------------------------------|------|------------------------|-------------------|------------|-----------------|-----------------|
| <b>Ruiz-Irastorza, 2002 (171)</b> | 66   | 1.0                    | Sapporo           | 9.1        | 6.0             | INR 3-4 (37% t) |
| <b>Turiel, 2005 (172)</b>         | 56   | 5.0                    | Sapporo           | 5.4        | NE              | INR 2-3         |
| <b>Forastiero, 2005(169)</b>      | 97   | 3.7                    | Previos a Sapporo | 9.1        | NE              |                 |
| <b>Wittkowsky, 2006(174)</b>      | 36   | 1.7                    | Sapporo           | 9.6        | 3.2             | INR 2-3         |
| <b>Tarr, 2007(175)</b>            | 84   | 5.0                    | Sídney            | 1.7        | NE              | ACO (50% p)     |
| <b>Pengo, 2010(168)</b>           | 160  | >5.0                   | Triple positivo   | 5.2        | 0.8             |                 |
| <b>Cervera, 2015(166)</b>         | 1000 | 10.0                   | Sapporo           | 3.3        | 1.5             |                 |
| <b>Bazzan, 2015(170)</b>          | 177  | 5.0                    | Sídney            | 7.5        | 1.3             |                 |

\*Tasa anual.

### 1.8.3. Daño orgánico

El desarrollo de nuevos eventos trombóticos en los pacientes con SAF se ha asociado en estudio retrospectivos a presencia de daño orgánico y disminución de la supervivencia(163). En los pacientes con SAFp la tasa de daño orgánico acumulado a largo plazo oscila entre el 20% en un estudio con mediana de seguimiento de 20.5 años (164) y el 29% con una mediana de seguimiento de 18 años)(165). En otro estudio publicado recientemente en que se incluyeron 67 pacientes con un seguimiento medio de 15 años se encontró daño orgánico en el 98.5% de los pacientes con mayor afectación en los dominios neuropsiquiátrico y vascular periférico(176). El daño orgánico más acusado es el neurológico, que se relaciona con trombosis de tipo arterial(163–165).

### 1.8.4. Mortalidad

Diversos estudios en pacientes con SAF han presentado datos variables de mortalidad según el tipo de población estudiado y la duración del seguimiento.

En un estudio prospectivo durante 4 años de 360 individuos con aFL se ha observado una mortalidad de 1.3% (la mitad por trombosis) (177), considerablemente inferior al 9.3% en la cohorte de 1000 pacientes SAF del “*Euro-Phospholipid Project*” durante 10 años (1999-2009) de seguimiento. Es necesario subrayar que se trataba en su mayoría de adultos jóvenes con una media de edad al inicio del registro de 42 años (DE 14) y que casi la mitad presentaba otra enfermedad autoinmune asociada, fundamentalmente lupus eritematoso sistémico. La edad media en el momento de la muerte fue de 59 (DE 14) años (rango 19-94). Durante los primeros 5 años la mortalidad fue del 5.3% (53 pacientes) y por orden de frecuencia las causas de muerte fueron infecciones bacterianas (20.8%), IAM (18.9%), ictus (13.2%), hemorragia (11.3%), neoplasia (11.3%) SAF catastrófico (9.4%), y embolismo pulmonar (9.4%)(166). En el segundo periodo del quinto al décimo año de seguimiento fallecieron 40 pacientes, con una tasa de mortalidad similar a la de los primeros 5 años, aunque la mortalidad relacionada con eventos trombóticos fue inferior (IAM fatal 7.5%, e ictus fatal 10%), con un 17.4% de muertes relacionadas con neoplasia (17.4%)(166).

En resumen, en este estudio durante los 10 años, la trombosis fue responsable del 36.5% de la mortalidad, la mayoría ocasionadas por trombosis de tipo arterial, y superaron a las muertes producidas por hemorragia (10.7%). El 82% de las muertes por

trombosis se dieron durante los primeros 5 años de seguimiento. No se encontró ningún factor clínico o parámetro inmunológico con valor pronóstico de mortalidad(166).

En el subgrupo de SAFp (excluyendo los asociados) la mortalidad fue del 7.1% a los 10 años, un 1.4% por trombosis (3 ictus y 3 IAM) y el 1.6% por sangrado mayor(4).

Otro estudio prospectivo con 67 pacientes SAFp con trombosis previa, todos ellos en tratamiento con ACO, reveló una tasa anual de mortalidad del 1.8% producida por eventos trombóticos recurrentes (138), y existen estudios en SAFp con mortalidad estimada del 5.5% (164) y hasta del 11% (178), ambos con más de 20 años de seguimiento.

Por último, en una revisión sistemática de ensayos clínicos, estudios retrospectivos y prospectivos, que incluyó 1740 pacientes con SAF y trombosis (149) se describieron 18 fallecimientos por causas relativas a trombosis recurrente (12 arteriales, 5 venosas, uno con trombosis múltiples). La hemorragia fatal fue la causa en uno solo de los pacientes (sangrado masivo por bronquiectasias en paciente anticoagulado). No se identificaron factores pronósticos de muerte entre los parámetros clínicos y de aFL observados.

## **1.9. Factores de riesgo de mortalidad y recurrencia trombótica**

### **1.9.1. Factores de riesgo de mortalidad**

No se conocen bien los factores de riesgo de mortalidad en pacientes con SAFp pues en las cohortes más amplias no se han detectado(83,166). En un estudio prospectivo con 67 SAFp y seguimiento medio de 3.4 años se observó que la ACO con AVK >3.0 (*versus* INR 2.0 y 3.0) fue un factor de riesgo de mortalidad(138).

### **1.9.2. Riesgo de recurrencia asociados a otros factores no aFL**

Son escasos los estudios y metodológicamente muy heterogéneos los que abordan esta cuestión. La cohorte EPP y otros trabajos no han identificado la edad, el sexo ni los FRCV clásicos como el tabaquismo, HTA, dislipemia, la hipertrigliceridemia o DM como predictores de recurrencia trombótica(94,165,166,172,179). Existen otros estudios publicados que sí han detectado algunos factores de riesgo de recurrencia trombótica como la edad(179), la HTA(180), la DM(170), la hipercolesterolemia(173), la mutación C6771 en homocigosis de la metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) (138), y las alteraciones de trombofilia heredable (170). En un estudio reciente (94) la raza negra y la

presencia de una EAS concomitante fueron factores de riesgo de recurrencia trombótica, si bien esto no está bien establecido y existen otros estudios en que no lo confirman(150).

A pesar de tratamiento con AVK óptimo (INR 2.0-3.0) como hemos comentado existe un alta de recurrencia trombótica. En este contexto se han identificado como factores de riesgo de recurrencia trombótica global, la elevación de la VSG (velocidad de sedimentación globular en la primera hora), un primer evento arterial no ictus (multiplica el riesgo por 4)(180), la presencia de trombosis múltiples previas y las anomalías cardíacas (engrosamiento de la válvula mitral y endocarditis de Libmann-Sacks) (172).

En un reciente estudio retrospectivo(180) se identificó que existen factores de riesgo de recurrencia trombótica independientes y diferenciados según el tipo de la primera trombosis. Además la recurrencia trombótica fue en el mismo lecho vascular venoso y arterial que la trombosis de debut en el 81% y 82% de los casos, respectivamente. En caso de una primera trombosis venosa los factores de riesgo de recurrencia fueron los monocitos $>500/\text{ml}$  (OR 3.8;  $p=0.02$ ) y la HTA (OR 11.0,  $p>0.001$ ). En el caso de una primera trombosis arterial fue la  $VSG\geq 22$  mmHg/h (OR 8.2,  $p=0.002$ ).

Respecto al tratamiento ACO, el riesgo de recurrencia trombótica aumenta si no se administran de forma prolongada o se suspenden los AVK (94,170,179). En un estudio las recurrencias de tipo venoso tras suspensión de ACO se siguió de la administración de HBPM a dosis profilácticas en un contexto quirúrgico (138). En otras cohortes la ACO con AVK no han mostrado ser protector frente a recurrencias trombóticas (165,166).

### 1.9.3. Riesgo de recurrencia asociados a aFL

Es una cuestión poco conocida pues son escasos los estudios y metodológicamente muy heterogéneos los que abordan esta cuestión. En algunas cohortes ni la presencia de aFL ni la triple positividad se han asociado a mayor riesgo de recurrencia trombótica(165,166,170,180). Otros estudios sí han identificado que la presencia de AL, la triple positividad (7), el aCL IgG(172,177) y la presencia de  $\alpha 2\text{GPI}$  (181) se asociaron a recurrencia trombótica global. No se han publicado trabajos que estudien el papel pronóstico de los anticuerpos aPS/PT en la recurrencia trombótica, si bien el anticuerpo aPS (no aPS/PT) sí confirió más riesgo de trombosis cuando se asociaba a  $\alpha 2\text{GPI}$ (181). El serotipo IgM de aCL ni  $\alpha 2\text{GPI}$  no ha sido específicamente estudiado.

El aDI IgG se ha postulado como un factor de riesgo de recurrencia trombotica que podría ser equivalente a la presencia de triple positividad pues existe un alto porcentaje de concordancia(182).

El anticuerpo aCL IgG con títulos moderados-altos (>40 GLP) se ha identificado como un factor de riesgo de trombosis recurrente global, a pesar de ACO con AVK (172,177). El serotipo IgM de aCL no ha mostrado un papel pronóstico de recurrencia trombotica global(172). La presencia de a $\beta$ 2GPI se ha asociado a aumento de recurrencias tromboticas fundamentalmente de tipo arterial(173,181). Este riesgo podría ser mayor si este aFL se asociaba a otros como aCL y aPS(181). En los escasos estudios no se han observado diferencias entre el serotipo IgG o IgM de a $\beta$ 2GPI para la asociación con recurrencias. No existen otros estudios de recurrencia trombotica relacionados con el anticuerpos aPS/PT.

El aDI IgG se postula como un factor de riesgo de recurrencia trombotica que podría ser equivalente a la presencia de triple positividad pues existe un alto porcentaje de concordancia(182).

#### **1.9.4. Riesgo de recurrencia: Escalas de riesgo en el SAF**

##### **1.9.4.1. Global Antiphospholipid Syndrome Score (GAPSS)**

En pacientes con SAF también se ha estudiado la utilidad de las escalas GAPSS y aGAPSS para la predicción de trombosis recurrentes, si bien son escasos los estudios existentes y con resultados contradictorios. En 2015, un primer estudio del grupo de Sciascia y cols. en pacientes con SAFp observó que una puntuación más elevada de estas escalas se relacionaba con trombosis recurrentes, tanto arteriales como venosas, y que una puntuación de GAPSS mayor o igual a 11 tenía el mejor rendimiento pronóstico(130). Sin embargo, otro trabajo de investigación publicado en el mismo año, que sólo analizó la escala aGAPSS, no encontró esta asociación en pacientes con SAF (primario y asociado)(132). Posteriormente, en 2019, el grupo colaborativo multicéntrico para el estudio del SAF (*APS action*) publicó un estudio transversal con 379 pacientes con SAF (primario y asociado) en que observó que los pacientes con trombosis arterial recurrente, pero no venosa, tenían un aGAPSS más alto ( $8.1 \pm 2.9$  frente a  $6.0 \pm 3.9$ ;  $p < 0.05$ )(183).

Por tanto, las escalas GAPSS y aGAPSS podrían ser útiles para la estratificación del riesgo de recurrencia trombotica, arterial y/o venosa, si bien faltan estudios de cohortes que lo confirmen y que hallen el punto de corte más adecuado.

---

## II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

---

*“Son vanas y están plagadas de errores las ciencias que no han nacido del experimento, madre de toda incertidumbre”*

**Leonardo Da Vinci**



## II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### 2.1. Hipótesis

Los factores de riesgo cardiovascular, el tipo de tratamiento antitrombótico de mantenimiento, algunas características de los aFL incluidos y no incluidos en los criterios de Sídney (aDI de la B2GP1 IgG y el aPS/PT IgG e IgM), así como sus perfiles de asociación y las escalas GAPSS/aGAPSS podrían resultar útiles en la práctica clínica habitual para predecir recurrencias tromboticas en pacientes con SAFp, y su utilidad podría ser diferente para eventos de tipo arterial respecto de los de tipo venoso.

### 2.2. Objetivos

1. Evaluar si existen factores implicados en el riesgo de recurrencias tromboticas en una serie de pacientes con SAFp, analizando el valor pronóstico de factores clínicos, de factores de riesgo cardiovascular, del perfil de anticuerpos aFL (incluyendo aDI IgG y aPS/PT IgG e IgM) y de las escalas de riesgo GAPSS y aGAPSS.
2. Identificar variables demográficas, clínicas y FRCV asociadas con la presencia de recurrencias tromboticas venosas y/o arteriales en pacientes con SAFp, no incluidos en las escalas de riesgo actuales, como la edad, la hipertrigliceridemia, el tabaquismo, el sobrepeso/obesidad, la diabetes mellitus, la ausencia de desencadenante de trombosis venosa y el tratamiento antitrombótico de mantenimiento.
3. Analizar la influencia de los anticuerpos aFL incluidos en los criterios de Sídney, así como del anti-dominio 1 de la beta2-glicoproteína I y de los anti-protrombina/fosfatidilserina en las recurrencias tromboticas venosas y/o arteriales.
4. Analizar el valor predictivo de recurrencias tromboticas venosas y/o arteriales de las escalas GAPSS y aGAPSS.



---

## III. PACIENTES Y MÉTODO

---

*“Haz lo que puedas, con lo que tengas, estés donde estés”*

**Theodore Roosevelt. Presidente de Estados Unidos.**



## III. PACIENTES Y MÉTODO

### 3.1. Diseño del estudio y cálculo del tamaño muestral

#### 3.1.1. Diseño del estudio

Estudio de cohortes con seguimiento retrospectivo y prospectivo (ambispectivo) de un grupo de pacientes con SAFp para evaluar los factores de riesgo relacionados con la recurrencia trombótica.

Las variables a analizar relacionadas con eventos trombóticos se recogieron mediante entrevista clínica, historia clínica electrónica y análisis sanguíneo.

El seguimiento se realizó en dos fases. La primera de ellas consistió en una recogida de datos retrospectiva a través de historia clínica electrónica que comprendió el tiempo desde el primer evento trombótico (fecha de primera trombosis de cada paciente) hasta la inclusión en el estudio (febrero/marzo de 2014).

La segunda fase de seguimiento prospectivo comprendió desde la fecha de inclusión en el estudio (febrero/marzo de 2014) hasta el 31 de marzo de 2018.

#### 3.1.2. Cálculo del tamaño muestral

El tamaño muestral se realizó con la calculadora de tamaño muestral GRANMO (versión 7.12 de abril de 2012) en su apartado de análisis de supervivencia (prueba de log-rank) situada en la página web <https://www.imim.cat/ofertadeserveis/software-public/granmo/> del “Program of Research in Inflammatory and Cardiovascular Disorders” del “Institut Municipal d’Investigació Mèdica (Barcelona, Spain)”.

Se seleccionaron los valores que se muestran en la figura con lo que se obtuvo el siguiente cálculo: *“Aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 en un contraste unilateral, se precisan 39 intervenidos con un total de 9 eventos y 39 controles con un total de 9 eventos. Se asume que la tasa de eventos a los tiempos 0, 5 y 10 años entre los controles será de 0.99, 0.92 y 0.85 mientras que en los intervenidos será de 0.96, 0.72 y 0.52 respectivamente. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 0%”.*

Por tanto para nuestro estudio se precisan al menos 78 SAFp aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 en un contraste unilateral, teniendo en cuenta un 50% de los mismos con un factor de riesgo de trombosis recurrente (expuestos) y un 50% sin factor de riesgo de trombosis recurrente –no expuestos– y previendo **26** recurrencias trombóticas (eventos) en 10 años de seguimiento. Esto supondría un 33.3% de recurrencias trombóticas (26/78) igual al 3,3% anual observado en el EPP(166).

**Calculadora de Tamaño muestral GRANMO**  
Versión 7.12 Abril 2012

**Otras : Análisis de la Supervivencia (Prueba del Log-rank)**

Riesgo Alfa:  0.05  0.10  Otro

Tipo de contraste:  unilateral  bilateral

Riesgo Beta:  0.20  0.10  0.05  0.15  Otro

Hazard Ratio mínimo a detectar en el grupo tratado:

Número de controles por cada tratado:

Duración máxima de seguimiento:

Duración mínima de seguimiento:

Supervivencia prevista para el grupo control en el mínimo de seguimiento:

Supervivencia prevista para el grupo control en el intermedio de seguimiento:

Supervivencia prevista para el grupo control en el máximo de seguimiento:

Proporción prevista de pérdidas de seguimiento:

Figura M-3. Cálculo de tamaño muestral.

## 3.2. Pacientes

### 3.2.1. Criterios de inclusión

Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes que cumplieran las siguientes características:

1. Presencia de aFL de los criterios de laboratorio Sídney 2006, en dos o más ocasiones separados al menos 12 semanas entre las determinaciones, en algún momento previo a la inclusión y/o en el análisis sanguíneo a la inclusión(1).
2. Presencia de una primera trombosis venosa o arterial documentada según los criterios de Sidney 2006(1).

Se revisaron las bases de laboratorio de Hematología y Bioquímica, del Hospital JM Morales Meseguer de Murcia y el Hospital Rafael Méndez de Lorca (Murcia), entre enero de 1995 y octubre de 2013, para obtener individuos que habían presentado al menos dos resultados positivos separados 12 semanas de AL, aCL IgG y/o IgM ( $\geq 40$  GPL/MPL y/o  $> p99$ ), y/o  $\alpha 2$ GPI IgG y/o IgM ( $> p99$ ) según los criterios recomendados por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH)(57). De esta manera, los pacientes inicialmente evaluados para el estudio fueron 168. De ellos, 143 habían presentado al menos un evento trombótico documentado según los criterios de Sídney.

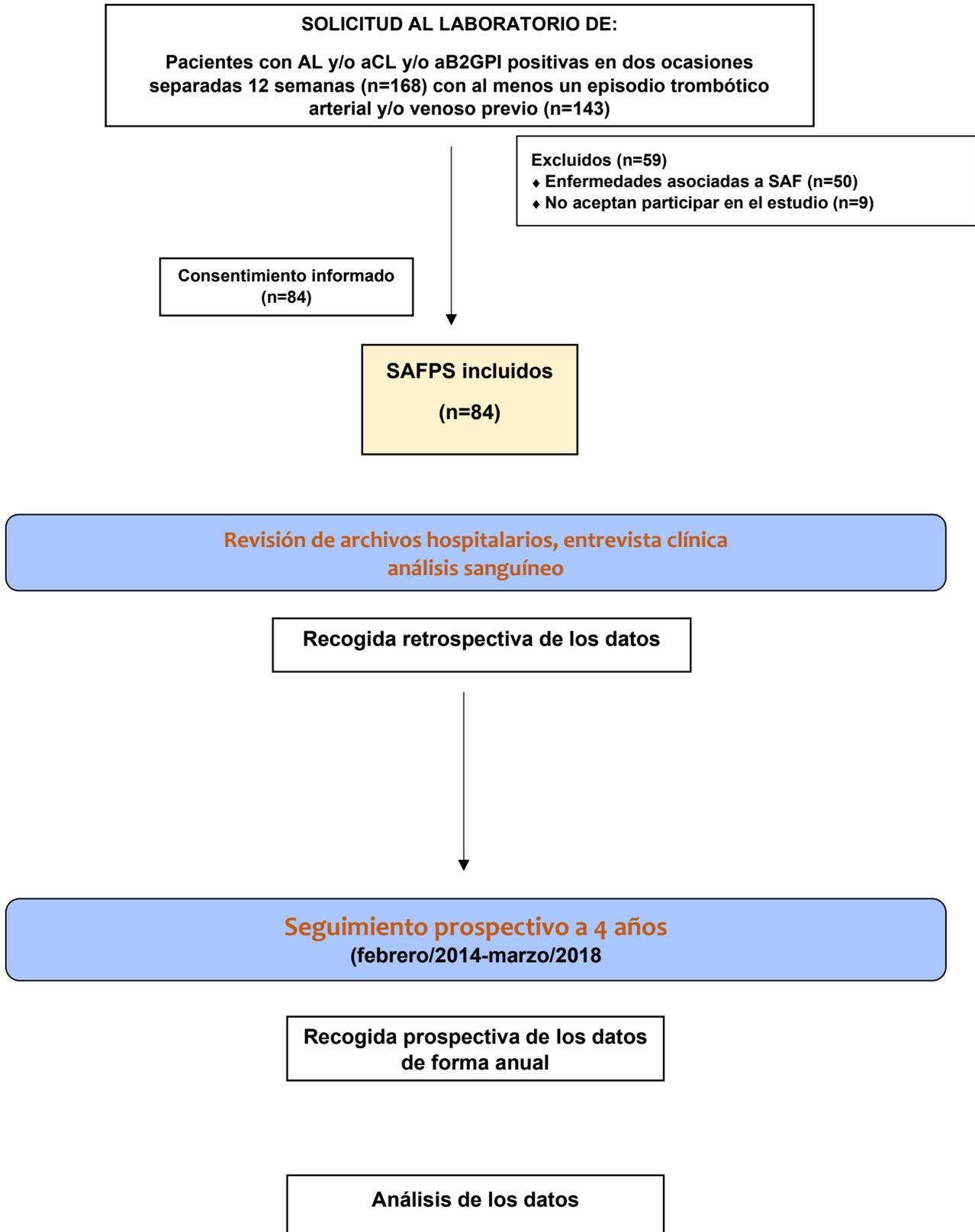
### 3.2.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron aquellos pacientes con las siguientes características: 1) Enfermedades autoinmunes asociadas y/o ANA positivos con títulos igual o mayor a 1/160 (n=50). 2) Menores a 18 años y/o embarazadas (n=0); 3) Insuficiencia renal crónica con un filtrado glomerular inferior a 30 ml/min (n=0); 4) No consienten participación en el estudio (n=9). Así, se incluyeron un total de 84 pacientes con SAFp con trombosis previa.

### 3.2.3. Consentimiento informado y comité ético

El protocolo del estudio fue diseñado siguiendo las normas éticas de la Declaración de Helsinki y aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario Morales Meseguer el 18 de diciembre de 2013 (anexo I).

### 3.2.4. Diagrama de flujo del estudio



### 3.3. Definición de variables

El objetivo del estudio será evaluado teniendo en cuenta una variable “evento” que será la presencia de recurrencia trombótica a lo largo del seguimiento, y variables en relación con posibles “factores de riesgo” de la ocurrencia de la variable “evento”.

Los datos demográficos, clínicos y de laboratorio de los pacientes incluidos fueron recogidos mediante un formulario (**anexo II**), cuyas variables se obtuvieron tras revisión de historia clínica electrónica, entrevista clínica y análisis sanguíneo en el momento de la inclusión. Se recogieron datos sobre los eventos trombóticos previos y sus variables relacionadas, los factores de riesgo cardiovascular en el momento de la primera trombosis, así como el tratamiento antitrombótico, antihipertensivo, hipolipemiente y antidiabéticos. A continuación, se describe el método usado para la obtención de cada una de estas variables.

#### 3.3.1. Variables demográficas, factores de riesgo cardiovascular y factores potenciales desencadenantes de trombosis venosa

Se obtuvo la fecha de nacimiento, el sexo y la raza, así como las siguientes variables:

Hipertensión arterial. Se consideró HTA si la tensión arterial ambulatoria (AMPA) registrada en archivos informáticos del centro de salud en el año previo a la inclusión era superior a 140/90 mmHg, siguiendo los criterios de clasificación de la SEH/SEC (Sociedad Europea de Hipertensión/ Sociedad Europea de Cardiología). Así mismo se consideraron hipertensos aquellos sujetos con tratamiento antihipertensivo.

Diabetes mellitus. Se consideraron diabéticos a los sujetos que presentaban unas cifras de hemoglobina glicosilada (HbA1C)  $\geq 6,5\%$  realizada en nuestro laboratorio empleando un método certificado por la *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) y estandarizado por la *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) y/o aquellos que presentaban valores menores de HbA1c pero recibían tratamiento antidiabético (metformina, otros antidiabéticos orales y/o insulina).

Dislipemia. Según la guía ESC/EAS 2016 (Sociedad Europea de Cardiología/Sociedad Europea de Aterosclerosis) consideramos la existencia de dislipemia en aquellos sujetos que realizaban tratamiento con estatinas, fibratos u otros fármacos hipolipemian-

tes, en aquellos con cifras alteradas de colesterol (hipercolesterolemia: colesterol total > 200 mg/dl, LDLc > 130 mg/dl, HDL <40 mg/dL en hombres y <45 mg/dL en mujeres) y/o hipertrigliceridemia (TG > 150 mg/dl).

Dislipemia de la escala GAPSS y aGAPSS (“Dislipemia-GAPSS”): sólo si presentaron elevación de colesterol total >200 mg/dl y/o disminución de HDL <40 mg/dL en hombres y <45 mg/dL en mujeres.

Tabaquismo. Se recogieron datos sobre el hábito tabáquico de todos los participantes en el estudio (nunca fumador, tabaquismo persistente o exfumador desde hace más de 6 meses).

Índice de masa corporal. Se calculó el índice de masa corporal (IMC) por peso y talla y se dividió en grupos según la clasificación de la OMS (Organización Mundial de la Salud), considerando sobrepeso con IMC > 25-30 kg/m<sup>2</sup> y obesidad si IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>.

Sedentarismo: entendido por la ausencia de cumplimiento de las recomendaciones de actividad física saludable para adultos de la OMS, basadas en las propuestas por el ACSM/AHA (Colegio Americano de Medicina del Deporte y la Asociación Americana del Corazón). Se debe realizar ejercicio físico de intensidad moderada aeróbica (montar en bicicleta, caminar de forma enérgica, ir al gimnasio...) durante un mínimo de 30 minutos cinco días a la semana o de intensidad vigorosa (correr por ejemplo) un mínimo de 20 minutos tres días a la semana(184).

Riesgo cardiovascular alto: Se incluyó la variable riesgo cardiovascular alto (>10% de eventos cardiovasculares en 10 años) según las guías europeas adaptadas a España(185), si alguna de las siguientes situaciones estaba presente en los pacientes con SAFp tras la trombosis de debut: tensión arterial mayor a 180/110, diabetes mellitus de más de 10 años de evolución, es: escala SCORE mayor o igual a 5%, escala REGICOR mayor o igual a 10% y/o colesterol total mayor a 310 mg/dl.

Desencadenantes potenciales de enfermedad tromboembólica venosa. Se analizó la existencia de factores potenciales desencadenantes de trombosis venosa en los pacientes que sufrieron una TVP o TEP. Los desencadenantes incluidos fueron la presencia de neoplasia en tratamiento activo o metastática, fractura de hueso largo en el mes previo, la presencia de cirugía mayor en el mes previo, el reposo absoluto mayor a 3 días, viaje

en avión más de 4 horas, el tratamiento con anovulatorios hormonales, el embarazo, el puerperio y la terapia hormonal sustitutiva.

### 3.3.2. Variables relacionadas con anticuerpos antifosfolípidos

Anticoagulante lúpico (AL). Se detectó en plasma según los criterios recomendados por el subcomité para la estandarización del AL/APA del Comité Científico y de Estandarización (SSC) de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis (ISTH) (42). Para el cribado se utilizaron los tests fosfolípido-dependientes Sílica Caolin Test (SCT) y Tiempo de Veneno de Vívora de Russell diluido (dRVVT), con el kit comercial HemosIL® de Bevollmächtigter. El resultado se expresó como relación/ratio normalizada (RN). Se consideró screening positivo a aquellos plasmas cuyos cut-off RN dRVVT >1.2 y/o RN SCT > 1.24. Así mismo, el resultado positivo se graduó de una a tres cruces. Una cruz (+/+++), también llamado “positivo débil” si presentaban un RN positivo hasta 1,59. Dos cruces (++/+++; moderado) si presentaban RN entre 1.6 y 1.99 y tres cruces (+++ /+++; fuerte), si presentaban RN >2,0. La prueba de screening se confirmó con test de mezclas y confirmatorio según los criterios recomendados de la ISTH.

Anticardiolipina y anti-beta-2 glicoproteína I: La determinación de los anticuerpos aCL y aβ2GPI de clase IgG e IgM se llevó a cabo mediante inmunoensayo quimioluminiscente (CLIA) automatizado en plasma humano citratado con el kit comercial HemoIL AcuStar. Los resultados se expresaron en UC/mL (unidades de “*chemiluminescence*”). Se consideró un título elevado el situado por encima del percentil 99 de 250 plasmas del banco de sangre de individuos sanos, lo que equivale a > 20 CU/mL según las indicaciones del kit comercial.

Anti-dominio I: Para la detección del anticuerpo frente al dominio I de la β2GPI se empleó el QUANTA Flash β2GPI-Domain1 de Inova, un CLIA in vitro que permite la determinación semicuantitativa de aDI IgG en suero humano o plasma citratado. La reactividad del aDI, expresada en CU, puede clasificarse como negativo < 20 o positivo ≥ 20 según las indicaciones del kit comercial.

Anti fosfatidilserina/protrombina: Para la detección del aPS/PT IgG e IgM se empleó el QUANTA Lite® aPS/PT IgG e IgM de Werfen (Inova), un inmunoensayo por quimioluminiscencia (CLIA) *in vitro que permite* la determinación semicuantitativa de estos autoanticuerpos en suero humano o plasma citratado. La reactividad del aPS/PT,

expresada en UC (unidades de “*chemiluminescent*”), puede clasificarse como negativo  $< 30$  o positivo  $\geq 30$ , según las indicaciones del kit comercial.

### ***Perfil de asociación de anticuerpos antifosfolípidos***

En el grupo SAFp se definieron además los perfiles de aFL según el documento consenso de Sidney 2006. Se consideró tipo I (positividad doble o triple de AL, aCL IgG y/o IgM y/o a $\beta$ 2GPI IgG y/o IgM), tipo IIA (AL aislado), IIB (aCL IgG y/o IgM aislado) y IIC (a $\beta$ 2GPI IgG y/o IgM aislado).

Se consideró la variable triple positivo si AL y aCL IgG y/o IgM y a $\beta$ 2GPI IgG y/o IgM fueron simultáneamente positivos.

### **3.3.3. Variables relacionadas escalas de riesgo en pacientes con SAF**

#### ***Escalas GAPSS y aGAPSS***

Se utilizaron las escalas GAPSS y aGAPSS descritas previamente en el apartado 1.2.6.3. (página 50) (87,183).

#### ***Escalas de riesgo cardiovascular***

Con los datos obtenidos en análisis sanguíneo, revisión de historia clínica electrónica y entrevista clínica se obtuvo la puntuación de dos escalas de riesgo cardiovascular: SCORE adaptado a Europa (bajo riesgo)(186) y escala REGICOR(187).

### **3.3.4. Variables relacionadas con la profilaxis secundaria antitrombótica**

Mediante entrevista clínica y revisión de la historia clínica electrónica se obtuvieron datos respecto al tratamiento antitrombótico, antiagregante y/o anticoagulante, de los pacientes tras la primera trombosis. Se recogió si habían tomado o tomaban antiagregación plaquetaria (AAP): ácido acetil salicílico 75-150 mg/día ó clopidogrel 75 mg/día; anticoagulación (ACO): antivitamina K (AVK) como warfarina, acenocumarol (y el rango de INR recomendado) o anticoagulantes orales directos (ACOD) como rivaroxabán, apixaban, dabigatran o edoxaban. Se recogió también otro tipo de anticoagulantes si estuvieron presentes como heparina de bajo peso molecular o fondaparinaux. Los datos se comprobaron con los programas informáticos hospitalarios y de Atención Primaria.

Tratamiento antitrombótico indefinido: Tratamiento antiagregante y/o anticoagulante prolongado de forma indefinida y así documentado en la historia clínica mantenidos más allá de los primeros 12 meses de la primera trombosis.

### 3.3.5. Variables en relación con el primer evento trombótico y recurrencias

Para la definición de trombosis (primer evento o recurrencia) se consideró la presencia de trombosis arterial, venosa o de vasos pequeños, en cualquier tejido u órgano, confirmada por criterios validados (es decir, hallazgos inequívocos de estudios de imágenes apropiados o histopatología) según los criterios de Sidney 2006(1).

La TVP en miembros inferiores o superiores se confirmó mediante la evidencia de oclusión trombótica en ecografía doppler o tomografía computarizada con contraste intravenoso (angioTC) tras la sospecha clínica.

El tromboembolismo pulmonar se confirmó mediante la evidencia de oclusión trombótica en angioTC pulmonar y/o gammagrafía de ventilación/perfusión tras la sospecha clínica.

La trombosis venosa en otros territorios se confirmó mediante la evidencia de oclusión trombótica en pruebas adecuadas como ecografía doppler y/o angioTC y/o histopatología con confirmación de trombosis venosa sin signos inflamatorios significativos en la pared del vaso. La trombosis de la vena retiniana se confirmó mediante la observación de oclusión trombótica en el fondo de ojo tras la pérdida indolora unilateral de agudeza visual. No se consideraron para la inclusión las tromboflebitis superficiales.

El ictus se confirmó ante el inicio agudo de síntomas y/o signos de déficit neurológico focal asociados a pruebas de imagen inequívocas de oclusión trombótica arterial como RNM cerebral, angioTC cerebral y/o angiografía.

El accidente isquémico transitorio (AIT) se confirmó ante la presencia de síntomas y/o signos neurológicos focales de inicio brusco, autolimitados, compatibles con una oclusión reversible de una arteria cerebral documentada por un neurólogo, sin evidencia de infarto en RNM cerebral.

El IAM se confirmó con la elevación de troponinas y al menos uno de los siguientes: síntomas típicos (dolor torácico, náuseas, disnea), cambios en el electrocardiograma isquémicos sugestivos u onda Q de nueva aparición, o bien nueva disfunción de la pared

ventricular consistente con etiología isquémica en pruebas de imagen (ecocardiograma o resonancia magnética), o bien evidencia de trombo intracoronario en angiografía o autopsia.

La trombosis de una arteria periférica de los miembros se confirmó con angioTC, angioRNM o bien arteriografía tras la sospecha clínica de oclusión trombótica aguda o subaguda.

La trombosis arterial en otra localización se confirmó tras la presencia inequívoca en pruebas de imagen adecuadas para el territorio y la sospecha clínica de oclusión trombótica aguda.

#### *Definición de variables evento recurrente según el tiempo de seguimiento:*

- Pacientes con recurrencia trombótica global en el tiempo total de seguimiento, a los 10 años y a los 20 años de la primera trombosis: número de pacientes con alguna recurrencia trombótica arterial y/o venosa durante el seguimiento total, a los 10 años y a los 20 años de la primera trombosis.
- Pacientes con recurrencia trombótica venosa en el tiempo total de seguimiento y a los 10 años y a los 20 años de la primera trombosis: número de pacientes con alguna recurrencia trombótica venosa durante el seguimiento total, a los 10 años y a los 20 años de la primera trombosis.
- Pacientes con recurrencia trombótica arterial en el tiempo total de seguimiento y a los 10 años y a los 20 años de la primera trombosis: número de pacientes con alguna recurrencia trombótica arterial durante el seguimiento total a los 10 años y a los 20 años de la primera trombosis.

#### *Recogida de variables relacionadas con la primera trombosis o recurrencia*

La recogida de datos relacionadas con la primera trombosis y eventos trombóticos recurrentes se realizó de forma retrospectiva a la inclusión en el estudio y posteriormente de forma prospectiva durante 4 años.

Estas variables fueron recogidas en relación con el primer evento trombótico así como en relación a las recurrencias trombóticas si estuvieron presentes. De forma retrospectiva se realizó entrevista clínica y se revisó la historia clínica y análisis de labo-

ratorio entre febrero y marzo de 2014. De forma prospectiva, se determinó la existencia de recurrencias trombóticas con periodicidad anual, desde marzo de 2014 hasta marzo de 2018, mediante revisión de la historia clínica electrónica de todos los participantes con seguimiento prospectivo en las consultas de Medicina Interna. En los casos en que la información no era completa se realizaron llamadas telefónicas a los pacientes y se aseguró la recogida de datos sobre adherencia y modificaciones en el tratamiento anti-trombótico, hipolipemiantes y antihipertensivos.

#### *Otras variables en relación con la trombosis recurrente*

En todos los casos se recogió la presencia de tratamiento antitrombótico previo al evento trombótico, el tipo anticoagulación y/o antiagregación y la dosis y el INR objetivo. Así mismo, se recogieron datos sobre la fecha de la recurrencia y el territorio afectado.

### **3.4. Análisis de los datos y método estadístico**

En los test de hipótesis se empleó el test de Chi cuadrado o el test exacto de Fisher para diferencias entre grupos en variables cualitativas. Para evaluar diferencias entre dos grupos en variables numéricas utilizamos el test de la t de Student o el test no paramétrico de Mann-Whitney según el ajuste de las variables a la distribución normal, que se analizó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas con distribución normal se presentan como media y desviación estándar. Las variables cuantitativas que no siguen una distribución normal se muestran como mediana y rango intercuartílico (RIC) P25-P75. Las variables cualitativas o categóricas se expresan como frecuencia (n) y tanto por ciento (%).

Se han realizado curvas ROC (“receiver operatin characteristic”) para evaluar la capacidad predictiva/diagnóstica de recurrencias trombóticas de las escalas GAPSS y aGAPSS. El área bajo la curva (ABC) se puede emplear como un índice de exactitud global de la prueba: la exactitud máxima corresponde a un valor de 1 (clasificando correctamente a todos los individuos) y la mínima a un valor de 0.5 (un valor inferior a 0.5 obliga a invertir el criterio de positividad de la prueba). Se contrastará si el área bajo la curva es igual a 0.5 (hipótesis nula) o distinta de 0.5 (hipótesis alternativa), se presentará también su intervalo de confianza. Los eventos estudiados han sido: recurrencia trombótica global, recurrencia trombótica de tipo arterial y de tipo venoso. Se

ha calculado la sensibilidad y especificidad de diferentes puntos de corte de las escalas GAPSS y aGAPSS.

El tiempo hasta la primera recurrencia trombótica durante el periodo de seguimiento se calculó con el método de Kaplan-Meier, y el contraste de las funciones de supervivencia entre poblaciones mediante la prueba de Mantel-Cox (log-rank test). La búsqueda de variables independientes asociadas con la aparición de eventos trombóticos se realizó mediante el modelo de regresión de riesgo proporcional de Cox. En el análisis multivariante se incluyeron aquellas variables que resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariante y las variables clínicamente relevantes ( $p < 0.1$ ). Los modelos obtenidos generan una función de supervivencia que pronostica la probabilidad de que se haya producido una recurrencia trombótica en un momento dado para determinados valores de las variables predictoras. Las asociaciones entre los factores investigados y las recurrencias trombóticas se presentarán en forma de hazard ratio (HR), con su respectivo intervalo de confianza al 95%.

La significación estadística de las pruebas empleadas en el análisis univariante y multivariante se fijó según los estándares en un valor de  $p$  inferior a 0.05. El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS Statistics versión 22.0 (Armonk, NY: IBM Corp.).

---

## IV. RESULTADOS

---

*“Lo que con mucho trabajo se adquiere, más se ama”*

**Aristóteles. Filósofo griego.**



## IV. RESULTADOS

### 4.1. Características de la población y tiempo de seguimiento

Se incluyeron 84 pacientes con SAFp procedentes de 4 hospitales de la Región de Murcia: 48 del Hospital General Universitario J. M. Morales Meseguer de Murcia, 20 del Hospital Rafael Méndez de Lorca, 12 del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia y 4 pacientes del Hospital de La Vega Lorenzo Guirao de Cieza (figura R1).

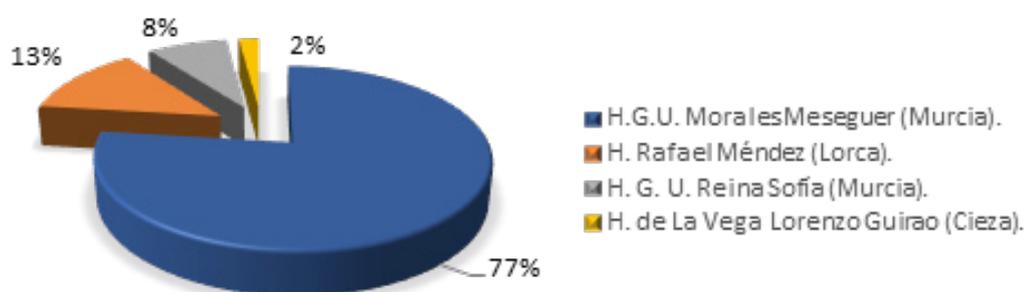


Figura R1. Distribución (%) de pacientes SAFp según el hospital de procedencia.

#### 4.1.1. Características demográficas, clínicas y FRCV

El 57.1% eran varones, y el 97.6% de raza caucásica. La edad media ( $\pm$  DE) en el momento de la primera trombosis fue de  $44.0 \pm 13.7$  años. La primera manifestación trombotica ocurrió en el territorio venoso en 59 pacientes. El resto, 25 pacientes, fueron trombosis arteriales. La localización de la trombosis se muestra en la tabla R1.

Respecto a los FRCV, el 42.2% sufría HTA, el 14.3% diabetes mellitus y el 84.5% dislipemia. El 73.8% de los pacientes contaba con 2 o más FRCV y en el 34.5% se calculó un RCV alto (tabla 3), definido por una o más de las siguientes condiciones: SCORE mayor o igual a 5, escala REGICOR mayor o igual a 10, colesterol total mayor a 310 mg/dl, diabetes mellitus y/o tensión arterial mayor a 180/110 (tabla R1).

Respecto a la dislipemia, el 64.3% de los pacientes SAFp tuvo al menos un marcador lipídico alterado en el análisis sanguíneo a la inclusión (colesterol total mayor de 200 mg/dl o LDL colesterol mayor de 130 mg/dl o HDL colesterol disminuido o triglicéridos mayor a 150 mg/dl) y un 48.8% presentaron hipercolesterolemia y/o disminución de HDL (*dislipemia GAPSS*-variable utilizada en la escala GAPSS).

Tabla R1. Características demográficas, clínicas y FRCV

|   |                    |
|---|--------------------|
| <b>Edad en la 1ª trombosis.</b> (x en años ±DE)         | <b>44.0 ± 13.7</b> |
| <b>Edad ≥50 años en la 1ª trombosis.</b> (%)            | <b>36.0</b>        |
| <b>Edad a la inclusión.</b> (x en años ±DE)             | <b>52.5 ± 12.8</b> |
| <b>Sexo masculino.</b> (%)                              | <b>57.1</b>        |
| <b>Raza caucásica.</b> (%)                              | <b>97.6</b>        |
| <b>Trombosis arterial al debut.</b> n (%)               | <b>25 (29.7)</b>   |
| Ictus   | 19 (22.6)          |
| IAM   | 6 (7.1)            |
| Art. Periférica   | 0 (0.0)            |
| <b>Trombosis venosa al debut.</b> n (%)                 | <b>59 (70.2)</b>   |
| TVP mmii  | 36 (42.9)          |
| TVP mmss  | 3 (3.6)            |
| TEP   | 19 (22.6)          |
| Trombosis portal  | 1 (1.2)            |
| <b>HTA.</b> n (%)                                       | <b>35 (42.2)</b>   |
| >1 fármaco antiHTA. n (%)                               | 17 (20.5)          |
| TAS (x en mmHg ±DE).                                    | 130 ±16            |
| <b>Diabetes mellitus.</b> n (%)                         | <b>12 (14.3)</b>   |
| <b>Dislipemia<sup>1</sup>.</b> n (%)                    | <b>71(84.5)</b>    |
| <b>Dislipemia GAPSS<sup>2</sup>.</b> n (%)              | <b>41 (48.8)</b>   |
| Colesterol total >200 mg/dl. n (%)                      | 23 (27.4)          |
| LDL colesterol >130 mg/dl. n (%)                        | 18 (21.4)          |
| HDL disminuido <sup>3</sup> . n (%)                     | 24 (30.8)          |
| Triglicéridos >150 mg/dl. n (%)                         | 29 (34.5)          |
| Triglicéridos. (x en mg/dl ±DE).                        | 164 ±160           |
| <b>Estatinas.</b> n (%)                                 | <b>38 (45.8)</b>   |
| <b>Hipolipemiantes no estatinas.</b> n (%)              | <b>6 (7.2)</b>     |
| <b>Tabaquismo persistente.</b> n (%)                    | 22 (26.5)          |
| <b>IMC. Med. (RIC)</b> (kg/m <sup>2</sup> )             | 28.1 (24.8- 32.8)  |
| Normopeso. n (%)  | 23 (27.3)          |
| Sobrepeso. n (%)  | 25 (29.8)          |
| Obesidad. n (%)   | 36 (42.9)          |
| <b>Sedentarismo</b>                                     | 43 (51.1)          |
| <b>≥2 FRCV*.</b> n (%)                                  | 62 (73.8)          |
| <b>RCV alto<sup>§</sup>.</b> n (%)                      | 19 (34.5)          |
| <b>Ningún desencadenante de trombosis venosa.</b> n (%) | 31/59(52.5)        |
| Cirugía mayor <1mes. n/total (%)                        | 8/59 (13.6)        |
| Fractura ósea. n/total (%)                              | 6/59 (10.2)        |
| Encamamiento >3 días. n/total (%)                       | 4/59(6.8)          |
| Embarazo. n/total (%)                                   | 3/59 (5.0)         |
| Tratamiento estrogénico. n/total (%)                    | 5/59 (8.5)         |
| Viaje avión >4 horas. n/total (%)                       | 1/59 (1.7)         |
| Cáncer activo. n/total (%)                              | 1/59 (1.7)         |

1. *Dislipemia*: presencia de hipercolesterolemia (colesterol total >200 mg/dl y/o LDL > 130 mg/dl y/o HDL disminuido) y/o hipertrigliceridemia y/o toma de hipolipemiantes. 2. *Dislipemia GAPSS*: Alteración del colesterol de la escala GAPSS/aGAPSS (HDL disminuido y/o hipercolesterolemia). 3. HDL disminuido: <40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres. \*Incluye edad ≥50 años en la primera trombosis como FRCV. §Uno o más de los siguientes: Score mayor o igual a 5, escala REGICOR mayor o igual a 10, colesterol total mayor a 310 mg/dl, diabetes mellitus y/o tensión arterial mayor a 180/110. TAS: tensión arterial sistólica. mmHg: milímetros de mercurio. Kg/m<sup>2</sup>: kilogramos por metro cuadrado.

Aproximadamente un cuarto de la población eran fumadores activos a la inclusión en el estudio y casi tres cuartos presentaba obesidad y/ sobrepeso.

El 52.5% de los 59 pacientes con trombosis venosa al debut no presentaron ningún desencadenante conocido. Los desencadenantes de trombosis venosa más frecuentes fueron una cirugía mayor en 8 pacientes (13.6%) y fractura de hueso largo en 6 pacientes (10.2%).

#### 4.1.2. Diagnóstico del SAF y anticuerpos antifosfolípidos

El diagnóstico del SAF se retrasó una mediana de 23 meses (RIC 8-82), 26 meses (RIC 10-96) en los pacientes con primera trombosis venosa y 10 meses (RIC 5-56) en los pacientes con primera trombosis arterial ( $p=0.020$ ). Además, el diagnóstico del SAFp se retrasó una mediana de 96 meses (RIC 66-209) en aquellos que no recibieron tratamiento antitrombótico indefinido tras la primera trombosis *versus* 11 meses (RIC 6-28) en los casos con tratamiento antitrombótico indefinido ( $p<0.0001$ ) (figura R2).

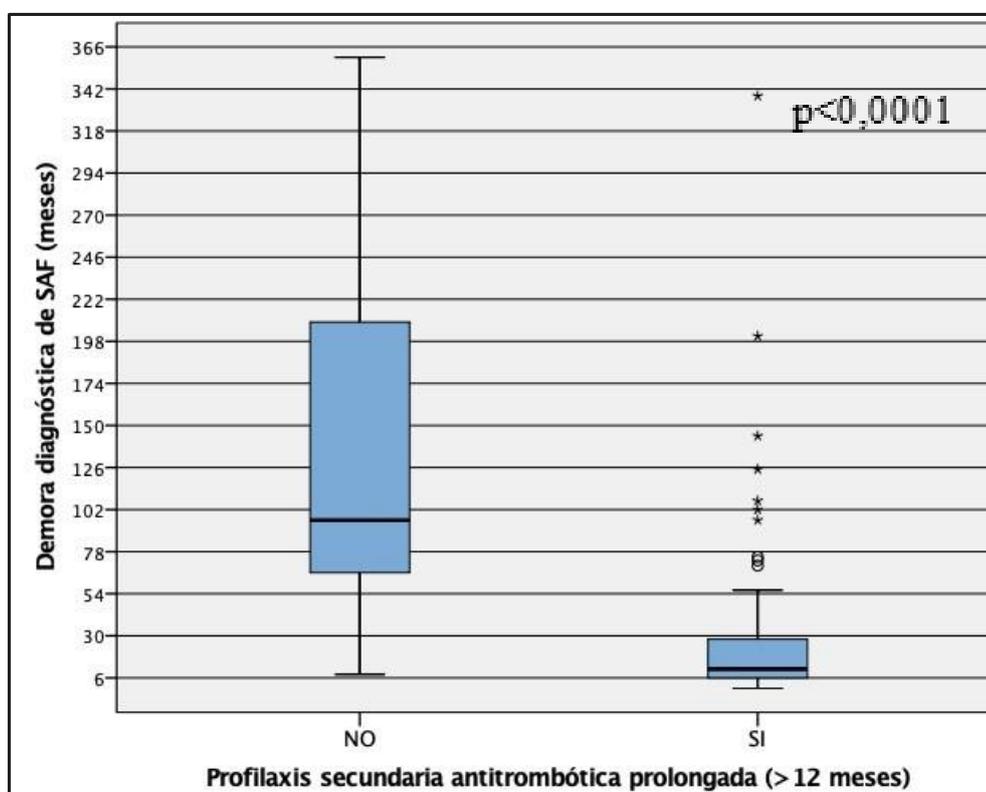


Figura R2. Demora diagnóstica en función de la presencia de profilaxis secundaria antitrombótica prolongada (tratamiento antitrombótico indefinido).

**Anticuerpos aFL al diagnóstico**

En la tabla R2 se representa el resultado de anticuerpos aFL al diagnóstico. No se incluye el a $\beta$ 2GPI IgM pues no estuvo disponible en el laboratorio hasta el 2014 (año de la inclusión de pacientes en el presente estudio).

El AL se solicitó en el 100% de los casos mientras que la aCL IgG e IgM y la a $\beta$ 2GPI IgG no fueron solicitados en el 23.8%, 32.1% y 79.7% de los casos respectivamente. En el 95.2% de los pacientes el AL fue positivo al diagnóstico, siendo el único aFL en el 73.8% (IIa).

**Tabla R2. Anticuerpos aFL y perfiles de asociación al diagnóstico y a la inclusión**

|   | Al diagnóstico <sup>1</sup> | A la inclusión <sup>2</sup> |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| Demora diagnóstica (meses). <i>Me</i> (RIC) | 23 (8-82)                   | --                          |
| aFL (Sídney 2006) persistentes. n (%)       | --                          | 59 (70.2)                   |
| aFL (Sídney 2006) no persistentes. n (%)    | --                          | 25 (29.8)                   |
| AL. n/total (%)                             | 80/84 (95.2)                | 55/84 (65.5)                |
| AL ratio 1.20-1.59. n/total (%)             | --                          | 7/84 (8.3)                  |
| AL ratio $\geq$ 1.6. n/total (%)            | --                          | 48/84 (57.1)                |
| aCL IgG. n/total (%)                        | 9/67 (13.4)                 | 12/84 (14.3)                |
| aCL IgM. n/total (%)                        | 11/64 (17.1)                | 14/84 (16.7)                |
| a $\beta$ 2GPI IgG. n/total (%)             | 3/17 (17.6)                 | 16/84 (19.0)                |
| a $\beta$ 2GPI IgM. n/total (%)             | --                          | 12/84 (14.3)                |
| aPS/PT IgG. n/total (%)                     | --                          | 12/84 (14.3)                |
| aPS/PT IgM. n/total (%)                     | --                          | 25/84 (29.8)                |
| aDI IgG. n/total (%)                        | --                          | 10/84 (11.9)                |
| Tipo I. n/total (%)                         | 18/84 (21.4)                | 23/84 (27.3)                |
| Tipo IIa. n/total (%)                       | 62/84 (73.8)                | 32/84 (38.1)                |
| Tipo IIb. n/total (%)                       | 4/64 (6.2)                  | 2/84 (2.4)                  |
| Tipo IIc. n/total (%)                       | 2/17 (11.8)                 | 2/84 (2.4)                  |
| Triple positivo. n/total (%)                | 1/17 (5.9)                  | 16/84 (19.0)                |

Me: mediana. RIC: rango intercuartílico. 1: ELISA como técnica empleada para aCL y a $\beta$ 2GPI. 2: CLIA como técnica empleada para aCL, a $\beta$ 2GPI (HemoIL AcuStar  $\geq$ 20 unidades de quimioluminiscencia(UC)/ml), aPS/PT (Quanta Lite  $\geq$ 30 UC) y aDI (QuantaFlash  $\geq$  20 UC). Tipo I: doble o triple positividad. Tipo IIa: AL aislado. Tipo IIb: aCL aislado. Tipo IIc: a $\beta$ 2GPI aislado.

### *Anticuerpos aFL a la inclusión*

Un 70.2% de los pacientes presentaron aFL de los criterios de Sídney persistentes a la inclusión en el estudio, en el resto de los casos se negativizaron.

El 65.5% presentó AL positivo, siendo en su mayoría (57.1%) con una ratio mayor o igual a 1.6. Los aFL de fase sólida con mayor prevalencia fueron los aPS/PT IgM (29.8%). El resto de aFL tuvo una presencia entre el 11.9% (aDI IgG) y el 19.0% (a $\beta$ 2GPI IgG). El grado de positividad y el tipo de reactivo utilizado en el AL, así como la media y mediana de los aFL de fase sólida positivos se exponen en las tablas R3 y R4.

Respecto a los perfiles de asociación, el 38.1% de los pacientes presentaron un AL aislado (32 pacientes), el 27.4% tenía más de un aFL positivo (23 pacientes) y el 19.0% (16 pacientes) fueron triple positivo.

Se hallaron 12 pacientes con aCL IgG, todos ellos con AL asociado (con ratio>1.6) y 11 de los 12 presentaron triple positividad. Se observaron 14 pacientes (16.7%) con aCL IgM, de los que 12 se asociaron a AL (9 a AL ratio>1.6), 9 a triple positividad y 4 a aCL IgG. Sólo 2 de los 14 pacientes con aCL IgM tuvieron este aFL de forma aislada (IIb).

Entre los 16 pacientes con a $\beta$ 2GPI IgG, fueron 14 los que asociaron AL, y 12 con estado triple positivo. Los 12 pacientes con a $\beta$ 2GPI IgM tuvieron AL asociado y 11 fueron triple positivo.

Todos los pacientes en los que se detectaron anticuerpos aPS/PT IgG habían sido positivos para alguno de los aFL incluidos en los criterios de Sídney: 10 pacientes tenían triple positividad y 2 presentaban AL de forma aislada (tipo IIa).

De los 25 pacientes con aPS/PT IgM, 20 presentaban otros aFL positivos de los incluidos en los criterios de Sídney: 11 con triple positividad, 1 con doble positividad, 6 con AL aislado, 1 con aCL aislada y 1 con a $\beta$ 2GPI aislada. Los 5 casos restantes formaban parte del grupo de 25 SAFp con aFL del criterio no persistentes. Los 10 pacientes con anticuerpo aDI IgG presentaron triple positividad.

**Tabla R3. Anticoagulante lúpico: Test de cribado y grado de positividad**

|                            |                        | SAFp<br>(n=84)   | aFL-P*<br>(n=59) |
|----------------------------|------------------------|------------------|------------------|
| <b>dRVVT<br/>+<br/>SCT</b> | <b>Negativo, n (%)</b> | 29 (34.5)        | 4 (6.8)          |
|                            | <b>Positivo, n (%)</b> | 55 (65.5)        | 55 (93.2)        |
|                            | Ratio 1.2-1.59         | 7                | 7                |
|                            | Ratio $\geq 1.6$       | 48               | 48               |
| <b>DRVVT</b>               | <b>Negativo, n (%)</b> | 30 (35.7)        | 5 (8.5)          |
|                            | <b>Positivo, n (%)</b> | <b>54 (64.3)</b> | <b>54 (91.5)</b> |
|                            | Ratio 1.2-1.59         | 6                | 6                |
|                            | Ratio $\geq 1.6$       | 48               | 48               |
| <b>SCT</b>                 | <b>Negativo, n (%)</b> | 67 (79.8)        | 42 (71.2)        |
|                            | <b>Positivo, n (%)</b> | 17 (20.2)        | 17 (28.8)        |
|                            | Ratio 1.2-1.59         | 8                | 8                |
|                            | Ratio $\geq 1.6$       | 9                | 9                |

\*aFL-p: pacientes con aFL persistentes de los criterios de Sidney 2006. dRVVT: tiempo de de veneno de vívora Russell diluido. SCT: Silica caolín test.

**Tabla R4. Mediana (RIC) de títulos de pacientes con resultados positivos de aFL**

|  | n  | Mediana (RIC) |
|--|----|---------------|
| <b>aCL IgG&gt;20 UC/ml</b>                     | 12 | 154 (63-1327) |
| <b>aCL IgM&gt;20 UC/ml</b>                     | 14 | 49 (37-291)   |
| <b>a<math>\beta</math>2GPI IgG&gt;20 UC/ml</b> | 16 | 273 (44-3622) |
| <b>a<math>\beta</math>2GPI IgM&gt;20 UC/ml</b> | 12 | 88 (23-216)   |
| <b>aPS/PT IgG&gt;30 UC/ml</b>                  | 12 | 91 (55-243)   |
| <b>aPS/PT IgM&gt;30 UC/ml</b>                  | 25 | 62 (40-133)   |
| <b>aDI IgG&gt; 20 UC/ml</b>                    | 10 | 158 (39-1125) |

UC/ml: Unidades de quimioluminiscencia por mililitro.

#### 4.1.3. Escalas de riesgo GAPSS y aGAPSS

La mediana de la escala de riesgo GAPSS fue de 7, con un RIC entre 4 y 11 puntos. En cuanto a la escala aGAPSS la mediana fue de 5 puntos, con RIC entre 3 y 10 puntos. El 32.1% y 27.4% de los pacientes tenían una puntuación mayor o igual a 9 puntos en GAPSS y aGAPSS. El 34.5% de los pacientes presentó una puntuación de aGAPSS mayor o igual a 8.

**Tabla R5. GAPSS y aGAPSS. Mediana, media y porcentajes según puntos de corte**

| <b>GAPSS. Mediana (RIC)</b> | <b>7 (4-11)</b>  | <b>aGAPSS. Mediana (RIC)</b> | <b>5 (3-10)</b>  |
|-----------------------------|------------------|------------------------------|------------------|
| <b>GAPSS. Media (DE)</b>    | <b>7.8 (5.8)</b> | <b>aGAPSS. Media (DE)</b>    | <b>6.8 (5.0)</b> |
| GAPSS $\geq$ 6. n (%).      | 50 (59.5%)       | aGAPSS $\geq$ 6. n (%).      | 42 (50.0%)       |
| GAPSS $\geq$ 8. n (%).      | 34 (40.5%)       | aGAPSS $\geq$ 8. n (%).      | 29 (34.5%)       |
| GAPSS $\geq$ 9. n (%).      | 27 (32.1%)       | aGAPSS $\geq$ 9. n (%).      | 23 (27.4%)       |
| GAPSS $\geq$ 10. n (%).     | 27 (32.1%)       | aGAPSS $\geq$ 10. n (%).     | 22 (26.2%)       |
| GAPSS $\geq$ 11. n (%).     | 23 (27.4%)       | aGAPSS $\geq$ 11. n (%).     | 20 (23.8%)       |
| GAPSS $\geq$ 12. n (%).     | 21 (25.0%)       | aGAPSS $\geq$ 12. n (%).     | 20 (23.8%)       |
| GAPSS $\geq$ 15. n (%).     | 16 (19.0%)       | aGAPSS $\geq$ 15. n (%).     | 9 (10.7%)        |

#### 4.1.4. Tratamiento antitrombótico indefinido

El 27.4% de los pacientes no recibió ningún tratamiento antitrombótico indefinido. La profilaxis secundaria antitrombótica indefinida más frecuente consistió en ACO con AVK (INR objetivo 2-3). Ésta fue indicada en monoterapia en el 45.2% de los casos y en combinación con AAP en el 8.3%. El tratamiento antiagregante en monoterapia se administró en el 19.0% de los casos.

**Tabla R6. Profilaxis secundaria antitrombótica indefinida**

|  | <b>1ª trombosis venosa<br/>59 (70.2%)</b> | <b>1ª trombosis arterial<br/>25 (29.7%)</b> | <b>TOTAL<br/>84 (100%)</b> |
|--|---|---|----------------------------|
| <b>Trat. antitrombótico indefinido. n (%)</b>    | <b>36 (61.0)</b>                          | <b>25 (100)</b>                             | <b>61 (72.6)</b>           |
| AAP. n (%)                                       | 5 (8.4)                                   | 11 (44.0)                                   | 16 (19.0)                  |
| AVK (INR 2-3). n (%)                             | 28 (47.5)                                 | 10 (40.0)                                   | 38 (45.2)                  |
| AAP + AVK (INR 2-3). n (%)                       | 3 (5.1)                                   | 4 (16.0)                                    | 7 (8.3)                    |
| <b>No trat. antitrombótico Indefinido. n (%)</b> | <b>23 (39.0)</b>                          | <b>0</b>                                    | <b>23 (27.4)</b>           |
| TOTAL. n (%)                                     | <b>59 (100)</b>                           | <b>25 (100)</b>                             | <b>84 (100)</b>            |

AAP: antiagregación plaquetaria. AVK: anticoagulante antivitamina K.

Ningún paciente con una primera trombosis arterial quedó sin tratamiento antitrombótico indefinido, mientras que el 39.0% de los pacientes con trombosis venosa al debut de la enfermedad no recibieron ningún tipo de tratamiento antitrombótico indefinido. Ningún paciente recibió tratamiento con ACOD ni AVK con INR objetivo mayor de 3.0.

#### 4.1.5. Tiempo de seguimiento

La media de seguimiento ( $\pm$  DE) fue de  $12.0 \pm 6.8$  años y la mediana de seguimiento fue de 128 meses (RIC 97-158), es decir, 10 años (RIC 8-13). La mediana de seguimiento previa a nuestro análisis para los pacientes fue de 80 meses (RIC 48-109). Después de la inclusión en el estudio todos los pacientes tuvieron un seguimiento de 48 meses (4 años). Las pérdidas durante el seguimiento se describen en el apartado 4.2.3 (tabla R9).

## 4.2. Recurrencias trombóticas

### 4.2.1. Frecuencia, tipo y localización de recurrencias trombóticas

Durante el seguimiento el 40.5% (34/84) de los pacientes presentaron al menos una recurrencia trombótica. Sólo 2 pacientes la presentaron en los 4 años de seguimiento prospectivo. El 27.4% (23/84) de los pacientes sufrió una trombosis recurrente de tipo venoso (15 TVP en miembros inferiores y 8 TEP). El 16.7% (14/84) presentó una recurrencia de tipo arterial, entre ellos 6 ictus y 5 IAM. Tres (8.8%) pacientes presentaron recurrencia arterial y venosa (tabla R7). La presencia de una segunda recurrencia trombótica (tercer episodio trombótico) se produjo en 14 (16.7%) pacientes.

**Tabla R7. Pacientes con al menos una recurrencia trombótica**

|   |                  |
|---|------------------|
| <b>Tiempo de seguimiento total,</b>                         |                  |
| <i>Mediana en años (RIC)</i>                                | 10 (8-13)        |
| <i>Media en años (<math>x \pm DE</math>)</i>                | $12.0 \pm 6.8$   |
|   |                  |
| <b>Pacientes con recurrencia arterial y/o venosa. n (%)</b> | <b>34 (40.5)</b> |
| <b>Pacientes con recurrencia venosa. n (%)</b>              | <b>23 (27.4)</b> |
| TVP mmii. n (%)   | <b>15 (17.9)</b> |
| TEP. n (%)  | <b>8 (9.5)</b>   |
| <b>Pacientes con recurrencia arterial. n (%)</b>            | <b>14 (16.7)</b> |
| Ictus. n (%)  | <b>6 (7.1)</b>   |
| IAM. n (%)  | <b>5 (5.9)</b>   |
| Art. Periférica. n (%)                                      | <b>1 (1.2)</b>   |
| Colitis isquémica. n (%)                                    | <b>1 (1.2)</b>   |
| Trombosis arterial retiniana. n (%)                         | <b>1 (1.2)</b>   |

RIC: rango intercuartílico. DE: desviación estándar. TVP mmii: trombosis venosa profunda en miembros inferiores. TEP: tromboembolismo pulmonar. IAM: infarto agudo de miocardio. Art. Periférica: arteriopatía periférica.

El tiempo medio a una primera recurrencia trombotica en los 34 pacientes que la presentaron fue de 101 meses (DE 87), es decir, 8.4 años (DE 7.2); y la mediana de 72 meses (RIC 40-137 meses) [6 años (RIC 4-10 años)].

#### 4.2.2. Tratamiento antitrombótico antes de la primera recurrencia trombotica

El 71.4% de los pacientes con recurrencia arterial recibían algún tratamiento antitrombótico (42.8% ACO, 28.6% AAP y 0% ACO asociado a AAP). El 21.7% de los pacientes de los pacientes con recurrencia venosa recibían tratamiento antitrombótico antes de la misma (8.7% ACO, 8.7.0% AAP y 4.3% ACO asociado a AAP). De forma global, el 61.7% de los pacientes con recurrencia no recibía ningún tratamiento antitrombótico previo.

**Tabla R8. Tratamiento previo a recurrencia trombotica**

|                                  | Recurrencia venosa | Recurrencia arterial | Recurrencia global |
|----------------------------------|--------------------|----------------------|--------------------|
| <b>Ningún tratamiento. N (%)</b> | 18 (78.3)          | 4 (20.6)             | 21 (61.8)          |
| <b>ACO (AVK). N (%)</b>          | 2 (8.7)            | 6 (42.8)             | 7 (20.6)           |
| <b>AAP. N (%)</b>                | 2 (8.7)            | 4 (28.6)             | 5 (14.7)           |
| <b>ACO (AVK)+AAP. N (%)</b>      | 1 (4.3)            | 0                    | 1 (2.9)            |
| <b>Total</b>                     | 23                 | 14                   | 34                 |

3 pacientes presentaron recurrencia venosa y arterial.

#### 4.2.3. Factores de riesgo (OR) relacionados con recurrencia global

El único factor de riesgo asociado con recurrencia global calculada mediante OR (*Odds ratio*) fue la ausencia de tratamiento con AVK [66.7% (26 pacientes) *versus* 33.3% (13); OR 9.258 (IC 95% 3.335-25.641);  $p < 0.001$ ].

Otros factores con tendencia a la significación estadística fueron la presencia de AL con ratio mayor a 1.6 [47.9% (23) *versus* 52.1% (25); OR 2.092 (IC 95% 0.843-5.181);  $p = 0.109$ ] y aPS/PT IgG [66.7% (8) *versus* 33.3% (4); HR 3.538 (IC 95% 0.970-12.820);  $p = 0.060$ ].

Tabla R9. Factores de riesgo (OR) asociados a recurrencia global

|   | RG<br>n (%) |      | No RG<br>n (%) |      | OR (IC 95%) |               | p                |
|---|-------------|------|----------------|------|-------------|---------------|------------------|
| Varones                                 | 19          | 39.6 | 29             | 60.4 | 0.917       | 0.380-2.212   | 0.847            |
| Edad>50 años en 1ª trombosis            | 14          | 43.8 | 18             | 56.3 | 1.243       | 0.508-3.039   | 0.632            |
| HTA                                     | 14          | 40.0 | 21             | 60.0 | 0.933       | 0.384-2.267   | 0.879            |
| Dislipemia GAPSS <sup>1</sup>           | 15          | 36.6 | 26             | 63.4 | 0.728       | 0.303-1.748   | 0.478            |
| Dislipemia                              | 26          | 36.6 | 45             | 63.4 | 0.361       | 0.106-1.219   | 0.092            |
| HDL disminuido <sup>2</sup>             | 10          | 41.6 | 14             | 58.3 | 0.962       | 0.363-2.551   | 0.939            |
| Hipertrigliceridemia <sup>3</sup>       | 13          | 44.8 | 16             | 55.2 | 1.315       | 0.528-3.278   | 0.555            |
| Tratamiento hipolipemiente              | 19          | 46.3 | 22             | 53.7 | 1.612       | 0.670-3.875   | 0.285            |
| Estatinas                               | 17          | 37.8 | 28             | 62.2 | 0.750       | 0.311-1.805   | 0.521            |
| Diabetes Mellitus                       | 6           | 50.0 | 6              | 50.0 | 1.572       | 0.460-5.347   | 0.468            |
| Obesidad – IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>   | 15          | 41.7 | 21             | 58.3 | 1.090       | 0.452-2.624   | 0.847            |
| Sobrepeso – IMC 25-30 kg/m <sup>2</sup> | 11          | 44.0 | 14             | 56.0 | 1.230       | 0.476-3.174   | 0.668            |
| Tabaquismo                              | 9           | 40.9 | 13             | 59.1 | 1.024       | 0.380-1.587   | 0.962            |
| Sedentarismo                            | 17          | 42.5 | 23             | 57.5 | 1.129       | 0.471-2.710   | 0.784            |
| ≥2 FRCV                                 | 13          | 44.8 | 16             | 55.2 | 1.315       | 0.528-3.278   | 0.555            |
| RCV alto <sup>4</sup>                   | 7           | 36.8 | 12             | 63.2 | 0.821       | 0.285-2.358   | 0.714            |
| 1ª TV                                   | 27          | 45.8 | 32             | 54.2 | 2.169       | 0.788-5.952   | 0.129            |
| Algún desenc. de TV                     | 15          | 48.4 | 16             | 51.6 | 1.153       | 0.417-3.184   | 0.782            |
| AL                                      | 24          | 43.6 | 31             | 56.4 | 1.470       | 0.578-3.745   | 0.416            |
| AL ratio>1.6                            | 23          | 47.9 | 25             | 52.1 | 2.092       | 0.843-5.181   | 0.109            |
| aCL positivo                            | 11          | 50.0 | 11             | 50.0 | 1.694       | 0.635-4.524   | 0.289            |
| Isotipo IgG                             | 7           | 58.3 | 5              | 41.7 | 2.341       | 0.673-8.064   | 0.173            |
| Isotipo IgM                             | 7           | 50.0 | 7              | 50.0 | 1.592       | 0.502-5.050   | 0.426            |
| aβ2GPI positivo                         | 10          | 47.6 | 11             | 52.4 | 1.477       | 0.545-4.000   | 0.441            |
| Isotipo IgG                             | 9           | 56.3 | 7              | 43.8 | 2.212       | 0.733-6.666   | 0.153            |
| Isotipo IgM                             | 5           | 41.7 | 7              | 58.3 | 1.059       | 0.306-3.663   | 0.928            |
| aPS/PT positivo                         | 12          | 41.4 | 17             | 58.6 | 1.059       | 0.424-2.645   | 0.903            |
| Isotipo IgG                             | 8           | 66.7 | 4              | 33.3 | 3.538       | 0.970-12.820  | <b>0.060</b>     |
| Isotipo IgM                             | 10          | 40.0 | 15             | 60.0 | 1.060       | 0.405-2.777   | 0.905            |
| aDI IgG                                 | 6           | 60.0 | 4              | 40.0 | 2.463       | 0.638-9.523   | 0.180            |
| Persistencia aFL                        | 26          | 44.1 | 33             | 55.9 | 1.675       | 0.625-4.484   | 0.303            |
| AL aislado (Tipo IIa)                   | 13          | 40.6 | 19             | 59.4 | 1.053       | 0.453-2.546   | 0.972            |
| >1 aFL (Tipo I)                         | 11          | 47.8 | 12             | 52.2 | 1.515       | 0.575-3.984   | 0.399            |
| Triple positivo                         | 8           | 50.0 | 8              | 50.0 | 1.615       | 0.540-4.830   | 0.388            |
| Tratamiento antitrombótico              | 49          | 79.0 | 13             | 21.0 | 76.920      | 9.708-500.000 | <b>&lt;0.001</b> |
| AAP                                     | 5           | 31.3 | 11             | 68.8 | 0.611       | 0.191-1.953   | 0.403            |
| ACO (AVK)                               | 26          | 66.7 | 13             | 33.3 | 9.259       | 3.355-25.641  | <b>&lt;0.001</b> |

1. Dislipemia GAPSS: HDL disminuido y/o colesterol>200 mg/dl. 2.HDL disminuido: <40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres. 3: Triglicéridos>150 mg/dl. 4: Uno o más de los siguientes: SCORE≥5, REGICOR≥10, colesterol total≥310 mg/dl, diabetes mellitus y/o tensión arterial≥180/110.

#### 4.2.4. Factores de riesgo (OR) relacionados con recurrencia venosa

La primera trombosis de tipo venoso se asoció a recurrencia venosa [OR 14.285 IC 95% (1.801-111.111); p=0.002]. El tratamiento antitrombótico (AAP y/o ACO) [OR 0.190 IC 95% (0.005-0.080); p=0.000] y la ACO [OR 0.067 IC 95% (0.017-0.256); p=0.000] fueron factores protectores. La dislipemia y la presencia de aPS/PT se hallaron como factores protectores de una recurrencia de tipo venoso (tabla R9).

**Tabla R10. Factores de riesgo (OR) asociados a recurrencia venosa**

|   | RV<br>n (%) |      | No RV<br>n (%) |      | OR (IC 95%) |               | p            |
|---|-------------|------|----------------|------|-------------|---------------|--------------|
| Varones                                 | 12          | 25.0 | 36             | 75.0 | 0.768       | 0.288-1.988   | 0.572        |
| Edad>50 años en 1ª trombosis            | 8           | 25.0 | 24             | 75.0 | 0.822       | 0.302-2.237   | 0.701        |
| HTA                                     | 7           | 20.0 | 28             | 80.0 | 0.500       | 0.179-1.390   | 0.180        |
| Dislipemia GAPSS <sup>1</sup>           | 10          | 24.4 | 31             | 75.6 | 0.744       | 0.283-1.953   | 0.548        |
| Dislipemia                              | 16          | 22.5 | 55             | 77.5 | 0.249       | 0.073-0.848   | <b>0.020</b> |
| HDL disminuido <sup>2</sup>             | 6           | 25.0 | 18             | 75.0 | 0.725       | 0.244-2.156   | 0.562        |
| Hipertrigliceridemia <sup>3</sup>       | 6           | 20.7 | 23             | 79.3 | 0.583       | 0.201-1.692   | 0.318        |
| Tratamiento hipolipemiente              | 10          | 24.4 | 31             | 75.6 | 0.744       | 0.284-1.954   | 0.548        |
| Estatinas                               | 10          | 26.3 | 28             | 73.3 | 0.879       | 0.334-2.314   | 0.794        |
| Diabetes Mellitus                       | 1           | 8.3  | 11             | 91.7 | 0.206       | 0.025-1.700   | 0.110        |
| Obesidad – IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>   | 10          | 27.8 | 26             | 72.2 | 1.035       | 0.393-2.724   | 0.944        |
| Sobrepeso – IMC 25-30 kg/m <sup>2</sup> | 9           | 36.0 | 16             | 64.0 | 1.808       | 0.656-4.975   | 0.249        |
| Tabaquismo                              | 9           | 40.9 | 13             | 59.1 | 2.325       | 0.823-6.578   | 0.107        |
| Sedentarismo                            | 12          | 30.0 | 28             | 70.0 | 1.246       | 0.476-3.267   | 0.653        |
| ≥2 FRCV                                 | 10          | 34.5 | 19             | 65.5 | 1.700       | 0.634-4.566   | 0.422        |
| RCV alto <sup>4</sup>                   | 2           | 10.5 | 17             | 89.5 | 0.246       | 0.052-1.166   | <b>0.061</b> |
| 1ª TV                                   | 22          | 37.3 | 37             | 62.7 | 14.285      | 1.801-111.111 | <b>0.002</b> |
| Algún desenc. de TV                     | 11          | 35.5 | 20             | 64.5 | 0.779       | 0.274-2.212   | 0.639        |
| AL                                      | 14          | 25.5 | 41             | 74.5 | 0.758       | 0.280-2.049   | 0.586        |
| AL ratio>1.6                            | 14          | 29.2 | 34             | 70.8 | 1.234       | 0.464-3.289   | 0.672        |
| aCL positivo                            | 4           | 18.2 | 18             | 81.8 | 0.503       | 0.149-1.686   | 0.260        |
| Isotipo IgG                             | 2           | 16.7 | 10             | 83.3 | 0.485       | 0.097-2.409   | 0.369        |
| Isotipo IgM                             | 2           | 14.3 | 12             | 85.7 | 0.388       | 0.079-1.890   | 0.229        |
| aβ2GP1 positivo                         | 5           | 23.8 | 16             | 76.2 | 0.781       | 0.249-2.450   | 0.672        |
| Isotipo IgG                             | 4           | 25.0 | 12             | 75.0 | 0.859       | 0.246-3.083   | 0.812        |
| Isotipo IgM                             | 1           | 8.3  | 11             | 91.7 | 0.206       | 0.025-1.700   | 0.116        |
| aPS/PT positivo                         | 4           | 13.8 | 25             | 86.2 | 0.303       | 0.091-0.999   | <b>0.035</b> |
| Isotipo IgG                             | 2           | 16.7 | 10             | 83.3 | 0.485       | 0.097-2.409   | 0.302        |
| Isotipo IgM                             | 4           | 16.0 | 21             | 84.0 | 0.380       | 0.114-1.269   | <b>0.087</b> |
| aDI IgG                                 | 2           | 20.0 | 8              | 80.0 | 1.584       | 0.310-8.064   | 0.447        |
| Persistencia aFL                        | 16          | 27.1 | 43             | 72.9 | 0.956       | 0.336-2.717   | 0.567        |
| AL aislado (Tipo IIa)                   | 10          | 31.3 | 22             | 68.8 | 0.657       | 0.433-2.876   | 0.346        |
| >1 aFL (Tipo I)                         | 4           | 17.4 | 19             | 82.6 | 0.465       | 0.139-1.555   | 0.162        |
| Triple positivo                         | 3           | 18.8 | 13             | 81.3 | 0.553       | 0.142-2.155   | 0.300        |
| Tratamiento antitrombótico              | 5           | 8.1  | 57             | 91.9 | 0.190       | 0.005-0.080   | <b>0.000</b> |
| AAP                                     | 2           | 12.5 | 14             | 87.5 | 0.319       | 0.066-1.533   | 0.118        |
| ACO(AVK)                                | 3           | 6.7  | 42             | 93.3 | 0.067       | 0.017-0.256   | <b>0.000</b> |

1. Dislipemia GAPSS: HDL disminuido y/o colesterol>200 mg/dl. 2.HDL disminuido: <40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres. 3: Triglicéridos>150 mg/dl. 4: Uno o más de los siguientes: SCORE≥5, REGICOR≥10, colesterol total≥310 mg/dl, diabetes mellitus y/o tensión arterial≥180/110.

#### 4.2.5. Factores de riesgo (OR) relacionados con recurrencia arterial

Los factores asociados a la presencia de alguna recurrencia de tipo arterial fueron la diabetes mellitus y la hipertrigliceridemia entre los FRCV (tabla R10).

**Tabla R11. Factores de riesgo (OR) asociados a recurrencia arterial**

|   | RA<br>n (%) |      | No RA<br>n (%) |      | OR (IC 95%) |              | p            |
|---|-------------|------|----------------|------|-------------|--------------|--------------|
| Varones                                 | 8           | 16.7 | 40             | 83.3 | 1.000       | 0.313-3.184  | 1.000        |
| Edad > 50 años en 1ª trombosis          | 8           | 25   | 24             | 75   | 2.557       | 0.794-8.196  | 0.108        |
| HTA                                     | 8           | 22.9 | 27             | 77.1 | 2.074       | 0.647-6.622  | 0.213        |
| Dislipemia GAPSS <sup>1</sup>           | 8           | 19.5 | 33             | 80.5 | 1.494       | 0.469-4.761  | 0.494        |
| Dislipemia                              | 12          | 16.9 | 59             | 83.1 | 1.118       | 0.219-5.714  | 0.893        |
| HDL disminuido <sup>2</sup>             | 6           | 25.0 | 18             | 75.0 | 2.237       | 0.661-7.575  | 0.188        |
| Hipertrigliceridemia <sup>3</sup>       | 9           | 31.0 | 20             | 69.0 | 4.504       | 1.342-15.151 | <b>0.015</b> |
| Tratamiento hipolipemiente              | 10          | 24.4 | 31             | 75.6 | 3.145       | 0.900-10.997 | <b>0.058</b> |
| Estatinas                               | 8           | 21.1 | 30             | 78.9 | 1.733       | 0.543-5.532  | 0.349        |
| Diabetes Mellitus                       | 5           | 41.7 | 7              | 58.3 | 5.000       | 1.305-19.230 | <b>0.012</b> |
| Obesidad – IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>   | 6           | 16.7 | 30             | 83.3 | 1.000       | 0.313-3.184  | 0.612        |
| Sobrepeso – IMC 25-30 kg/m <sup>2</sup> | 4           | 16.0 | 21             | 84.0 | 1.071       | 0.302-3.805  | 0.595        |
| Tabaquismo                              | 2           | 9.1  | 20             | 90.9 | 2.449       | 0.502-11.946 | 0.256        |
| Sedentarismo                            | 7           | 17.5 | 33             | 82.5 | 0.917       | 0.290-2.893  | 0.882        |
| ≥ 2 FRCV                                | 12          | 19.4 | 50             | 80.6 | 2.398       | 0.492-11.798 | 0.267        |
| RCV alto <sup>4</sup>                   | 6           | 31.6 | 13             | 68.4 | 3.286       | 0.972-11.111 | <b>0.056</b> |
| 1ª TV                                   | 6           | 24   | 19             | 76   | 2.013       | 0.617-6.567  | 0.240        |
| Algún desenc. de TV                     | 7           | 22.6 | 24             | 77.4 | 8.166       | 0.937-71.428 | <b>0.029</b> |
| AL                                      | 12          | 21.8 | 43             | 78.2 | 3.775       | 0.781-18.181 | <b>0.081</b> |
| AL ratio > 1.6                          | 11          | 22.9 | 37             | 77.1 | 3.267       | 0.883-12.820 | <b>0.076</b> |
| aCL positivo                            | 8           | 36.4 | 14             | 63.6 | 5.319       | 1.589-17.857 | <b>0.004</b> |
| Isotipo IgG                             | 5           | 41.7 | 7              | 58.3 | 5.000       | 1.302-19.230 | <b>0.025</b> |
| Isotipo IgM                             | 6           | 42.9 | 8              | 57.1 | 5.810       | 1.600-21.276 | <b>0.010</b> |
| aβ2GPI positivo                         | 6           | 28.6 | 15             | 71.4 | 2.747       | 0.825-9.174  | <b>0.091</b> |
| Isotipo IgG                             | 5           | 31.3 | 11             | 68.8 | 2.976       | 0.838-10.638 | <b>0.082</b> |
| Isotipo IgM                             | 5           | 41.7 | 7              | 58.3 | 5.000       | 1.305-19.230 | <b>0.025</b> |
| aPS/PT positivo                         | 8           | 27.6 | 21             | 72.4 | 3.115       | 0.960-10.101 | <b>0.051</b> |
| Isotipo IgG                             | 6           | 50.0 | 6              | 50.0 | 8.000       | 2.074-31.250 | <b>0.001</b> |
| Isotipo IgM                             | 6           | 24.0 | 19             | 76.0 | 2.680       | 0.770-9.345  | 0.112        |
| aDI IgG                                 | 4           | 40.0 | 6              | 60.0 | 4.267       | 1.021-17.828 | <b>0.035</b> |
| Persistencia aFL                        | 12          | 20.3 | 47             | 79.7 | 2.932       | 0.606-14.285 | 0.165        |
| AL aislado (Tipo IIa)                   | 4           | 12.5 | 28             | 87.5 | 0.600       | 0.171-2.105  | 0.421        |
| > 1 aFL (Tipo I)                        | 8           | 34.8 | 15             | 65.2 | 4.878       | 1.468-16.393 | <b>0.006</b> |
| Triple positivo                         | 6           | 37.5 | 10             | 62.5 | 4.504       | 1.285-15.625 | <b>0.013</b> |
| Tratamiento antitrombótico              | 10          | 16.1 | 52             | 83.9 | 1.155       | 0.322-4.149  | 0.824        |
| AAP                                     | 4           | 25   | 12             | 75   | 1.934       | 0.518-7.194  | 0.320        |
| ACO (AVK)                               | 6           | 13.3 | 39             | 86.7 | 0.596       | 0.187-1.901  | 0.379        |

1. Dislipemia GAPSS: HDL disminuido y/o colesterol > 200 mg/dl. 2. HDL disminuido: < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres. 3: Triglicéridos > 150 mg/dl. 4: Uno o más de los siguientes: SCORE ≥ 5, REGICOR ≥ 10, colesterol total ≥ 310 mg/dl, diabetes mellitus y/o tensión arterial ≥ 180/110.

Los aFL identificados como factores de riesgo asociados fueron aPS/PT IgG [OR 8.000, IC 95% (2.074-31.250);  $p=0.001$ ], la presencia de aCL, aCL IgG e IgM, a $\beta$ 2GPI IgM y aDI IgG. El estado de triple positivo (AL, aCL y a $\beta$ 2GPI) y la presencia del perfil de asociación tipo I de Sídney 2006 fueron también factores de riesgo de recurrencia arterial (tabla R10).

### 4.3. Escalas GAPSS y aGAPSS: predicción de recurrencia y curvas COR

En cuanto a las escalas no se observó diferencia entre los pacientes que sufrieron alguna recurrencia trombótica global y los que no la sufrieron ni en la puntuación de GAPSS (8.4 $\pm$ 6.4 *versus* 7.4 $\pm$ 5.4;  $p=0.466$ ) ni de aGAPSS (7.3 $\pm$ 5.4 *versus* 6.4 $\pm$ 5.4;  $p=0.422$ ). Tampoco se detectó diferencia respecto a las recurrencias de tipo venoso (GAPSS 6.3 $\pm$ 5.2 *versus* 8.4 $\pm$ 5.9,  $p=0.138$ ; y aGAPSS 5.7 $\pm$ 4.7 *versus* 7.2 $\pm$ 5.1,  $p=0.258$ ).

La puntuación de GAPSS y aGAPSS fue mayor en los pacientes con recurrencias de tipo arterial (GAPSS 12.0 $\pm$ 6.5 *versus* 7.0 $\pm$ 5.3,  $p=0.003$ ; y aGAPSS 10.2 $\pm$ 5.6 *versus* 6.1 $\pm$ 4.7,  $p=0.004$ ).

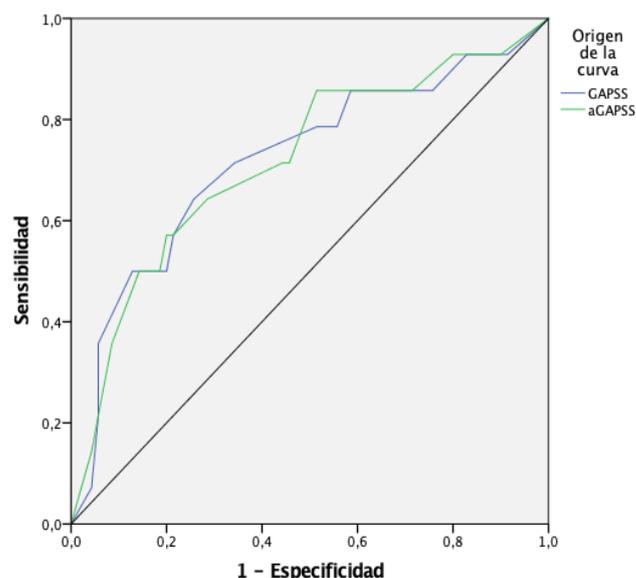
El área bajo la curva (ABC) de las escalas GAPSS y aGAPSS observada mediante el método ROC en relación con recurrencias trombóticas globales y venosas no tuvo un valor estadísticamente significativo para predecir la presencia de las mismas (tablas R12).

El área bajo la curva de las escalas GAPSS y aGAPSS para predecir recurrencias trombóticas arteriales fue de 0.720 y 0.718 respectivamente ( $p=0.001$ ) (tabla R12)

**Tabla R12. Área bajo la curva de GAPSS y aGAPSS: recurrencia trombótica**

|                  | ABC   | Error estándar | IC 95%      | Sign. Asint. |
|------------------|-------|----------------|-------------|--------------|
| <b>GAPSS RG</b>  | 0.500 | 0.151          | 0.204-0.796 | 1.000        |
| <b>GAPSS RV</b>  | 0.384 | 0.068          | 0.252-0.517 | 0.103        |
| <b>GAPSS RA</b>  | 0.720 | 0.083          | 0.558-0.882 | <b>0.010</b> |
|                  |       |                |             |              |
| <b>aGAPSS RG</b> | 0.463 | 0.101          | 0.266-0.661 | 0.860        |
| <b>aGAPSS RV</b> | 0.413 | 0.068          | 0.280-0.547 | 0.221        |
| <b>aGAPSS RA</b> | 0.718 | 0.081          | 0.560-0.876 | <b>0.010</b> |

RG: alguna recurrencia global. RV: alguna recurrencia venosa. RA: alguna recurrencia arterial.  
ABC: área bajo la curva. IC 95%: intervalo de confianza del 95%.



**Figura R3. Curva COR: GAPSS/aGAPSS y alguna recurrencia arterial.**

En la tabla R13 se muestran los puntos de corte de las escalas GAPSS y aGAPSS con la mayor sensibilidad (S) para detectar recurrencia arterial que tuvieron al menos una especificidad (E) del 50%. Con esta premisa la mayor sensibilidad de la escala GAPSS se alcanzó con al menos 8 puntos y de aGAPSS con al menos 7 (en ambos casos S 71.4%). El siguiente valor con mayor S fue del 64.3% para los puntos de corte GAPSS  $\geq 9$  (E 74.3%) y aGAPSS  $\geq 8$  (E 71.4%).

**Tabla R13. Puntos de corte de GAPSS y aGAPSS. Sensibilidad y especificidad para recurrencias arteriales**

| Punto de corte | S (%) | E (%) |
|----------------|-------|-------|
| <b>GAPSS</b>   |       |       |
| $\geq 8$       | 71.4  | 65.7  |
| $\geq 9$       | 64.3  | 74.3  |
| $\geq 11$      | 57.1  | 78.6  |
| $\geq 12$      | 50.0  | 80.0  |
| $\geq 13$      | 50.0  | 85.7  |
| <b>aGAPSS</b>  |       |       |
| $\geq 7$       | 71.4  | 55.7  |
| $\geq 8$       | 64.3  | 71.4  |
| $\geq 9$       | 57.1  | 78.6  |
| $\geq 10$      | 57.1  | 80.0  |
| $\geq 11$      | 50.0  | 81.4  |
| $\geq 13$      | 50.0  | 85.7  |

S: sensibilidad. E: especificidad

## 4.4. Análisis de supervivencia en relación a recurrencia trombótica

### 4.4.1. Curva de supervivencia en relación a recurrencia trombótica global

Se produjeron 2 recurrencias trombóticas en el primer año de seguimiento. Durante los primeros 5 años no hubo pérdidas de seguimiento y 13 pacientes (15.4%) sufrieron una primera recurrencia trombótica. Durante los segundos 5 años de seguimiento se produjeron 31 pérdidas. En ese periodo 10 pacientes (18.1%) de los 55.5 individuos expuestos sufrieron una primera recurrencia trombótica.

Cinco de los 22.5 pacientes expuestos presentaron una primera recurrencia en el periodo de los 10 a 14 años, 3 de los 9 expuestos la sufrieron en el periodo de los 15 a 19 años de seguimiento; y 3 de los 4 expuestos con 20 años o más de seguimiento (figura R4).

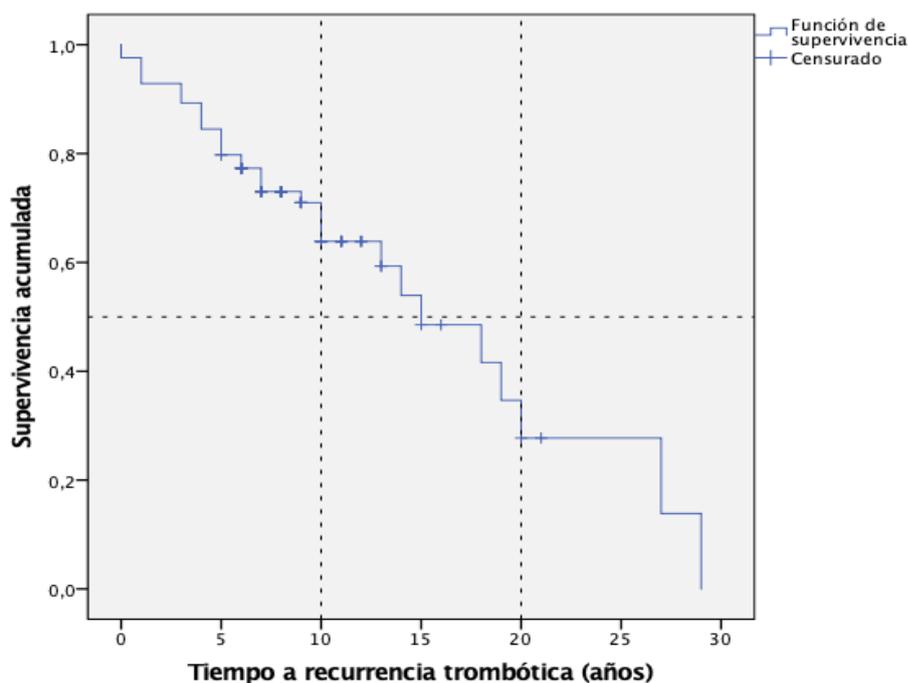


Figura R4. Supervivencia a primera recurrencia trombótica global en quinquenios.

| Inicio intervalo (años) | Pacientes al inicio | Retirados durante el intervalo | Expuestos al riesgo | Recurrencias | Probabilidad supervivencia acumulada | Tasa de riesgo anual |
|-------------------------|---------------------|--------------------------------|---------------------|--------------|--------------------------------------|----------------------|
| 0                       | 84                  | 0                              | 84                  | 13           | 0.85                                 | 0.03                 |
| 5                       | 71                  | 31                             | 55.5                | 10           | 0.69                                 | 0.04                 |
| 10                      | 30                  | 15                             | 22.5                | 5            | 0.54                                 | 0.05                 |
| 15                      | 10                  | 2                              | 9                   | 3            | 0.36                                 | 0.08                 |
| ≥20                     | 5                   | 2                              | 4                   | 3            | 0.09                                 | 0                    |

#### 4.4.2. Análisis de regresión de Cox

Dado que la mediana de seguimiento de nuestra cohorte fue de 10 años, se decidió limitar a dicho periodo de tiempo el estudio de las variables independientes relacionadas con variaciones en la función de supervivencia o en la función de riesgo respecto a la recurrencia trombótica global, venosa y arterial mediante la regresión de Cox. En la tabla R14 se muestra el tipo y localización de recurrencia venosa y/o arterial a los 10 años.

**Tabla R14. Recurrencias trombóticas globales, venosas y/o arteriales a los 10 años de seguimiento**

| Punto de corte temporal  | 10 años          |
|--|------------------|
| <b>Pacientes con recurrencia global (arterial y/o venosa). n (%)</b> | <b>24 (28.6)</b> |
| <b>Al menos una recurrencia venosa. n (%)</b>                        | <b>17 (20.2)</b> |
| TVP mmii. n (%)  | <b>11 (13.1)</b> |
| TEP. n (%)   | <b>6 (7.1)</b>   |
| <b>Al menos una recurrencia arterial. n (%)</b>                      | <b>7 (8.4)</b>   |
| Ictus. n (%)   | <b>5 (6.0)</b>   |
| IAM. n (%)   | <b>2 (2.4)</b>   |
| Art. Periférica. n (%)   | <b>0 (0)</b>     |
| Colitis isquémica. n (%)   | <b>0 (0)</b>     |
| Trombosis arterial retiniana. n (%)                                  | <b>0 (0)</b>     |

TVP mmii: trombosis venosa profunda en miembros inferiores. TEP: tromboembolismo pulmonar. IAM: infarto agudo de miocardio. Art. Periférica: arteriopatía periférica.

##### 4.4.2.1. Análisis de supervivencia para recurrencia trombótica global

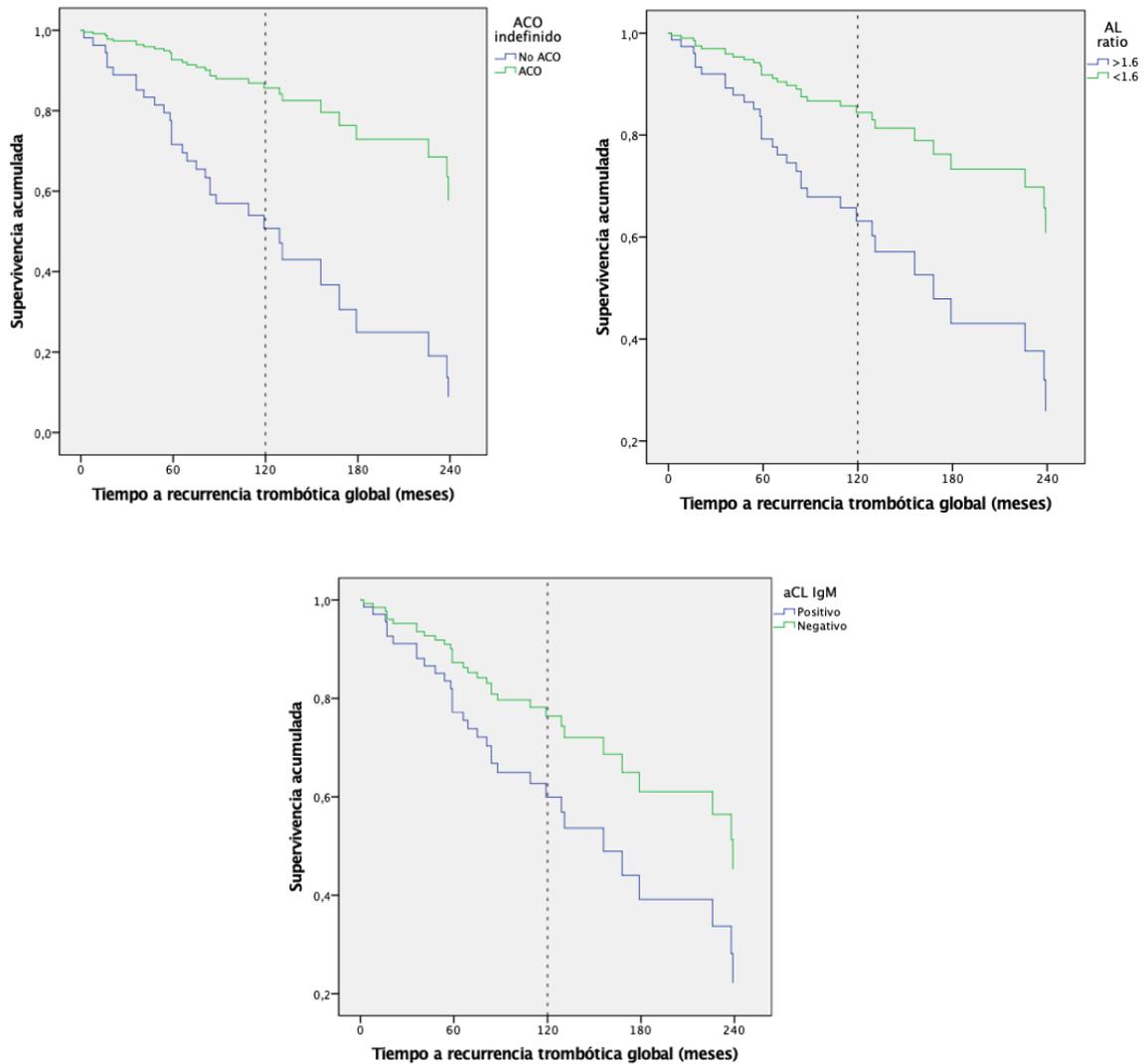
En el modelo univariante fueron significativos ( $p < 0.05$ ) como factores de riesgo de trombosis global a los 10 años de seguimiento el anticuerpo aCL IgM y la ausencia de tratamiento anticoagulante indefinido. El modelo univariante de Cox detectó otras variables tendentes a la significación ( $p < 0.10$ ; tabla R15) que junto con las anteriores se analizaron en el modelo multivariante. La escalas GAPSS y aGAPSS no fueron predictoras de recurrencia trombótica global.

**Tabla R15. Análisis de supervivencia. Modelo de regresión de Cox univariante y multivariante para recurrencia trombótica global**

| VARIABLES   | Cox univariante<br>HR (IC 95%); p     | Cox multivariante<br>HR (IC 95%); p    |
|---|---------------------------------------|--|
| Edad > 50 años en la 1ª trombosis                         | 1.931 (0.863-4.319);<br>0.109         | NS                                     |
| IMC 25-30 (sobrepeso)                                     | 2.025 (0.893-4.591);<br>0.091         | NS                                     |
| Desencadenante de trombosis venosa                        | 2.200 (0.871-5.559);<br>0.096         | NS                                     |
| Ratio AL > 1.6  | 2.376 (0.942-5.993);<br>0.067         | <b>3.408 (1.319-8.805);<br/>0.011</b>  |
| aCL IgM   | <b>2.532 (1.044-6.138);<br/>0.040</b> | <b>2.506 (1.027-6.118);<br/>0.044</b>  |
| Ausencia de tratamiento con ACO (AVK) de forma indefinida | <b>3.194 (7.751-1,322);<br/>0.010</b> | <b>4.255 (1.721-10.526);<br/>0.002</b> |
|   |                                       |  |
| GAPSS≥8   | 1.316 (0.589-2.940);<br>0.503         | --                                     |
| GAPSS≥9   | 1.676 (0.744-3.777);<br>0.213         | --                                     |
| GAPSS≥11  | 1.434 (0.613-3.352);<br>0.406         | --                                     |
| aGAPSS≥7  | 1.627 (0.722-3.666);<br>0.240         | --                                     |
| aGAPSS≥8  | 1.431 (0.635-3.225);<br>0.387         | --                                     |
| aGAPSS≥9  | 1,434 (0.613-3.352);<br>0.406         | --                                     |
| aGAPSS≥10   | 1.558 (0.667-3.644);<br>0.306         | --                                     |

ACO: tratamiento anticoagulante. AVK: anticoagulante antivitamina K.

La ausencia de tratamiento anticoagulante indefinido, la presencia de aCL IgM y el AL con ratio mayor a 1.6 se identificaron como factores de riesgo independientes de trombosis global en el modelo de regresión de Cox multivariante (tabla R15 y figura R5).



**Figura R5. Curvas de supervivencia. Factores de riesgo independiente de recurrencia trombótica global.**

#### 4.4.2.2. Análisis de supervivencia para recurrencia trombótica de tipo venoso

En el modelo univariante fueron significativos ( $p < 0.05$ ) como factores de riesgo de recurrencia venosa el tabaquismo persistente, el sobrepeso y la ausencia de tratamiento anticoagulante indefinido. Otras variables tendientes a la significación ( $p < 0.10$ ) fueron la ratio AL mayor a 1.6 y el tipo venoso de la primera trombosis (tabla R16). La escalas GAPSS y aGAPSS no fueron predictoras de recurrencia trombótica venosa.

**Tabla R16. Análisis de supervivencia. Modelo de regresión de Cox univariante y multivariante para recurrencia trombótica de tipo venoso**

| Variables  | Cox univariante<br>HR (IC 95%); p      | Cox multivariante<br>HR (IC 95%); p    |
|--|--|--|
| Primera trombosis venosa                                     | 7.455 (0.988-56.244);<br>0.051         | 5.800 (0.746-45.119);<br>0.093         |
| IMC 25-30 (sobrepeso)  | <b>2.877 (1.109-7.466);<br/>0.030</b>  | NS                                     |
| Ratio AL > 1.6   | 2.674 (0.8723-8.204);<br>0.085         | <b>4.419 (1.412-13.830);<br/>0.011</b> |
| aPS/PT   | 0.397 (0.114-1.383);<br>0.147          | --                                     |
| Ausencia de tratamiento<br>antitrombótico indefinido         | <b>8.822 (3.094-25.154);<br/>0.000</b> | NS                                     |
| Ausencia de tratamiento con ACO<br>(AVK) de forma indefinida | <b>6.489 (1.863-22.602);<br/>0.003</b> | <b>7.806 (2.209-27.585);<br/>0.001</b> |
| HTA  | 0.382 (0.124-1.171);<br>0.092          | --                                     |
| Tabaquismo   | <b>2.856 (1.101-7.409);<br/>0.031</b>  | <b>3.070 (1.162-8.111);<br/>0.024</b>  |
| RCV alto   | 0.197 (0.026-1.483);<br>0.115          | --                                     |
|  |  |  |
| GAPSS $\geq$ 8   | 0.615 (0.217-1.747);<br>0.362          | --                                     |
| GAPSS $\geq$ 9   | 0.660 (0.215-2.024);<br>0.467          | --                                     |
| GAPSS $\geq$ 11  | 0.559 (0.161-1.946);<br>0.361          | --                                     |
|  |  |  |
| aGAPSS $\geq$ 7  | 0.967 (0.373-2.507);<br>0.945          | --                                     |
| aGAPSS $\geq$ 8  | 0.572 (0.187-1.756);<br>0.329          | --                                     |
| aGAPSS $\geq$ 9  | 0.559 (0.161-1.946);<br>0.361          | --                                     |

ACO: tratamiento anticoagulante. AVK: anticoagulante antivitamina K

Los factores de riesgo independientes de recurrencia venosa fueron la ausencia de tratamiento anticoagulante indefinido y el tabaquismo persistente. AL ratio>1.6 fue un factor independiente en los primeros 10 años de seguimiento (tabla R16 y figura R6).

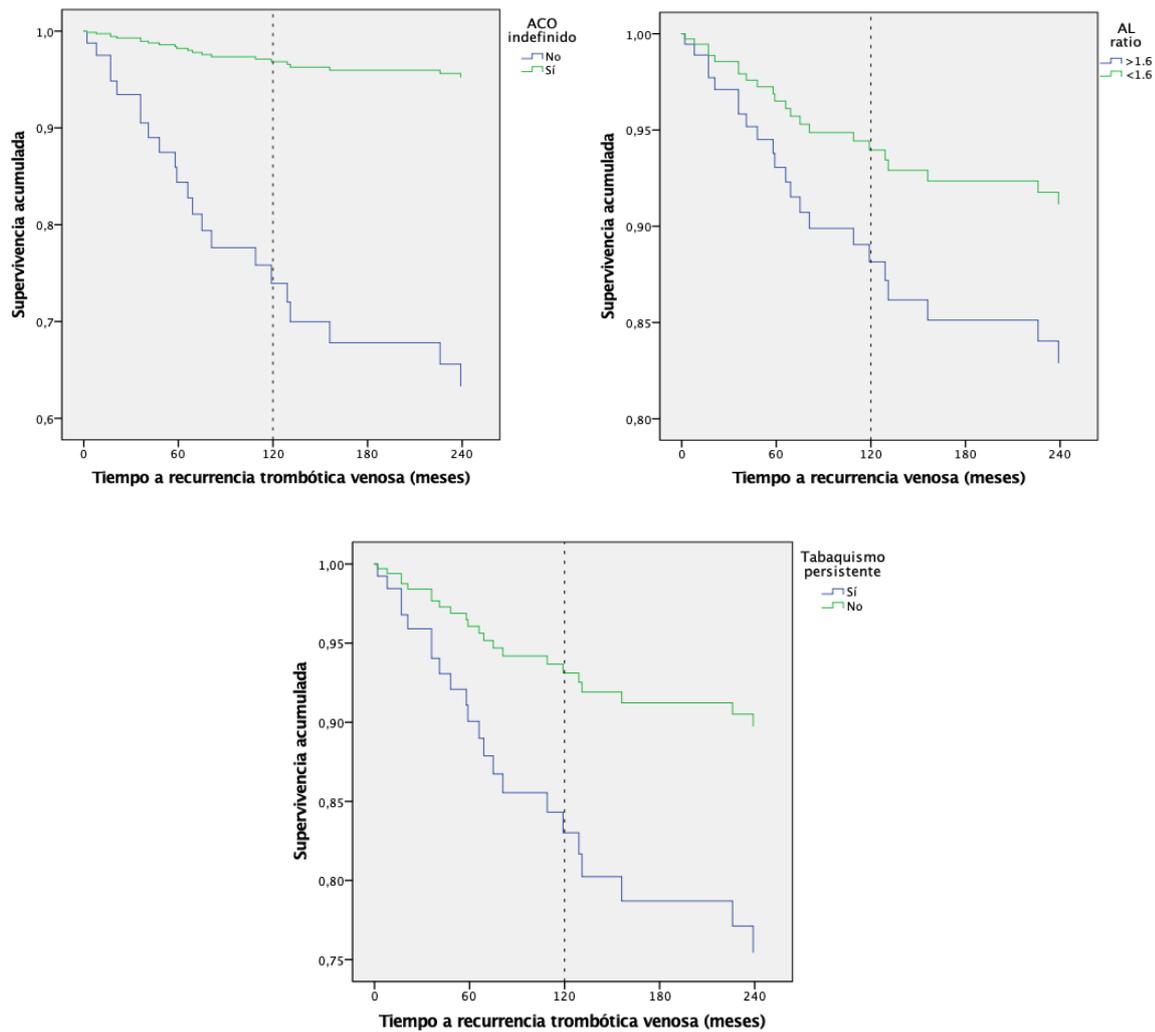


Figura R6. Curvas de supervivencia. Factores de riesgo independiente de recurrencia trombótica venosa.

#### 4.4.2.3. Análisis de supervivencia para recurrencia trombótica de tipo arterial

En el modelo univariante fueron significativos ( $p < 0.05$ ) como factores de riesgo de recurrencia arterial la presencia de aCL, el serotipo IgM (de aCL y/o  $\alpha\beta 2\text{GPI}$ ), la presencia de aCL (incluyendo IgG y/o IgM), la edad mayor a 50 años en el momento de la primera trombosis, la asociación de más de un aFL (tipo I de Sídney 2006), y una puntuación de  $\text{GAPSS} \geq 9$ ,  $\text{GAPSS} \geq 11$ ,  $\text{aGAPSS} \geq 8$  y  $\text{aGAPSS} \geq 9$  (tabla R17)

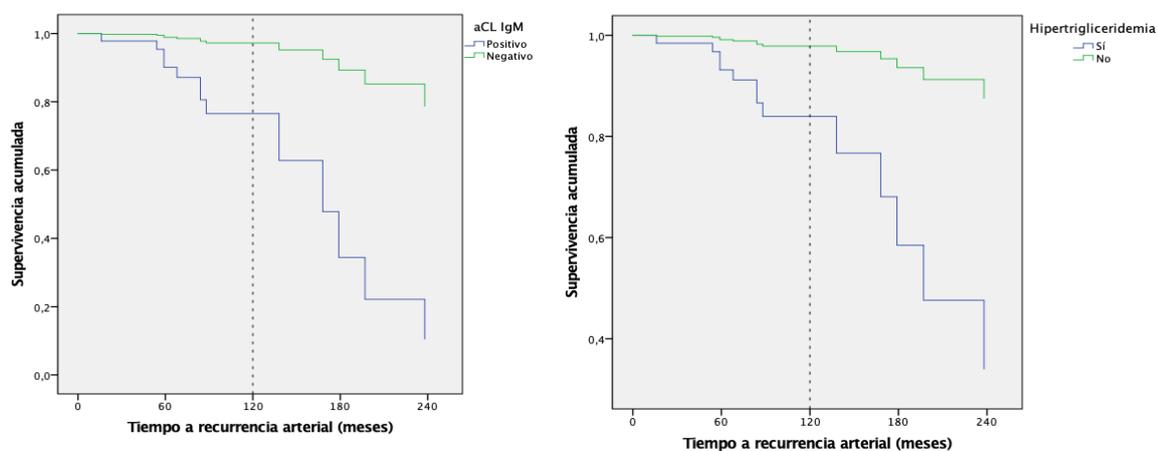
**Tabla R17. Análisis de supervivencia. Modelo de regresión de Cox univariante para recurrencia de trombosis arterial**

| <b>Variables</b>                    | <b>Cox univariante<br/>HR (IC 95%); p</b> |
|-------------------------------------|---|
| Edad mayor a 50 años (1ª trombosis) | <b>5.059 (1.021-25.070);<br/>0.047</b>    |
| aCL (IgG y/o IgM)                   | <b>5.019 (1.199-21.010);<br/>0.027</b>    |
| aCL IgG                             | 3.459 (0.825-14.498);<br>0.090            |
| aCL IgM                             | <b>10.082 (2.405-42.264);<br/>0.002</b>   |
| aβ2GPI IgM                          | 3.847 (0.919-16.102);<br>0.065            |
| Serotipo IgM (aCL y/o aβ2GPI)       | <b>8.203 (1.958-34.358);<br/>0.004</b>    |
| I Miyakis                           | <b>4.819 (1.151-20.171);<br/>0.031</b>    |
| Triple positivo                     | 2.584 (0.617-10.815);<br>0.194            |
| aDI                                 | 2.201 (0.443-10.924);<br>0.335            |
| aPT/PS IgG                          | 3.459 (0.825-14.498);<br>0.090            |
| Triglicéridos ≥150 mg/dl            | 3.611 (0.860-15.157);<br>0.079            |
|                                     |   |
| GAPSS≥8                             | 4.564 (0.921-22.626);<br>0.063            |
| GAPSS≥9                             | <b>6.901 (1.392-34.208);<br/>0.018</b>    |
| GAPSS ≥11                           | <b>4,819 (1,151-20,171);<br/>0.031</b>    |
|                                     |   |
| aGAPSS ≥7                           | <b>3.368 (0.680-16.689);<br/>0.137</b>    |
| aGAPSS ≥8                           | <b>6.097 (1.230-30.220);<br/>0.027</b>    |
| aGAPSS ≥9                           | <b>4.819 (1.151-20.171);<br/>0.031</b>    |

El anticuerpo aCL IgM y la hipertrigliceridemia fueron factores de riesgo independiente para recurrencia de tipo arterial (tabla R17 y figura R7). La edad mayor de 50 años en este análisis no fue un factor de riesgo independiente.

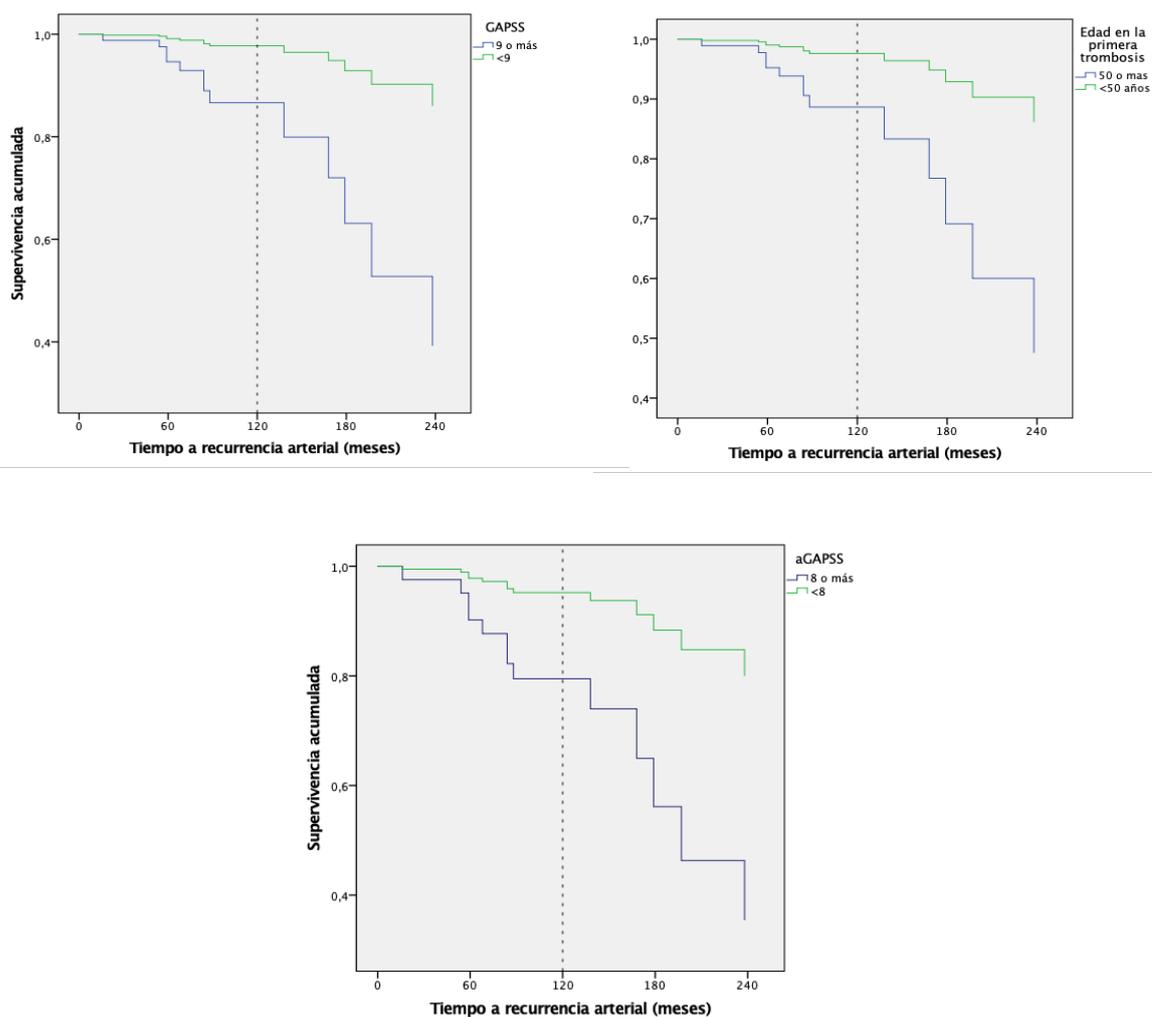
**Tabla R18. Análisis de supervivencia. Modelo de regresión de Cox multivariante para recurrencia de trombosis arterial**

| VARIABLES                           | Cox multivariante<br>HR (IC 95%); p         |
|-------------------------------------|---|
| <b>Sin uso de escalas</b>           |   |
| aCL IgM                             | <b>16.685 (3.772-73.814);<br/>&lt;0.001</b> |
| Triglicéridos ≥150 mg/dl            | <b>6.862 (1.551-30.357);<br/>0.011</b>      |
| Edad mayor a 50 años (1ª trombosis) | NS  |
| <b>GAPSS</b>                        |   |
| GAPSS≥9                             | <b>5.019 (1.199-21.010);<br/>0.027</b>      |
| Triglicéridos ≥150 mg/dl            | <b>9.045 (1.774-46.123);<br/>0.008</b>      |
| Edad mayor a 50 años (1ª trombosis) | <b>5.052 (1.012-25.219);<br/>0.048</b>      |
| <b>aGAPSS</b>                       |   |
| aGAPSS≥8                            | <b>6.032 (1.209-30.101);<br/>0.028</b>      |
| Edad mayor a 50 años (1ª trombosis) | 4.413 (0.889-21.915);<br>0.069              |
| Triglicéridos ≥150 mg/dl            | 3.764 (0.890-15.921);<br>0.072              |



**Figura R7. Curvas de supervivencia. Factores de riesgo independientes de recurrencia trombótica arterial I.**

La escala GAPSS y aGAPSS se sometieron a análisis multivariante. Se observó que un valor de GAPSS igual o mayor a 9 fue un factor independiente de recurrencia trombótica arterial junto a la hipertrigliceridemia y la edad mayor de 50 años en la primera trombosis (tabla R18). Así mismo la escala aGAPSS con un valor mayor o igual a 8 se identificó como factor independiente de recurrencia trombótica arterial en solitario (tabla R18).



**Figura R8. Curvas de supervivencia. Factores de riesgo independientes de recurrencia trombótica arterial II.**



---

## V. DISCUSIÓN

---

*“Enemigo de la guerra y su reverso la medalla, no propuse otra batalla  
que librar al corazón, de ponerse cuerpo a tierra, bajo el paso de una  
historia, que iba a alzar hasta la gloria, el poder de la razón.*

*Y ahora que ya no hay trincheras, el combate es la escalera, y el que trepe  
a lo más alto, pondrá a salvo su cabeza, aunque se hunda en el asfalto...*

*...La Belleza”*

**Luis Eduardo Aute. Cantautor.**



## V. DISCUSIÓN

A partir de los hallazgos encontrados aceptamos la hipótesis alternativa general de que **existen factores de recurrencia trombótica en pacientes con SAFp**. En nuestro estudio la ausencia de tratamiento de mantenimiento indefinido con AVK, un AL con ratio mayor de 1.6 y la presencia de aCL IgM son factores predictores de **recurrencia trombótica global**. Y estos factores varían si consideramos de forma diferenciada el riesgo de **recurrencia venosa** (en este caso los factores de riesgo son la ausencia de tratamiento de mantenimiento con AVK, AL con ratio mayor de 1.6 y tabaquismo persistente) y el riesgo de **recurrencia arterial** (presencia de aCL IgM, la hipertrigliceridemia, la edad mayor de 50 años en la primera trombosis, y una puntuación de GAPSS mayor o igual a 9 y de aGAPSS mayor o igual a 8).

Según los datos disponibles hasta la elaboración de esta tesis, **nuestro estudio resulta singular por ser la única cohorte conocida de pacientes con SAF exclusivamente primario en la que se ha realizado un seguimiento prolongado (retrospectivo y prospectivo) con un análisis de regresión de Cox tras una primera trombosis**. Este trabajo incluye 84 pacientes con un perfil homogéneo en cuanto a la presencia de trombosis previa y la ausencia estricta de otras enfermedades asociadas (se excluyeron pacientes con otras enfermedades y ANAs positivos) y/o tratamiento esteroideo o inmunosupresor.

Este hecho es relevante por dos razones. En primer lugar, porque el SAFp trombótico es una situación clínica de mayor riesgo de recurrencia de trombosis que el de las pacientes SAF con manifestaciones exclusivamente obstétricas, y además es una situación frecuente en las consultas monográficas que merece especial atención. En segundo lugar, porque el análisis de pacientes con SAFp excluye los factores de confusión asociados a trombosis en otras enfermedades autoinmunes, principalmente LES, como la actividad inflamatoria de la enfermedad o el tratamiento esteroideo y/o inmunosupresor(188,189).

Sin embargo, **en la literatura científica solo hemos encontrado tres estudios realizados en un 100% de pacientes SAFp con trombosis arterial y/o venosa previa al análisis que tuvieran como objetivo evaluar los factores de riesgo de recurrencia trombótica(138,173,179); y sólo dos de ellos aplicaron los criterios clasificatorios**

**actuales:** un estudio prospectivo de 12 meses de seguimiento con 36 pacientes(173) y una cohorte retrospectiva de 95 pacientes con mediana de seguimiento (4.5 años) inferior a la nuestra(179).

**Otras publicaciones** que analizaron la presencia de nuevos eventos trombóticos **incluyeron pacientes con SAFp obstétrico en un porcentaje aproximado del 25%, todos ellos sin trombosis previa**, y no diferenciaron entre el riesgo entre un primer episodio de trombosis y de recurrencia durante el seguimiento, lo que dificulta el conocimiento específico sobre esta cuestión (165,172).

**Hemos encontrado otros 8 trabajos que intentaron identificar factores de recurrencias trombóticas en pacientes con SAF, tanto primario como asociado a otras EAS:** 5 estudios que incluyeron un 100% de pacientes con trombosis previa al seguimiento(94,170,180,182,183) y 3 estudios que incluyeron algunos pacientes con manifestaciones exclusivamente obstétricas al debut de la enfermedad(83,132,166).

**Finalmente**, discutiremos los escasos trabajos que estudiaron la asociación entre las escalas GAPSS/aGAPSS y las recurrencias trombóticas en pacientes con SAF y trombosis previa (132,183,190,191). (sólo dos de ellos con SAFp) (130,173).

---

Teniendo en cuenta que la heterogeneidad de los criterios de inclusión de los estudios crea dificultades para la comparación, a continuación discutimos nuestros resultados.

La **edad de nuestros pacientes en el momento de la primera trombosis (44.0 ± 13.7 años)** fue similar en las cohortes publicadas previamente (94,130,166,170,179,183), aunque en otras fue inferior en probable relación con la inclusión de un mayor porcentaje de pacientes con manifestaciones exclusivamente obstétricas(165,172,180).

En la mayoría de las cohortes existe un predominio de **sexo femenino** (más del 70%)(130,165,166,172,179) mientras que en otras la ratio mujer:hombre se aproxima a la unidad(83,138) como en este estudio. Esta disparidad se fundamenta en que otros estudios han seleccionado pacientes SAF con otras EAS asociadas y/o manifestaciones exclusivamente obstétricas, condiciones que elevan el porcentaje de mujeres(88).

Respecto al **tipo de la primera trombosis, en el 70.2% de nuestros pacientes fueron de carácter venoso**, principalmente TVP en miembros inferiores. En otros estu-

dios existió un porcentaje de trombosis venosa similar al nuestro(172) o discretamente menor (50-60%)(130,165,166,170,179,183). La localización de las trombosis en nuestra cohorte fue similar a la de las cohortes que publicaron estos datos(165,166), siendo la más frecuente la TVP en miembros inferiores seguidos del TEP y del ictus.

**Los factores de riesgo cardiovascular clásicos** en nuestra cohorte presentaron, en general, mayor prevalencia que en otras series. En una revisión sistemática reciente (82) que evaluó la prevalencia de los FRCV en pacientes con SAF (no analizó recurrencias) se observó HTA entre el 0 y el 36% de los casos, diabetes mellitus entre el 0 y el 5%, obesidad entre el 0 y el 54%, hipercolesterolemia entre el 0 y el 55%, hipertrigliceridemia entre el 0-25% y tabaquismo entre el 4-48% de los casos. Nuestra población presenta un porcentaje más elevado o cercano al del rango superior en todas estos FRCV a excepción del tabaquismo.

En los trabajos que analizaron recurrencias trombóticas **la prevalencia de HTA** se encontró entre el 15 y el 32%(130,165,166,179,183), mucho menor a la presentada en esta tesis (42.2%). Sin embargo, cabe destacar que en nuestra población se definió HTA si existían cifras mayores a 140/90 en varias tomas de forma reglada y/o si tomaban tratamiento antihipertensivo. Casi la mitad de nuestros pacientes con HTA tomaban solamente un fármaco antihipertensivo y la media de la TAS fue de  $130 \pm 16$  mm Hg, por lo que la mayor parte de los pacientes presentaban HTA grado I con cifras de TAS bien controladas.

La **prevalencia de diabetes mellitus** (14%) hallada en nuestro estudio fue mayor a la de otras cohortes (del 2 al 12%)(130,170,179,180,183), a pesar de que en algunas de ellas se incluyeron pacientes con otras EAS y tratamiento esteroideo. Una cohorte española de pacientes con SAFp (Fernandez-Mosteirin y cols.) publicó que un 10% de sus pacientes fueron diabéticos, una cifra más cercana a nuestros datos(88).

La definición de **dislipemia** es diferente según los diferentes estudios lo que hace complicada su comparación. En nuestra serie el 27% de los pacientes presentó hipercolesterolemia (colesterol total mayor a 200 mg/dl), el 21% LDL colesterol mayor a 130 mg/dl, el 30% HDL colesterol disminuido (<40 mg/dl en hombres y <50 mg/dl en mujeres) y el 34% hipertrigliceridemia (>150 mg/dl). Estos porcentajes son similares en otras cohortes que estudiaron recurrencia trombótica. Como ejemplos, el 23% de colesterol total mayor a 200 mg/dl en la cohorte de Taraborelli y cols.(165); y el 53%

en la cohorte de Sciascia y cols.(130) con colesterol total mayor a 200 mg/dl y/o HDL colesterol menor de 45 mg/dl (49% en la nuestra) (180). Con esta última definición de dislipemia (ítem de la clasificación GAPSS) otras cohortes han hallado cifras menores a la nuestra en torno al 30% (170,183).

Cabe señalar que ninguna de las publicaciones que analizaron las recurrencias trombóticas recogió el porcentaje de **hipertrigliceridemia** en su población. Tampoco estudiaron el porcentaje de pacientes con hipolipemiantes, especialmente las estatinas.

El índice de **obesidad** en nuestra población resultó cercano al 45%, un porcentaje mucho mayor que el 10-25% publicado por las cohortes que analizan recurrencias y recogen este dato (83,165,170). Ninguno de los estudios recogió el porcentaje de los pacientes con **sobrepeso** (IMC entre el 25 y 30 kg/m<sup>2</sup>) que en nuestra población alcanzó casi el 30%. El Instituto Nacional de Estadística registró en 2017 una prevalencia de sobrepeso y obesidad del 37.4% y 17.6%, respectivamente en la población española mayor de 18 años<sup>1</sup>, unas cifras mucho menores que las encontradas en nuestro estudio. Los valores medios de IMC (mediana 28.1 kg/m<sup>2</sup>) y de triglicéridos (164 ±160 mg/dl) son mucho mayores en nuestra población que en estudios previos recogidos en la revisión sistemática, que evaluó los FRCV en pacientes con SAFp (triglicéridos entre 89 y 137 mg/dl e IMC entre 22.8 y 26.0 kg/m<sup>2</sup>)(82).

El elevado porcentaje de sobrepeso-obesidad, de HTA, de hipertrigliceridemia, de HDL colesterol disminuido y de diabetes mellitus apuntan a una prevalencia elevada (no medida) de síndrome metabólico en nuestra población.

El **hábito tabáquico activo** estuvo presente en el **26,5% en nuestra cohorte**, una cifra desafortunadamente elevada para pacientes que han presentado al menos una trombosis, y de nuevo mayor al hallado en otras cohortes, que la observaron entre el 10 y el 23%(165,179,183).

Además, el **RCV alto**<sup>2</sup> se halló en un tercio de nuestros pacientes, lo que unido a las observaciones anteriores señala que la carga de factores de riesgo cardiovascular en nuestra población es significativamente elevada.

---

1 (<https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t00/ICV/dim3/&file=33106.px>),

2 Definido como uno o más de los siguientes: Score de Framminghan adaptado a España mayor o igual a 5, escala REGICOR mayor o igual a 10, colesterol total mayor a 310 mg/dl, diabetes mellitus y/o tensión arterial mayor a 180/110)

Por otra parte, en el análisis de los **factores desencadenantes de la primera trombosis venosa** observamos que están presentes casi en la mitad de nuestros pacientes y es superior al porcentaje hallado en otras series(170,179). Sin embargo, una cohorte española (que no analizó recurrencias trombóticas)(88) observó proporciones similares a las nuestras (terapia hormonal estrogénica 12.7%, la inmovilización 10.8%, la cirugía 6.9% y el cancer 3.1%). Otras publicaciones no recogen este dato. En nuestra cohorte no hemos analizado los factores de trombofilia heredables como hemos encontrado en algunas cohortes publicadas (por ejemplo, en la serie Taraborelli y cols. un 25% presentó algún factor de trombofilia heredable)(165), lo que resulta una limitación de nuestro estudio.

**La ausencia de tratamiento antitrombótico indefinido en nuestra cohorte fue del 27.4%**, un porcentaje similar en la cohorte *EPP* que registró un 21.1%(166). Esto fue debido a que casi la mitad (47.5%) de nuestros pacientes con una primera trombosis venosa no recibió AVK de forma indefinida. El elevado porcentaje de pacientes con algún desencadenante de trombosis venosa y el retraso diagnóstico del SAF en nuestros pacientes, especialmente con una primera trombosis venosa (en torno a 2 años) pudieron ser causas de esta ausencia de tratamiento ACO (AVK) como profilaxis secundaria indefinida. En otras cohortes no se han publicado los factores asociados a la ausencia de tratamiento de trombosis venosas. Por el contrario, todos nuestros pacientes con trombosis arterial al debut recibieron algún tratamiento antitrombótico de forma indefinida.

**El 53.5% de nuestros pacientes recibió ACO de forma indefinida tras la primera trombosis** (en un 8.3% asociado a AAP), unas cifras discretamente superiores a las de algunas cohortes que estudiaron recurrencia(165,166,179), pero inferior a otras series publicadas. Por ejemplo, en la cohorte de Abu-Zeinah y cols.(94) un 72.4% recibió ACO con un 17.8% asociado a AAP y en la de Sciascia y cols.(130), que evaluaron la escala GAPSS en pacientes con SAFp, un 71.8% de los 39 pacientes que tuvieron trombosis realizaban tratamiento con ACO. Cabe reseñar que este último porcentaje no es comparable al nuestro pues el estudio de Sciascia es transversal (se recoge este dato una vez ha sido optimizado el tratamiento en los pacientes con recurrencias trombóticas tras 10 años de evolución desde el debut de la enfermedad).

**La antiagregación simple como único tratamiento antitrombótico se administró en el 19.0% de los pacientes de nuestra cohorte**, dato similar al publicado en otras series (15-25%)(94,165,166,172).

En cuanto **al tratamiento según el tipo de trombosis**, ya hemos comentado que un elevado porcentaje (47.5%) de pacientes con **una primera trombosis venosa** no realizó tratamiento con ACO de forma indefinida. De nuestros pacientes con **una primera trombosis arterial** casi la mitad recibió AAP en monoterapia (44%), mientras que el resto recibió ACO con INR objetivo entre 2.0 y 3.0, asociado a AAP en un 16% de los casos. En ningún caso se empleó el tratamiento con anticoagulantes directos. Este manejo terapéutico es respaldado por las últimas guías EULAR(124) y algunas cohortes que han señalado como tratamiento óptimo la asociación de AVK con INR objetivo 2-3 y AAP(150). Recientemente se ha publicado un pequeño estudio de cohortes que sugiere la utilidad de la doble antiagregación (incluso superior a la ACO en monoterapia) para evitar recurrencias trombóticas(157). En nuestra cohorte no hemos registrado ningún paciente con doble antiagregación. Por otra parte, cabe reseñar que ninguno de nuestros pacientes recibió AVK con INR objetivo mayor a 3.0, a pesar de las recomendaciones de algunos expertos(149), pero acorde con la evidencia de estudios prospectivos que han observado mayor riesgo de recurrencia trombótica y de sangrado en los pacientes con este rango de AVK(136,138).

**Respecto a los aFL al diagnóstico**, a todos nuestros pacientes se les solicitó AL, sin embargo, durante la fase retrospectiva no se habían solicitado aCL en aproximadamente un cuarto de los casos, ni a $\beta$ 2GPI en un 75%. Con esta premisa observamos que, al diagnóstico, casi el 95% de los pacientes de nuestra población presentó AL positivo, que fue el único aFL al diagnóstico en el 75% de los casos (tipo IIa) y aproximadamente un 20% de los pacientes presentaron doble positividad (tipo I). Sólo el 10% y el 13% presentaron aCL IgG e IgM positivas respectivamente. Esto supone un sesgo de selección que podría repercutir en la proporción de pacientes con aFL de fase sólida y AL en el análisis a la inclusión de los pacientes.

**Al evaluar los aFL clásicos en el análisis sanguíneo realizado en el año 2014 en nuestro estudio** se demostró la negativización de todos los anticuerpos en el 30% de nuestros pacientes. En otros estudios los aFL se negativizaron en un 18%(165) y un 15%(83) de los pacientes durante el seguimiento. En la cohorte de Hernandez-Molina y cols.(179) se observó una negativización de los aFL de fase sólida de entre el 15 y el 28% en cada uno de ellos. Otras publicaciones no han recogido este dato.

En el análisis sanguíneo realizado a nuestros pacientes se observó que el aFL mayoritario seguía siendo el AL (65%), seguido a distancia por aCL IgG, aCL IgM,

a $\beta$ 2GPI IgG e IgM (entre un 14-19% cada uno de ellos). Las diferentes cohortes con la que comparamos este trabajo tienen variabilidad en la presencia de los distintos aFL: AL entre el 40% y el 89%, aCL IgG entre el 13% y el 87%, aCL IgM entre el 13 y el 47%, a $\beta$ 2GPI IgG entre el 6 y el 65% y a $\beta$ 2GPI IgM entre el 6 y el 41%.

La presencia de AL en nuestra cohorte es similar (94,165,172,179,183) o discretamente superior(130,166,170) a la de otras que analizaron recurrencias trombóticas. El aFL aislado más frecuentemente en nuestra población fue el AL (tipo IIa, 38%) lo que fue similar en otros estudios(94,172).

En nuestra cohorte llama la atención la escasa prevalencia de aCL y a $\beta$ 2GPI (menos del 20%), resultados muy diferentes a la cohorte *EPP* que observó un 87% de pacientes con aCL positiva(25). En otras cohortes recientes, esta diferencia persiste aunque se atenúa (83,130,165,179). Por ejemplo, Hernandez-Molina y cols.(179) observó un porcentaje del 36% y 46% para los serotipos de IgG de aCL y a $\beta$ 2GPI respectivamente, y del 72% y 76% en el caso de serotipos IgM de aCL y a $\beta$ 2GPI. Taraborrelli y cols.(165) observó porcentajes de serotipo IgG de aCL y a $\beta$ 2GPI del 75% y de IgM del 35%, aproximadamente. Otros estudios que analizaron la utilidad de las escalas GAPSS y aGAPSS también observaron porcentajes superiores en torno al 30-40% de positividad(130,183).

Esta diferencia podría ser debida a que la mayoría de nuestros pacientes fueron diagnosticados en base a la presencia de AL. Sin embargo, existen estudios con porcentajes de aFL de fase sólida similares a los nuestros(94). Uno de ellos, la cohorte española publicada por Fernandez-Mosteirin y cols.(88) presentó porcentajes de aFL de fase sólida menores que los hallados en nuestra población (el mismo estudio también presentó una prevalencia similar de FRCV).

En nuestra población la escasa presencia de aCL y a $\beta$ 2GPI ha llevado a un bajo porcentaje del estado de **triple positividad** (19%), menor que la mayoría de las cohortes que analizaron recurrencias trombóticas y publicaron este dato: 57%(165), 44%(179), 35%(94), 26%(170), el 19%(183).

**En cuanto a los anticuerpos aPS/PT** IgG e IgM un 14.3% y un 29.8% respectivamente fueron positivos en nuestra cohorte, un porcentaje ligeramente inferior al presente en el estudio de Sciascia y cols.(130). Todos los pacientes con aPS/PT IgG de nuestra cohorte presentaron otros aFL clásicos positivos (de hecho, la mayoría de ellos

presentaba triple positividad). Sin embargo, cabe reseñar que en nuestra serie 25 pacientes con SAFp negativizaron sus aFL y que un 20% de estos fueron positivos para aPS/PT IgM (no para el serotipo IgG). Esto podría orientar a la utilidad diagnóstica de estos anticuerpos cuando otros aFL son negativos. Este resultado en pacientes negativizados es congruente con otros estudios en que se hallaron anticuerpos aPS/PT IgG e IgM entre el 25-50% de los pacientes SAF seronegativos(75,110,192).

En nuestra cohorte no fueron positivos los aPS/PT IgG ni los aDI IgG en ningún paciente con aFL no persistente (“aFL negativizados”). Este resultado se contrapone a lo hallado en el estudio de Liu y cols. en que pacientes con SAF seronegativo (aFL clásicos negativos) presentaron aDI IgG en un 16% y aPS/PT IgG en un 36%(75).

Por último, **el 12% de nuestros pacientes fueron positivos para aDI IgG**. Subráyese el hecho de que todos los pacientes con aDI IgG positivo fueron triple positivos, por lo que no añadieron valor diagnóstico. Este dato es congruente con lo publicado previamente en la literatura científica(61,190,193,194).

---

En relación a **las escalas de riesgo GAPSS y aGAPSS**, la puntuación media de nuestra cohorte fue de  $7.8 \pm 5.8$  puntos (mediana 7; RIC 4-11) y de  $6.8 \pm 5.0$  puntos (mediana 5; RIC 3-10), respectivamente. Estas puntuaciones fueron inferiores a las publicadas por una revisión sistemática reciente en los pacientes con SAF y al menos una trombosis arterial y/o venosa (medias de GAPSS  $10.6 \pm 4.7$  y aGAPSS  $7.6 \pm 4.0$ )(134). En el estudio de Sciascia y cols. que evaluó estas escalas en 39 pacientes con SAFp y trombosis se publicó unas medias mucho mayores a las nuestras (GAPSS  $11.5 \pm 5.0$ ; aGAPSS  $10.7 \pm 5.7$ ). En dicho estudio la dislipemia y la HTA tuvieron una proporción similar al nuestro (53% *versus* 49% y 32% *versus* 42%, respectivamente), por lo que la mayor puntuación de GAPSS y aGAPSS se fundamentó en una mayor proporción de aFL positivos.

En el estudio español de Fernandez-Monsteirin y cols.(88) un grupo de 201 pacientes con trombosis (118 SAFp, 71 SAF asociado y 12 no SAF con otras EAS) tuvieron una media de aGAPSS de  $6.5 \pm 3.3$ , unas cifras similares a las halladas en nuestro trabajo.

En general, el bajo porcentaje de pacientes con aCL, a $\beta$ 2GPI y aPS/PT positivas en el presente estudio ha llevado a una puntuación menor en las escalas GAPSS y aGAPSS en comparación con la mayoría de las investigaciones publicadas.

En nuestra cohorte, con una mediana de seguimiento de 10 años (RIC 8-13), **las recurrencias trombóticas**, se produjeron en 34 pacientes, lo que supuso un 40.5%. De ellos, el 16.7% (14/84) sufrieron una recurrencia de tipo arterial y el 27.4% (23/84) de tipo venosa (3 pacientes sufrieron retrombosis arterial y venosa). Las cifras de incidencia estimada de recurrencia trombótica publicadas en las diferentes cohortes varían desde el 1.7% al 9.7% anual (94,130,165,166,170,172,179). En nuestro caso esta cifra fue del 4.0%, lo que supone un valor medio respecto lo previamente publicado. En los primeros 10 años de seguimiento se produjeron 30 recurrencias trombóticas lo que supuso un 28.5% de los pacientes (incidencia anual estimada de 2.8% en los primeros 10 años). Esta cifra es similar a la publicada por estudios prospectivos, tanto por la cohorte EPP (3.3%) (166) como por otros con pacientes SAFp y trombosis previa(130,165,179). Sin embargo, hay cohortes prospectivas con una tasa de recurrencia trombótica ligeramente superior a la nuestra como la de Turiel y cols. (7.2%)(172) y la de Nascimento y cols. (5.6%)(182).

Cabe reseñar que **en nuestra población la presencia de nuevas recurrencias se produjo de forma constante desde el inicio hasta el final del seguimiento**. Algunos estudios contradicen este hecho pues hallaron que las recurrencias se producen sobre todo en los primeros meses desde el debut de la enfermedad. Girón Gonzales y cols. (83) realizó un seguimiento de 36 meses en 133 pacientes con SAFp y las 3 recurrencias trombóticas que observó, todas ellas TVP, se produjeron en los primeros 3 meses. Sin embargo, en la cohorte EPP no hubo diferencias en la tasa de recurrencias trombóticas entre el primer periodo de 5 años de seguimiento y el segundo periodo(166), lo que es acorde con nuestros datos.

**Respecto al tipo de recurrencias trombóticas** en nuestra cohorte el 67.6% fueron de tipo venoso y el 41.1% de tipo arterial (3 pacientes tuvieron de tipo venoso y arterial). Esta distribución fue similar en algunas cohortes(94,165,183) mientras que en otras las recurrencias arteriales fueron mayores a las de tipo venoso(130,166,172) o informaron una proporción similar (170,179).

Una vez comparadas las características de nuestra población pasamos a discutir los factores de riesgo independientes de recurrencia trombótica venosa y/o arterial identificados en el análisis de supervivencia de nuestro estudio. Se han ordenado según los objetivos específicos que nos planteamos:

### **1. Variables demográficas, clínicas, FRCV y relacionadas con el tratamiento antitrombótico de mantenimiento.**

La ausencia de ACO (AVK) se ha mostrado en nuestro estudio como el factor de riesgo independiente más fuertemente asociado a recurrencia trómbótica global. Este resultado es congruente con la literatura publicada previamente(94,170,179).

Sin embargo, otras cohortes observaron que el tratamiento con AVK no resultó útil para evitar recurrencias trombóticas(165,166). Llama la atención que la cohorte *EPP*(166) describió mayor número de trombosis recurrentes en los pacientes con algún tratamiento antitrombótico (80% AVK) que en los que tomaban ninguno (24.8% *versus* 5.2% respectivamente). Se desconocen las características basales de este último grupo de pacientes en los que su médico decidió suspender el tratamiento (recordemos que en este estudio se incluyeron pacientes con manifestaciones clínicas exclusivamente obstétricas). Pese a nuestro resultados, atendiendo a la cohorte *EPP*, podemos hipotetizar con la idea de que existe un grupo de pacientes con un perfil clínico y de aFL de menor riesgo de recurrencias trombóticos a los que podríamos retirar el tratamiento antitrombótico.

Otras cohortes no han identificado el tratamiento con ACO de forma indefinida como factor protector de recurrencias trombóticas(165,166). Sus autores argumentan que es posible que el tiempo en rango terapéutico de INR haya sido insuficiente en sus poblaciones. Sin embargo, un único estudio analizó el tiempo en rango terapéutico de INR y detectó que fue similar en el grupo de pacientes que sufrió recurrencia trombótica respecto a los que no la sufrieron(180). Nuestro estudio no midió este parámetro lo que es de nuevo una limitación del mismo para extraer conclusiones a este respecto.

Cuando analizamos los datos según el tipo de recurrencia, observamos que la ausencia de tratamiento indefinido con ACO (AVK) sigue siendo un factor de recurrencia trombótica de tipo venosa, pero no de tipo arterial. Esto podría deberse a que casi el 40% de nuestros pacientes con una primera trombosis venosa no recibió AVK ni otro tratamiento antitrombótico de mantenimiento, mientras que todos los pacientes con una

primera trombosis arterial recibieron algún tipo de tratamiento antitrombótico. También podría ser debido a que el tratamiento antitrombótico en monoterapia y sin otros coadyuvantes (tratamiento inmunomodulador y control de los FRCV) no sea suficiente para reducir el riesgo de recurrencia trombótica arterial.

Otro predictor independiente de recurrencia de tipo venoso en nuestro estudio ha sido el tabaquismo persistente. Esto no ha sido evaluado en ningún otro estudio de recurrencias trombóticas en pacientes con SAF. Algunos trabajos sí analizaron los factores relacionados con la trombosis recurrente global (venosa y/o arterial) y no observaron, al igual que nuestro estudio, que el tabaquismo fuera un factor de riesgo (94,165,166,170,172).

En cuanto a las recurrencias trombóticas arteriales, hasta nuestro conocimiento es la primera vez que se identifica la hipertrigliceridemia (triglicéridos >150 mg/dl) como un factor de riesgo independiente en el análisis de supervivencia. Ningún trabajo sobre factores de recurrencia trombótica ha analizado si la hipertrigliceridemia influye en la recurrencia arterial. Es posible que nuestros resultados traduzcan una elevada prevalencia de síndrome metabólico en nuestra población (responsable último de un mayor riesgo cardiovascular). Estudios prospectivos con una mayor población podrían servir para confirmar estos resultados.

La edad en la primera trombosis mayor de 50 años también ha sido un factor de riesgo independiente de trombosis recurrente de tipo arterial en el análisis de supervivencia, así como la diabetes mellitus (análisis con OR univariante). Estos dos factores han sido extensamente reconocidos como FRCV en la población general no SAF.

Otras variables demográficas, FRCV o clínicas no se han mostrado en nuestro trabajo como factores de recurrencia trombótica (venosa y/o arterial) en congruencia con la mayoría de las cohortes publicadas(94,165,166,172,179). Existen estudios que sí han detectado como factores de riesgo de recurrencia global el sexo masculino(138), la raza negra, la asociación con otras EAS(94), la HTA(180) y la diabetes mellitus(170).

Es posible que el buen control de las cifras tensionales de la mayoría de los pacientes con HTA de nuestra población haya hecho que este factor no influya en la recurrencia trombótica en nuestro estudio. Además, cabe reseñar que, a pesar de un control subóptimo de las cifras de colesterol en nuestros pacientes (casi un 50% presentaron una elevación de colesterol total y/o LDL colesterol y/o disminución de

HDL colesterol en el análisis sanguíneo), esta alteración no se ha identificado como un factor de riesgo de recurrencia ni global, ni arterial ni venosos. Estos resultados son contradictorios con el estudio de Sciascia y cols. que indentificó estas dos variables como factores de riesgo de evento en el SAF(87). Por otra parte, en el análisis de supervivencia la presencia de diabetes mellitus no ha sido un factor de riesgo de recurrencia trombótica de tipo arterial, siendo probable que el pequeño número de pacientes esté detrás de este resultado.

En nuestro estudio no hemos estudiado otras variables que han sido identificadas como factores de recurrencia trombótica como la alteración de factores de trombofilia heredable de alto riesgo (deficiencia de antitrombina, deficiencia de proteína C y S, factor V Leiden homocigótico, homocigosis para la mutación de protrombina 20210)(170), el engrosamiento valvular mitral(172), la elevación de monocitos mayor a  $500/\text{mm}^3$  o la elevación de la VSG mayor a 21 mm/h (180).

## **2. Variables relacionadas con los anticuerpos aFL de los criterios de Sídney, aDI y los aPS/PT.**

En nuestro estudio el AL con ratio mayor a 1.6 es un factor independiente de trombosis recurrente global y de tipo venoso, pero no de tipo arterial. Estos resultados están en línea con el estudio de Ames y cols. (138) que observó en el análisis univariante que el ratio  $\text{AL} > 1.5$  por dRVVT fue un factor de riesgo de recurrencia en pacientes con tratamiento con AVK. El estudio de Hernandez-Molina y cols.(179) también observó que el AL fue un factor de riesgo independiente de recurrencia trombótica incluyendo todo el ratio de positividad, pero no analizó según la intensidad de la ratio AL. Otros estudios no han identificado el AL como factor de recurrencias trombóticas(94,165,166,170,172,180), pero tampoco estratificaron según la intensidad de la ratio de AL. Si el llamado “positivo débil” de AL (ratios inferiores a 1.6) tiene poder predictivo o no para recurrencias trombóticas es una cuestión sin resolver. Nuestro estudio observó que el AL pierde el poder predictivo de recurrencias trombóticas cuando se incluyen ratios menores a 1.6, lo que genera nuevos datos de interés en este sentido.

Por otra parte, la presencia de aCL IgM (>20 CU por CLIA) constituye un factor de riesgo independiente de recurrencia trombótica global, de tipo arterial, pero no de tipo venoso. Este dato no ha sido corroborado en estudios previos de la literatura científica que, sin embargo, han identificado el serotipo IgG de aCL a títulos moderados-altos

(>40-80 GLP por ELISA) como predictor de recurrencia trombotica global(138,172). El estudio de Hernandez-Molina y cols., con un número similar de pacientes al nuestro, halla resultados opuestos en relación a aCL IgM pues la asocia a un menor número de recurrencias tromboticas(179).

¿Cómo podríamos explicar esta disparidad? En nuestro estudio tanto los 14 pacientes con aCL IgM positivo (12 con AL, 9 con triple positividad, 2 con IgM aCL aislados) como los 12 pacientes con aCL IgG positivo (11 con triple positividad) tuvieron un perfil de alto riesgo. Por tanto, no la podemos explicar por diferencias en el perfil de aFL de los pacientes con aCL IgM *versus* IgG. Podríamos hipotetizar con la idea de que el serotipo IgM no es un espectador pasivo y cuando se asocia a otros aFL podría conferir un peor pronóstico relacionado con recurrencias de tipo arterial. Hasta nuestro conocimiento el serotipo IgM de aCL ni a $\beta$ 2GPI no ha sido específicamente analizado en este tipo de recurrencias tromboticas.

Creemos que el pequeño número de pacientes con aCL (IgG y/o IgM) es una importante limitación para establecer conclusiones más sólidas a este respecto. Además, la diferente técnica de medida utilizada para estos aFL en nuestro trabajo (CLIA *versus* ELISA) podría ser un obstáculo para comparar estos resultados aunque se han realizado estudios que confirmaron la buena correlación con las técnicas de ELISA(195) como los comentados en la introducción (apartado 1.5.2. “*Anticuerpos contra otros dominios de la  $\beta$ 2GPI*”).

Ningún otro aFL, incluyendo aPS/PT y aDI, ni su asociación han sido factor predictor independiente de recurrencia trombotica global, ni de tipo arterial ni venoso en el análisis multivariante que presentamos. Esto está en consonancia con algunos estudios publicados (94,165,166,170,180). Otros estudios como el de Hernández-Molina y cols.(179) mostró la asociación triple positivo (AL, aCL y a $\beta$ 2GPI) como factor de recurrencia trombotica global. El estudio de Abu-Zeinah y cols.(94) también halló una tendencia a la ocurrencia de nuevas trombosis en pacientes con presencia de AL y triple positividad (sin significación estadística). Además, un estudio reciente observó que la asociación aCL-a $\beta$ 2GPI y aPS-a $\beta$ 2GPI (sin poder especificar su serotipo en ninguno de los casos) predijo mayor número de recurrencias (la mayoría de tipo arterial) en pacientes con SAF e ictus previo (181). Ante esta controversia, creemos que hacen falta proyectos de investigación con un mayor número de pacientes, prospectivos, de larga duración y metodológicamente orientados a investigar esta cuestión, pues parece lógico

pensar que los aFL sí tengan influencia sobre las recurrencias trombóticas, diferenciando el tipo de las mismas.

No se han publicado trabajos que estudien el papel pronóstico de los anticuerpos aPS/PT en la recurrencia trombótica, si bien el anticuerpo aPS (no aPS/PT) sí confirió más riesgo de trombosis cuando se asociaba a a $\beta$ 2GPI(181) como hemos comentado. En nuestro estudio hemos detectado una tendencia a la significación en cuanto a la asociación de aPS/PT IgG con recurrencia global (OR 3.5; p=0.060) y significativa con recurrencia arterial (OR 8.0; p=0.001) (esto no se ha confirmado en el análisis de supervivencia tras 10 años de la primera trombosis). Es necesario subrayar que todos nuestros pacientes con IgG aPS/PT mostraron otros aFL positivos en asociación. Nos ha sorprendido que la presencia de aPS/PT (IgG y/o IgM) se asocie a menos recurrencias de tipo venoso en el análisis univariante de OR, que no podemos explicar ni confirmar en un análisis multivariante (no realizado), y tampoco aparece como factor significativo en el análisis de supervivencia.

Por otra parte, el aDI IgG se ha postulado como un factor de riesgo de recurrencia trombótica que podría ser equivalente a la presencia de triple positividad pues existe un alto porcentaje de concordancia(182). Esta concordancia la hemos confirmado, aunque no se ha mostrado como un factor de riesgo de recurrencia probablemente por baja potencia de nuestro estudio para este análisis (sólo 16 pacientes fueron triple positivo).

### **3. Variables relacionadas con las escalas GAPSS y aGAPSS.**

Si las escalas GAPSS y aGAPSS tienen utilidad para predecir recurrencias trombóticas es una cuestión poco estudiada. En la tabla D1 se resumen los estudios publicados al respecto en el momento de la escritura de esta tesis.

**Tabla D1. Estudios sobre la utilidad de las escalas GAPSS y aGAPSS para la estratificación del riesgo de recurrencias tromboticas**

|                              | Población       | n   | Estudio (seguimiento)    | Escala       | Resultado                      |
|------------------------------|-----------------|-----|--------------------------|--------------|--------------------------------|
| <i>Sciascia. 2015</i> (130)  | SAFp            | 39  | Transversal (10.2 años)* | GAPSS/aGAPSS | Asociadas a RV y RA            |
| <i>Zuo 2015</i> (132)        | SAFp y asociado | 98  | Transversal (?)          | aGAPSS       | La puntuación no difiere en RG |
| <i>Radin 2018.</i> (173)     | SAFp (ictus)    | 36  | Prospectivo (12 meses)   | aGAPSS       | Mayor puntuación en RA         |
| <i>Radin 2019.</i> (183)     | SAFp y asociado | 379 | Transversal (?)          | aGAPSS       | Asociada a RA, no RV           |
| <i>Nascimento 2020</i> (182) | SAFp y asociado | 44  | Prospectivo (39 meses)   | GAPSS        | Mayor puntuación en RG         |
| <i>Uludag 2021</i> (191)     | SAFp y asociado | 98  | Transversal (9.8 años)*  | aGAPSS       | Mayor puntuación en RG         |
| <i>Presente estudio</i>      | SAFp            | 84  | Ambisprectivo (10 años)  | GAPSS/aGAPSS | Predicen RA, no RV             |

RG: recurrencia global. RV: recurrencia venosa. RA recurrencia arterial. \*Tiempo medio desde el debut del SAF.

En comparación con los trabajos publicados, cabe destacar que esta tesis presenta el mayor número de pacientes con SAFp y trombosis previa (venosa o arterial) y el seguimiento longitudinal más prolongado. A continuación discutimos tres cuestiones:

1. ¿Una mayor puntuación de las escalas GAPSS y aGAPSS se asocia a recurrencias tromboticas?

En nuestra población hemos hallado una mayor puntuación de las escalas GAPSS y aGAPSS en pacientes con recurrencias trombotica arterial [(GAPSS  $12.0 \pm 6.5$  versus  $7.0 \pm 5.3$ ,  $p=0.003$ ; aGAPSS  $10.2 \pm 5.6$  versus  $6.1 \pm 4.7$ ,  $p=0.004$ )], hecho que también observaron los estudios de Sciascia y cols. (en GAPSS y aGAPSS) (130) y Radin y cols. (en aGAPSS) (173,183). Estos resultados son plausibles dado que estas escalas contienen como items FRCV como la HTA y la dislipemia, además del riesgo que confieren los aFL.

Sin embargo, existe controversia sobre si una mayor puntuación de estas escalas confiere mayor riesgo de recurrencia trombotica global y/o de tipo venoso. Este hecho sí fue observado en primer lugar por el estudio de Sciascia y cols. en 2015 (130), por Nas-

cimiento y cols. en 2020 (182) y en 2021 por Uludag y cols.(191). El estudio de Radin (2019)(183) observó una mayor puntuación en los pacientes con trombosis recurrente global, pero no en los de tipo venoso. El estudio de Zuo y cols.(132) (en aGAPSS) es el único que no detectó diferencias en la trombosis recurrente global, pero no analizó según el tipo de recurrencia. Nuestro estudio tampoco halló una mayor puntuación de estas escalas en los pacientes con recurrencia trombotica global o de tipo venoso.

Esta disparidad en los resultados podría tener algunas razones. Los estudios que fueron capaces de discriminar la recurrencia de tipo venoso y/o global con las escalas GAPSS y aGAPSS tuvieron una puntuaciones medias más elevadas en comparación con el resto (incluyendo nuestros resultados). De hecho, en el estudio de Sciascia y cols. se observó una puntuación media superior a las nuestras en ambas escalas (GAPSS de  $11.5 \pm 4.6$  y aGAPSS de  $10.7 \pm 5.7$  *versus* GAPSS  $7.8 \pm 5.8$  y aGAPSS  $6.8 \pm 5.0$ , respectivamente) (130). Además, la puntuación en el estudio de Sciascia fue similar en pacientes con trombosis recurrente global [GAPSS  $13.7 \pm 3.1$  *versus*  $9.4 \pm 3.9$  ( $p=0.02$ ); aGAPSS  $12.1 \pm 2.8$  *versus*  $7.8 \pm 3.1$  ( $p=0.01$ )], en pacientes con trombosis recurrente de tipo venoso [GAPSS  $13.6 \pm 2.1$  *versus*  $8.9 \pm 3.6$  ( $p=0.01$ ); aGAPSS  $11.9 \pm 3.9$  *versus*  $8.5 \pm 4.6$  ( $p=0.04$ )] y de tipo arterial [GAPSS  $13.9 \pm 3.6$  *versus*  $11.0 \pm 4.3$  ( $p=0.01$ ); aGAPSS  $12.3 \pm 5.1$  *versus*  $9.8 \pm 4.8$  ( $p=0.03$ )].

En nuestros pacientes existe una baja prevalencia de aFL (y probablemente de sus asociaciones) respecto a otros estudios(130,183,190,191). Observamos que en el grupo con recurrencia arterial de nuestra población la puntuación fue mucho más alta respecto al grupo con recurrencia venosa (GAPSS  $12.0 \pm 6.5$  *versus*  $6.3 \pm 5.2$ ; aGAPSS  $10.2 \pm 5.6$  *versus*  $5.7 \pm 4.7$ ). Esta diferencia es debida a un acúmulo de FRCV (HTA y dislipemia) y/o aFL en los pacientes con recurrencias tromboticas arteriales que no ocurrió en los de recurrencias de tipo venoso. La menor puntuación de las escalas en este subgrupo puede ser el motivo de que éstas no hallan mostrado capacidad de predicción de recurrencia venosa ni de trombosis global de forma colateral.

## 2. ¿Podemos establecer un punto de corte con la mayor capacidad de predicción de recurrencias tromboticas?

El estudio de Sciascia y cols.(130) observó que una puntuación mínima de 5 en la escala GAPSS ya se asociaba a la presencia de trombosis recurrentes (OR 1.78, IC 95% 1.34-2.33). Cuando esta puntuación fue mayor o igual a 11 puntos presentó el ma-

yor poder de predicción de recurrencias globales, con una sensibilidad de 94.1% y una especificidad de 78.0%. Otros puntos de corte con capacidad predictiva los exponemos en la tabla D2 con sus diferentes grado de sensibilidad y especificidad

**Tabla D2. Capacidad predictiva de los puntos de corte de GAPSS para recurrencias trombóticas globales en el estudio de Sciascia y cols.(130) con 39 pacientes con SAFp**

|          | S(%) | E(%) | OR    | IC 95%      |
|----------|------|------|-------|-------------|
| GAPSS≥5  | 100  | 8.3  | 1.78  | 1.34-2.33   |
| GAPSS≥7  | 100  | 29.2 | 1.85  | 1.37-2.49   |
| GAPSS≥8  | 100  | 16.7 | 2.00  | 1.42-2.79   |
| GAPSS≥9  | 100  | 33.3 | 7.01  | 1.78-63.21  |
| GAPSS≥10 | 100  | 54.2 | 8.5   | 2.00-75.81  |
| GAPSS≥11 | 94.1 | 78.0 | 18.27 | 3.74-114.05 |
| GAPSS≥12 | 88.2 | 78.0 | 20.64 | 3.92-185.92 |
| GAPSS≥15 | 35.3 | 83.3 | 21.64 | 3.89-189.56 |

**En nuestro estudio un punto de corte de GAPSS mayor o igual a 9 fue un factor de riesgo independiente de recurrencia trombótica arterial con una HR de 5.0.** Este punto de corte de GAPSS mostró una sensibilidad del 64.3% (*versus* 100% en el estudio de Sciascia) y una especificidad del 74.3% (*versus* 33%), lo que supone una sensibilidad subóptima para el grave problema que supone una recurrencia trombótica arterial. En nuestro estudio se ha observado que la escala aGAPSS podría tener la misma utilidad que la GAPSS pues el rendimiento pronóstico fue similar con el punto de corte de 8 puntos.

Es necesario la realización de más estudios prospectivos con calidad metodológica y posteriormente meta-análisis que puedan definir un punto de corte óptimo y generalizable de estas escalas que permitan estratificar el riesgo de recurrencia trombótica.

Como hemos señalado a lo largo de la discusión, **nuestro estudio adolece de varias limitaciones que pueden mermar la validez de los resultados.** En primer lugar, el tamaño de la muestra puede ser insuficiente para detectar otros factores de recurrencia

trombótica plausibles (ya comentados), en especial los que han sido poco representados en nuestra población como la diabetes mellitus, los aFL de fase sólida (aCL, a $\beta$ 2GPI, aPS/PT y aDI), el estado de triple positividad y la ausencia de desencadenante de trombosis venosa, y las diferentes combinaciones de tratamiento antitrombótico indefinido, entre otros. En segundo lugar, no hemos analizado algunas variables como el estado de trombofilia heredable, el engrosamiento valvular mitral y aórtico, parámetros inflamatorios como la VSG, la PCR o los monocitos en el hemograma, el tiempo en rango terapéutico de INR o el INR en el momento de la recurrencia trombótica.

Otro factor limitante comentado previamente es que la técnica de medida de los aFL en nuestro estudio. Los de fase sólida (aCL, a $\beta$ 2GPI, aPS/PT y aDI) se han medido por un método por CLIA (quimioluminiscencia). Esto es una limitación a la hora de comparar los títulos de los aFL con los métodos de ELISA. No obstante, tampoco son comparables los títulos de aFL entre los diferentes laboratorios por la heterogeneidad demostrada entre sus resultados. Sin embargo, pensamos que es valioso conocer la capacidad de predicción de los aFL realizados por la técnica CLIA pues son cada vez más los laboratorios que la utilizan en la práctica clínica. Del mismo modo, la disponibilidad y el uso de algunas técnicas para las pruebas de AL no es homogéneo (por ejemplo, KCT). La interpretación de los valores de corte de AL sugeridos puede deberse a tratarse con precaución, especialmente cuando se testa AL en pacientes que reciben fármacos anticoagulantes. A este respecto cabe destacar que la escala GAPSS no se desarrolló en pacientes anticoagulados.

Una limitación mayor de nuestro estudio es la recogida de datos de la fase retrospectiva de nuestro seguimiento. Los datos relativos a los FRCV y aFL se obtuvieron, por un lado, con entrevista clínica y revisando la historia clínica electrónica en el momento de la primera trombosis y, por otro lado, con los resultados del análisis de sangre realizado al inicio de la fase prospectiva (en 2014). Las variables relativas a los factores biológicos extraídos en este análisis de sangre pueden ser similares o aproximados, pero no coincidentes, con los valores de cada paciente en los primeros 6 meses tras la primera trombosis. De hecho contamos con un sesgo de selección de la muestra respecto a la presencia elevada de AL y disminuida de aCL y a $\beta$ 2GPI, pues no se solicitó en un elevado porcentaje de pacientes como hemos comentado. Esto, además, supone un sesgo de generalización propio de la fase retrospectiva de este estudio sobre algunas variables biológicas como los aFL, los valores de dislipemia y el IMC, que afecta también a la

---

puntuación de las escalas GAPSS y aGAPSS. La situación óptima habría sido recoger todos los datos al inicio y anualmente en cada uno de los pacientes, propio de los estudios prospectivos, lo que puede conseguirse a través de la colaboración multicéntrica para obtener un número adecuado de pacientes.

---

**Terminamos esta discusión realizando algunas consideraciones globales.** Creemos que en nuestra cohorte se ha observado una alta tasa anual de recurrencia trombótica (similar a las publicadas previamente) que se mantiene de forma homogénea a lo largo del seguimiento prolongado, lo que hace oportuno que los estudios relativos a esta enfermedad se realicen con la mayor población posible y con un seguimiento de al menos 5-10 años para obtener un número de recurrencias suficiente que permita analizar sus factores de riesgo.

**La elevada tasa de recurrencia se observa en nuestro estudio por tres motivos generales.** En primer lugar, por la ausencia de tratamiento indefinido con AVK (aproximadamente el 45% de nuestros pacientes). Este hecho se ha relacionado en nuestro estudio con el retraso diagnóstico del SAF lo que, probablemente, supuso la suspensión del tratamiento con AVK en caso de una primera trombosis venosa, y la no indicación en caso de una primera trombosis arterial. Esta ausencia de ACO (AVK) indefinida ha sido el mayor factor de riesgo para la recurrencia trombótica global y para la recurrencia de tipo venoso (casi el 90% de los pacientes con recurrencia trombótica venosa no tomaban tratamiento ACO). Pensamos que es necesario elevar la sospecha clínica de SAF ante un paciente menor de 65 años con trombosis venosa y/o arterial no totalmente explicada por otros factores. La consiguiente solicitud de los anticuerpos aFL disponibles (al menos AL, aCL IgG/IgM y a $\beta$ 2GPI IgG/IgM) e investigación de la presencia de otras manifestaciones clínicas asociadas hará posible un diagnóstico precoz que es fundamental para la indicación de un tratamiento antitrombótico indefinido adecuado.

En segundo lugar, entre los factores de riesgo cardiovascular y hábitos de vida modificables, el tabaquismo se ha observado como un factor de recurrencia venosa que, curiosamente, en el análisis multivariante desplazó al sobrepeso. Así mismo, la hipertrigliceridemia se ha observado como el único FRCV predictor de recurrencia trombótica arterial. Creemos que la significación estadística de estos dos factores de riesgo, uno asociado a recurrencia venosa y otra a arterial, representan numéricamente el estereotipo

de paciente fumador y/o con síndrome metabólico (sobrepeso-obesidad-sedentarismo, perímetro abdominal elevado, HDL colesterol disminuido, triglicéridos elevados, (pre) diabético y/o (pre)hipertenso). La prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular modificables en nuestra población es sorprendentemente muy elevada, preocupante, a más: inadmisible. En nuestros pacientes, con una media de edad joven, no se ha conseguido un adecuado control de la dislipemia, el tabaquismo, el sedentarismo y el sobrepeso-obesidad. Este hecho apunta al poco refuerzo e inversión realizados desde el punto de vista médico-farmacológico, nutricional y psicoconductual en nuestros pacientes respecto a adherencia al tratamiento y a hábitos saludables. Es necesario realizar los esfuerzos necesarios para el control de los FRCV ante el elevado riesgo de recurrencia que supone la condición del SAF. Además, es necesario estudiar el papel de los adipocitos del tejido graso blanco como productores de adipoquinas (como la leptina y resistina) que generan inflamación crónica de bajo grado(196,197), lo que podría ser un elemento patogénico en el desarrollo de recurrencias tromboticas (teoría del “*second hit*”). En este caso la hipertrigliceridemia podría no tener un papel patogénico, y sólo ser un marcador analítico del proceso generado por adipoquinas.

En tercer lugar, la presencia de algunos aFL ha influido de diferente forma en la recurrencia venosa o arterial (los de más peso específico en cada una de ellas se han visto representados como factores de riesgo de recurrencia global). Respecto al riesgo de recurrencia venosa la presencia de AL con ratio mayor a 1.6, coadyuvado con la ya mencionada ausencia de tratamiento indefinido con ACO, ha sido el único aFL capaz de predecir un evento. En este contexto la presencia de AL “positivo débil” debería ser objeto de futuros estudios de investigación. Respecto a la recurrencia de tipo arterial la presencia de aCL IgM ha sido, de forma sorprendente, el mayor factor de riesgo, si bien se encontró asociado a otros aFL en el 85% de los casos. Es necesario estudiar si aCL IgM posee actividad protrombótica en estos casos o es un espectador pasivo asociado a otros aFL patogénicos.

En un intento de simplificar y facilitar información de valor se crearon las escalas GAPSS y aGAPSS como herramienta de predicción de eventos clínicos relacionados con los aFL incluyendo, además de éstos, la HTA y la dislipemia. En nuestro estudio hemos observado que ambas tienen utilidad para la predicción de recurrencias tromboticas arteriales, pero no venosas. La presencia de algunos aFL de fase sólida y su asociación fueron factores de riesgo de recurrencia arterial en el análisis univariante en nuestra población.

Este acúmulo de aFL, junto a HTA y dislipemia, ha sumado puntuaciones mayores para los pacientes con recurrencia arterial respecto a los de recurrencia venosa, en los que el único aFL asociado fue el AL con ratio  $>1.6$  (en la mayoría el único aFL, tipo IIa).

Es necesario investigar si el tipo de recurrencia trombótica se asocia con un diferente perfil de aFL (por ejemplo, predominio de aFL de fase sólida asociados en la arterial *versus* AL aislado en tipo venosa). También nos preguntamos si la aparición de la recurrencia trombótica venosa requiere mayor asociación de aFL y/o asociación de otros factores no medidos por las escalas GAPSS y aGAPSS.

Por último, no podemos olvidar que en la práctica clínica muchos pacientes con trombosis venosas anticoagulados se realizan el test AL sin retirar el tratamiento. En este contexto, podría existir un sobrediagnóstico (falsos positivos) con aparición de AL aislado (falsos positivos) y por ende bajas puntuaciones en dichas escalas. Por ello, es muy importante atenerse a un buen procedimiento para el diagnóstico de laboratorio.

En conjunto, las escalas GAPSS y aGAPSS tienen el potencial de impulsar la estandarización y la comunicación del riesgo entre los diferentes grupos de investigación y médicos que tratan el SAF. En la práctica clínica, las escalas de riesgo tienen como objetivo apoyar la toma de decisiones clínicas y terapéuticas para evitar un evento clínico futuro. Es decir, la puntuación de GAPSS y aGAPSS es una ayuda pero no un reemplazo de la estratificación del riesgo razonada por el médico. Es importante que los clínicos no pierdan de vista al individuo.

Hasta ahora, las guías terapéuticas (incluyendo las últimas publicadas)(124) basan la profilaxis secundaria en el tipo del primer evento. Tras una primera trombosis venosa el tratamiento con AVK (INR 2-3) evitaría la mayor parte de las recurrencias trombóticas venosas, tratamiento que no se debe suspender máxime ante persistencia de los aFL y/o otros factores favorecedores (AL con ratio $>1.6$  y tabaquismo activo en nuestro estudio).

Cabe destacar que según estas guías, un paciente con 55 años y una primera trombosis venosa que sufriera HTA, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y estado de triple positividad (aGAPSS 17 puntos) debe realizar tratamiento en monoterapia con AVK o AAP. El tratamiento antitrombótico en monoterapia podría no ser suficiente para evitar recurrencias trombóticas arteriales en pacientes con elevadas puntuaciones de las escalas GAPSS y aGAPSS y/o con hipertrigliceridemia (en probable relación con el síndrome metabólico), como apuntan nuestros datos.

En esta situación, pensamos que el elevado riesgo de sufrir un futuro evento arterial (especificidad del 85% para aGAPSS $\geq$ 13 puntos en nuestro estudio), sus potenciales secuelas y el bajo riesgo de sangrado en adultos jóvenes o de mediana edad podría justificar el uso combinado de fármacos antitrombóticos (AVK y AAP). Además, en estos pacientes es necesario controlar los FRCV, la inflamación crónica de bajo grado relacionada con adipoquinas y, por supuesto, la carga patogénica de los aFL. En este sentido, podrían asociarse antihipertensivos y estatinas para un control más estricto de la HTA y la dislipemia, e inmunomoduladores como la vitamina D, la hidroxicloroquina, terapias de depleción de linfocito B, inhibidores del complemento o de la vía mTOR, entre otros (si bien falta evidencia científica sólida al respecto).

Así mismo, creemos necesario implicar al paciente y a otros profesionales (nutricionistas, psicólogos y/o prescriptores de ejercicio físico) para mejorar sus hábitos de vida respecto al abandono del tabaquismo y el síndrome metabólico, si estuvieran presentes.

La estratificación del riesgo de recurrencia trombótica de tipo venosa y de tipo arterial de forma diferenciada podría ayudar a diseñar esquemas de tratamiento basados en los factores de riesgo y su etiopatogenia, siendo el tipo de trombosis de inicio un factor importante a tener en cuenta, pero no el único.

Por ello, en el futuro precisamos de estudios prospectivos, multicéntricos, que puedan identificar y/o confirmar con solidez cuáles son los factores de riesgo de recurrencia trombótica de tipo venoso y de tipo arterial de forma diferenciada en pacientes con SAF. A partir de estos factores, nuevas escalas de riesgo, tanto para la recurrencia venosa como para la arterial, podrán ser útiles en la adecuación de un tratamiento dirigido a factores etiopatogénicos con una mayor eficacia y seguridad para el paciente que les ofrezcan mayor calidad de vida.

---

## VI. CONCLUSIONES

---

*“En la vida real no hay finales tristes ni finales felices.*

*Sólo existen los nuevos comienzos”*

*Anónimo.*



## VI. CONCLUSIONES

### Conclusión 1

El análisis de supervivencia multivariante a 10 años de seguimiento en una cohorte de pacientes con SAF primario “del mundo real” demuestra que existen factores clínicos y biológicos implicados en el riesgo de recurrencias tromboticas no incluidos en las escalas de riesgo actuales, y que esos factores son diferentes para las recurrencias de tipo venoso o arterial.

### Conclusión 2

La ausencia de tratamiento anticoagulante de mantenimiento con fármacos anti-vitamina K de forma indefinida y el tabaquismo persistente son factores de riesgo independiente para la recurrencia trombotica de tipo venoso, mientras que la hipertrigliceridemia y la edad mayor de 50 años en la primera trombosis lo son para la recurrencia trombotica de tipo arterial.

### Conclusión 3

La ratio normalizada de anticoagulante lúpico mayor o igual a 1.6 predice de forma independiente la recurrencia trombotica de tipo venoso, y la presencia de aCL IgM detectada mediante un método de quimioluminiscencia es el mayor predictor independiente de recurrencia trombotica de tipo arterial en este estudio.

Ningún otro anticuerpo antifosfolípido, incluyendo anticardiolipina IgG e IgM, antibeta2-glicoproteína I IgG e IgM, el anti-dominio 1 de la beta2-glicoproteína I IgG y los anti-fosfatidilserina/protrombina IgG e IgM, ni ningún perfil de asociación de los mismos han resultado predictores independientes de recurrencia trombotica de tipo venoso y/o arterial.

### Conclusión 4

Una mayor puntuación de la escala GAPSS y también de su versión ajustada (aGAPSS) se asocian a la presencia de recurrencia trombotica de tipo arterial, pero

no de tipo venoso. Los puntos de corte GAPSS igual o mayor a 9 puntos y aGAPSS mayor o igual mayor a 8 son factores predictores independientes de recurrencia de tipo arterial.

---

## VII. BIBLIOGRAFÍA

---

*“Comprender que hay otros puntos de vista es el principio de la sabiduría.”*

**Thomas Campbell. Poeta escocés.**



## VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Miyakis S, Lockshin MDM, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306.
2. Galli M, Barbui T, Comfurius P, Maassen C, Hemker HC, Zwaal RFA, et al. Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet.* 1990;335(8705):1544-7.
3. Galli M, Beretta G, Daldossi M, Bevers EM, Barbui T. Different anticoagulant and immunological properties of anti-prothrombin antibodies in patients with antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost.* 1997;77(3):486-91.
4. de Laat B, Derksen H.W.M R, Urbanus RT, de Groot PG. IgG antibodies that recognize epitope Gly40-Arg43 in domain I of beta 2-glycoprotein I cause LAC, and their presence correlates strongly with thrombosis. *Blood.* 2005;105(4):1540-5.
5. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette J-C, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 1999;42(7):1309-11.
6. Alarcon-Segovia D, Perez-Vazquez ME, Villa AR, Drenkard C, Cabiedes J. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1992;21(5):275-86.
7. Alarcón-Segovia D, Perez-Vazquez M E, Villa A R. Clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 1992;19(11):1778-81.
8. Noureldine MHA, Nour-Eldine W, Khamashta MA, Uthman I. Insights into the diagnosis and pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(5):860-6.
9. Asherson RA, Merry P, Acheson JF, Harris EN, Hughes GR. Antiphospholipid antibodies: a risk factor for occlusive ocular vascular disease in systemic lupus erythematosus and the «primary» antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1989;48(5):358-61.

10. Harris EN. Syndrome of the black swan. *Rheumatology*. 1987;26(5):324-6.
11. Belizna C, Stojanovich L, Cohen-Tervaert JW, Fassot C, Henrion D, Loufrani L, et al. Primary antiphospholipid syndrome and antiphospholipid syndrome associated to systemic lupus: Are they different entities? *Autoimmun Rev*. 2018;17(8):739-45.
12. Islam MA. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in cancer: Uninvited guests in troubled times. *Seminars in Cancer Biology Semin Cancer Biol*; 2019 p. 108-13.
13. Cruz-Tapias P, Blank M, Anaya JM, Shoenfeld Y. Infections and vaccines in the etiology of antiphospholipid syndrome. Vol. 24, *Current Opinion in Rheumatology*. *Curr Opin Rheumatol*; 2012. p. 389-93.
14. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derksen RH, Machin SJ, Barquinero J, et al. The «primary» antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)*. 1989;68(6):366-74.
15. Rodriguez-Garcia JL, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Sanna G, Ateka-Barrutia O, Khamashta MA. Clinical manifestations of antiphospholipid syndrome (APS) with and without antiphospholipid antibodies (the so-called 'seronegative APS'). *Ann Rheum Dis*. 2012;71(2):242-4.
16. Arnaud L, Mathian A, Devilliers H, Ruffatti A, Tektonidou M, Forastiero R, et al. Patient-level analysis of five international cohorts further confirms the efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *Autoimmun Rev*. 2015;14(3):192-200.
17. Sène D, Piette J-C, Cacoub P. Antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome and infections. *Autoimmun Rev*. 2008;7(4):272-7.
18. Dlott JS, Roubey RAS. Drug-induced lupus anticoagulants and antiphospholipid antibodies. *Current Rheumatology Reports Curr Rheumatol Rep*; 2012 p. 71-8.
19. Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz-Irastroza G, et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Prim*. 2018;4:17103.
20. Durcan L, Petri M. Epidemiology of the Antiphospholipid Syndrome. En: Cervera R, Espinosa G, Khamashta M, editores *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases*. volumen 12, 2ª edición, Elsevier Science 2016; p. 38-51.

21. Duarte-García A, Pham MM, Crowson CS, Amin S, Moder KG, Pruthi RK, et al. The Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome: A Population-Based Study. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1545-52.
22. Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, Moutsopoulos HM. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 2009;61(1):29-36.
23. Cervera R, Boffa M-C, Khamashta MA, Hughes GR V. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus.* 2009;18(10):889-93.
24. Andreoli L, Chighizola CBC, Banzato A, Pons-Estel GJ, Ramire de Jesus G, Erkan D. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(11):1869-73.
25. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46(4):1019-27.
26. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2017;151:S43-7.
27. Sciascia S, Sanna G, Khamashta MA, Cuadrado MJ, Erkan D, Andreoli L, et al. The estimated frequency of antiphospholipid antibodies in young adults with cerebrovascular events: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(11):2028-33.
28. Gris JC, Nobile B, Bouvier S. Neuropsychiatric presentations of antiphospholipid antibodies. *Thromb Res.* 2015;135(S1):S56-9.
29. Bucci T, Menichelli D, Pignatelli P, Triggiani M, Violi F, Pastori D. Relationship of Antiphospholipid Antibodies to Risk of Dementia: A Systematic Review. *J Alzheimer's Dis.* 2019;69(2):561-76.
30. Islam MA, Alam F, Cavestro C, Calcii C, Sasongko TH, Levy RA, et al. Antiphospholipid antibodies in epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2018; 17 (8); 755-67.

31. Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, Cabral AR, González EB, Erkan D, et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (I): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus*. 2011;20(2):174-81.
32. Willis R, Cohen H, Giles I, Knight JS, Krilis SA, Rahman A, et al. Mechanisms of Antiphospholipid Antibody-Mediated Thrombosis. En: Erkan D, Lockshin MD. *Antiphospholipid Syndrome*. 1ª edición.: Springer International Publishing; 2017. p. 77-116.
33. de Groot PG, Urbanus RT. Antiphospholipid Syndrome--Not a Noninflammatory Disease. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41(6):607-14.
34. Erkan D, Lockshin MD. What is antiphospholipid syndrome? *Current rheumatology reports*. *Curr Rheumatol Rep*; 2004; 6(6). p. 451-7.
35. Giannakopoulos B, Krilis S a. The Pathogenesis of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(11):1033-44.
36. Bevers EM, Galli M, Barbui T, Comfurius P, Zwaal RFA. Lupus anticoagulant IgG's (LA) are not directed to phospholipids only, but to a complex of lipid-bound human prothrombin. *Thromb Haemost*. 1991;66(6):629-32.
37. McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA. Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta 2-glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(11):4120-4.
38. Simmelink MJA, Horbach DA, Derksen RHW, Meijers JCM, Bevers EM, Willems GM, et al. Complexes of anti-prothrombin antibodies and prothrombin cause lupus anticoagulant activity by competing with the binding of clotting factors for catalytic phospholipid surfaces. *Br J Haematol*. 2001;113(3):621-9.
39. Bertolaccini ML, Amengual O, Andreoli L, Atsumi T, Chighizola CB, Forastiero R, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force. Report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends. *Autoimmun Rev*. 2014;13(9):917-30.

40. Jayakody Arachchillage D, Greaves M. The chequered history of the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol.* 2014;165(5):609-17.
41. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, De Groot PG; Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. 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.
42. Moore GW. Recent guidelines and recommendations for laboratory detection of lupus anticoagulants. *Semin Thromb Hemost.* 2014;40(2):163-71.
43. Wang D, Lv W, Zhang S, Zhang J. Advances in the Research on Anticardiolipin Antibody. *J Immunol Res.* 2019;2019:8380214.
44. Restrepo J, Alarcón-segovia IMD, Font J, Gharavi AE, Asherson RA. The history of antiphospholipid syndrome. *Rev Colomb Reumatol.* 2008;15:150-67.
45. Abdel-Wahab N, Tayar JH, Fa'ak F, Sharma G, Lopez-Olivo MA, Yousif A, et al. Systematic review of observational studies reporting antiphospholipid antibodies in patients with solid tumors. *Blood Adv.* 2020;4(8):1746-55.
46. de Groot PG, Meijers JCM.  $\beta$ 2-Glycoprotein I: evolution, structure and function. *J Thromb Haemost.* 2011;9(7):1275-84.
47. Agar C, de Groot PG, Morgelin M, Monk SDDC, van Os G, Levels JHM, et al. B2-Glycoprotein I : a novel component of innate immunity. *Blood.* 2011;117(25):6939-47.
48. Ninivaggi M, Kelchtermans H, Lindhout T, De Laat B. Conformation of beta2glycoprotein I and its effect on coagulation. *Thromb Res.* 2012;130:S33-6.
49. Haupt H, Schwick HG, Störiko K. Über einen erblichen beta-2-Glykoprotein I-Mangel [On a hereditary beta-2-glycoprotein I deficiency]. *Humangenetik.* 1968;5(4):291-3.
50. de Groot PG, de Laat B, Rand J, Vlachoyiannopoulos PG, El-Assaad F, Krilis SA, et al. Natural Proteins Involved in Antiphospholipid Syndrome. *En: Erkan*

- D, Lockshin MD. Antiphospholipid Syndrome. 1ª edición.: Springer International Publishing; 2017p. 15-27.
51. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(6):330-9.
  52. Meroni PL, Chighizola CB, Rovelli F, Gerosa M. Antiphospholipid syndrome in 2014: more clinical manifestations, novel pathogenic players and emerging biomarkers. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(2):209.
  53. López-Pedreira C, Buendía P, José Cuadrado M, Siendones E, Angeles Aguirre M, Barbarroja N, et al. Antiphospholipid antibodies from patients with the antiphospholipid syndrome induce monocyte tissue factor expression through the simultaneous activation of NF- $\kappa$ B/Rel proteins via the p38 mitogen-activated protein kinase pathway, and of the MEK-1/ERK pathway. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):301-11.
  54. Vega-Ostertag ME, Ferrara DE, Romay-Penabad Z, Liu X, Taylor WR, Colden-Stanfield M, Pierangeli SS. Role of p38 mitogen-activated protein kinase in antiphospholipid antibody-mediated thrombosis and endothelial cell activation. *J Thromb Haemost.* 2007 Sep;5(9):1828-34.
  55. Wu M, Barnard J, Kundu S, McCrae KR. A novel pathway of cellular activation mediated by antiphospholipid antibody-induced extracellular vesicles. *J Thromb Haemost.* 2015;13(10):1928-40.
  56. Lakos G, Favaloro EJ, Harris EN, Meroni PL, Tincani A, Wong RC, Pierangeli SS. International consensus guidelines on anticardiolipin and anti- $\beta$ 2-glycoprotein I testing: report from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Arthritis Rheum.* 2012 Jan;64(1):1-10.
  57. Devreese KM, Pierangeli SS, de Laat B, Tripodi A, Atsumi T, Ortel TL; Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Phospholipid/Dependent Antibodies. Testing for antiphospholipid antibodies with solid phase assays: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014 May;12(5):792-5.
  58. De Laat B, Pengo V, Pabinger I, Musial J, Voskuyl AEA, Bultink IEM, et al. The association between circulating antibodies against domain I of beta2-glycoprotein

- I and thrombosis: An international multicenter study. *J Thromb Haemost.* 2009;7(11):1767-73.
59. Serrano M, Martinez-Flores JA, Norman GL, Naranjo L, Morales JM, Serrano A. The IgA Isotype of Anti- $\beta$ 2 Glycoprotein I Antibodies Recognizes Epitopes in Domains 3, 4, and 5 That Are Located in a Lateral Zone of the Molecule (L-Shaped). *Front Immunol.* 2019;10:1031.
60. Andreoli L, Nalli C, Motta M, Norman GL, Shums Z, Encabo S, et al. Anti- $\beta$ 2-glycoprotein I IgG antibodies from 1-year-old healthy children born to mothers with systemic autoimmune diseases preferentially target domain 4/5: might it be the reason for their «innocent» profile? *Ann Rheum Dis.* 2011;70(2):380-3.
61. Andreoli L, Chighizola CB, Nalli C, Gerosa M, Borghi MO, Pregolato F, et al. Clinical characterization of antiphospholipid syndrome by detection of IgG antibodies against  $\beta$ 2 -glycoprotein i domain 1 and domain 4/5: ratio of anti-domain 1 to anti-domain 4/5 as a useful new biomarker for antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2015;67(8):2196-204.
62. Pelkmans L, Kelchtermans H, de Groot PG, Zuily S, Regnault V, Wahl D, Pengo V, de Laat B. Variability in exposure of epitope G40-R43 of domain i in commercial anti-beta2-glycoprotein I IgG ELISAs. *PLoS One.* 2013 Aug 12;8(8):e71402.
63. Devreese KMJ. How to Interpret Antiphospholipid Laboratory Tests. *Curr Rheumatol Rep.* 2020;22(8):38.
64. de Laat B, Derksen RH, van Lummel M, Pennings MT, de Groot PG. Pathogenic anti-beta2-glycoprotein I antibodies recognize domain I of beta2-glycoprotein I only after a conformational change. *Blood.* 2006;107(5):1916-24.
65. Misasi R, Capozzi A, Longo A, Recalchi S, Lococo E, Alessandri C, Conti F, Valesini G, Sorice M. “New” antigenic targets and methodological approaches for refining laboratory diagnosis of antiphospholipid syndrome. *J Immunol Res.* 2015;2015:858542.
66. Devreese KMJ. Standardization of antiphospholipid antibody assays. Where do we stand? *Lupus.* 2012. p. 718-21.

67. Forastiero R, Papalardo E, Watkins M, Nguyen H, Quirbach C, Jaskal K, et al. Evaluation of different immunoassays for the detection of antiphospholipid antibodies: Report of a wet workshop during the 13th international congress on antiphospholipid antibodies. *Clin Chim Acta*. 2014;428:99-105.
68. Devreese K, Hoylaerts MF. Laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome: A plethora of obstacles to overcome. *European Journal of Haematology* jul, 2009 p. 1-16.
69. Devreese KM, Poncet A, Lindhoff-Last E, Musial J, de Moerloose P, Fontana P. A multicenter study to assess the reproducibility of antiphospholipid antibody results produced by an automated system. *J Thromb Haemost*. 2017;15(1):91-5.
70. De Moerloose P, Reber G, Musial J, Arnout J. Analytical and clinical performance of a new, automated assay panel for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2010;8(7):1540-6.
71. Zhang S, Wu Z, Li P, Bai Y, Zhang F, Li Y. Evaluation of the Clinical Performance of a Novel Chemiluminescent Immunoassay for Detection of Anticardiolipin and Anti-Beta2-Glycoprotein 1 Antibodies in the Diagnosis of Antiphospholipid Syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Nov;94(46):e2059.
72. Sciascia S, Bertolaccini ML. Antibodies to phosphatidylserine/prothrombin complex and the antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2014 Oct;23(12):1309-12.
73. Núñez-Álvarez CA, Hernández-Molina G, Bermúdez-Bermejo P, Zamora-Legoff V, Hernández-Ramírez DF, Olivares-Martínez E, et al. Prevalence and associations of anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies with clinical phenotypes in patients with primary antiphospholipid syndrome: aPS/PT antibodies in primary antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2019;174(December 2018):141-7.
74. Amengual O, Forastiero R, Sugiura-Ogasawara M, Otomo K, Oku K, Favas C, et al. Evaluation of phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody testing for the diagnosis of antiphospholipid syndrome: Results of an international multicentre study. *Lupus*. 2017;26(3):266-76.
75. Liu T, Gu J, Wan L, Hu Q, Teng J, Liu H, et al. «Non-criteria» antiphospholipid antibodies add value to antiphospholipid syndrome diagnoses in a large Chinese cohort. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):33.

76. Tebo AE, Jaskowski TD, Phansalkar AR, Litwin CM, Branch DW, Hill HR. Diagnostic performance of phospholipid-specific assays for the evaluation of antiphospholipid syndrome. *Am J Clin Pathol*. 2008;129(6):870-5.
77. Singh NK, Yadav DP, Gupta A, Singh U, Godara M. Role of anti-annexin A5 in pathogenesis of hypercoagulable state in patients with antiphospholipid syndrome. *Int J Rheum Dis*. 2013;16(3):325-30.
78. de Laat B, Derksen RHW, Mackie IJ, Roest M, Schoormans S, Woodhams BJ, et al. Annexin A5 polymorphism (-1C-->T) and the presence of anti-annexin A5 antibodies in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(11):1468-72.
79. Wahezi DM, Ilowite NT, Wu XX, Pelkmans L, Laat B, Schanberg LE, et al. Annexin A5 anticoagulant activity in children with systemic lupus erythematosus and the association with antibodies to domain i of  $\beta$ 2-glycoprotein i. *Lupus*. 2013;22(7):702-11.
80. Wolgast LR, Arslan AA, Wu XX, Beyda JN, Pengo V, Rand JH. Reduction of annexin A5 anticoagulant ratio identifies antiphospholipid antibody-positive patients with adverse clinical outcomes. *J Thromb Haemost*. 2017;15(7):1412-21.
81. Sciascia S, Cecchi I, Radin M, Rubini E, Suárez A, Roccatello D, Rodríguez-Carrio J. IgG Anti-high-Density Lipoproteins Antibodies Discriminate Between Arterial and Venous Events in Thrombotic Antiphospholipid Syndrome Patients. *Front Med (Lausanne)*. 2019 Sep 26;6:211.
82. Ambrosino P, Lupoli R, Di Minno A, Iervolino S, Peluso R, Di Minno MND. Markers of cardiovascular risk in patients with antiphospholipid syndrome: A meta-analysis of literature studies. *Ann Med*. 2014;46(8):693-702.
83. Girón-González JA, García del Río E, Rodríguez C, Rodríguez-Martorell J, Serrano A. Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals. *J Rheumatol*. 2004;31(8):1560-7.
84. Erkan D, Yazici Y, Peterson MG, Sammaritano L, Lockshin MD. A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology*. 2002;41(8):924-9.

85. De Souza AWS, Silva NP, De Carvalho JF, D'Almeida V, Noguti MAE, Sato EI. Impact of hypertension and hyperhomocysteinemia on arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2007;16(10):782-7.
86. Matyja-Bednarczyk A, Swadźba J, Iwaniec T, Sanak M, Dziejzina S, Ćmiel A, et al. Risk factors for arterial thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2014;133(2):173-6.
87. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. GAPSS: The global anti-phospholipid syndrome score. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2013;52(8):1397-403.
88. Fernandez Mosteirín N, Saez Comet L, Salvador Osuna C, Calvo Villas JM, Velilla Marco J. Independent validation of the adjusted GAPSS: Role of thrombotic risk assessment in the real-life setting. *Lupus*. 2017;26(12):1328-32.
89. Freire De Carvalho J, Pasoto SG, Appenzeller S. The Relevance of Smoking to Stroke. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012.
90. Ferrannini G, Svenungsson E, Kjellström B, Elvin K, Grosso G, Näsman P, et al. Antiphospholipid antibodies in patients with dysglycaemia: A neglected cardiovascular risk factor? *Diabetes Vasc Dis Res*. 2020;17(3):147916412092212.
91. Da Silva FF, Levy RA, de Carvalho JF. Cardiovascular risk factors in the antiphospholipid syndrome. *J Immunol Res*. 2014;2014:621270.
92. Navarro-Carpentieri D, del Carmen Castillo-Hernandez M, Majluf-Cruz K, Espejo-Godínez G, Carmona-Olvera P, Moreno-Hernandez M, et al. Impact of Classical Risk Factors for Arterial or Venous Thrombosis in Patients With Antiphospholipid Syndrome. *Clin Appl Thromb*. 2018;24(5):834-40.
93. Danowski A, de Azevedo MNL, Papi JADS, Petri M, de Souza Papi JA, Petri M. Determinants of risk for venous and arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome and in antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2009;36(6):1195-9.
94. Abu-Zeinah G, Oromendia C, DeSancho MT. Thrombotic risk factors in patients with antiphospholipid syndrome: a single center experience. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;48(2):233-9.

95. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: A systematic review of the literature. *Blood*. 2003;101(5):1827-32.
96. De Groot PG, Lutters B, Derksen RHW, Lisman T, Meijers JCM, Rosendaal FR. Lupus anticoagulants and the risk of a first episode of deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2005;3(9):1993-7.
97. Saidi S, Mahjoub T, Almawi WY. Lupus anticoagulants and anti-phospholipid antibodies as risk factors for a first episode of ischemic stroke. *J Thromb Haemost*. 2009;7(7):1075-80.
98. Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, Rosendaal FR, de Groot PG, Algra A. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *Lancet Neurol*. 2009;8(11):998-1005.
99. Reynaud Q, Lega J-CC, Mismetti P, Chapelle C, Wahl D, Cathébras P, 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. *Autoimmun Rev*. 2014;13(6):595-608.
100. Shoenfeld Y, Twig G, Katz U, Sherer Y. Autoantibody explosion in antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun*. 2008 Feb-Mar;30(1-2):74-83.
101. Nash MJ, Camilleri RS, Kunka S, Mackie IJ, Machin SJ, Cohen H. The anticardiolipin assay is required for sensitive screening for antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost*. 2004 Jul;2(7):1077-81.
102. Vaarala O. Antiphospholipid antibodies and myocardial infarction. *Lupus*. 1998;7 Suppl 2:S132-4.
103. Gavier B, Vazquez F, Gandara E. Antiphospholipid antibodies and lower extremity peripheral arterial disease – a systematic review and meta-analysis. *Vasa*. 2016;45(4):325-30.
104. Chayoua W, Kelchtermans H, Gris JC, Moore GW, Musiał J, Wahl D, et al. The (non-)sense of detecting anti-cardiolipin and anti-β2glycoprotein I IgM antibodies in the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2020;18(1):169-79.

105. Kelchtermans H, Pelkmans L, de Laat B, Devreese KM. IgG/IgM antiphospholipid antibodies present in the classification criteria for the antiphospholipid syndrome: a critical review of their association with thrombosis. *J Thromb Haemost.* agosto de 2016;14(8):1530-48.
106. Damoiseaux J, Peeters L, Hupperts R, Boreas A, Ten Cate H, Tervaert JWC. Prevalence of Anticardiolipin Antibodies in Patient Cohorts with Distinct Clinical Manifestations of the Antiphospholipid Syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1173(1):146-51.
107. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Anti- $\beta$ 2-glycoprotein I, antiprothrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2003;102(8):2717-23.
108. de Laat HB, Derksen RH, Urbanus RT, Roest M, de Groot PG. beta2-glycoprotein I-dependent lupus anticoagulant highly correlates with thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2004 Dec 1;104(12):3598-602.
109. Murthy V, Willis R, Romay-Penabad Z, Ruiz-Limón P, Martínez-Martínez LA, Jatwani S, et al. Value of isolated IgA anti- $\beta$ 2-glycoprotein i positivity in the diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2013;65(12):3186-93.
110. Litvinova E, Darnige L, Kirilovsky A, Burnel Y, de Luna G, Dragon-Durey M-AA. Prevalence and Significance of Non-conventional Antiphospholipid Antibodies in Patients With Clinical APS Criteria. *Front Immunol.* 2018;9:2971.
111. Ioannou Y, Pericleous C, Giles I, Latchman D, Isenberg D. Binding of antiphospholipid antibodies to discontinuous epitopes on domain I of human beta(2)-glycoprotein I: mutation studies including residues R39 to R43. *Arthritis Rheum.* 2007;56.
112. Iverson GM, Reddel S, Victoria EJ, Cockerill KA, Wang YX, Marti-Renom MA, Sali A, Marquis DM, Krilis SA, Linnik MD. Use of single point mutations in domain I of beta 2-glycoprotein I to determine fine antigenic specificity of antiphospholipid autoantibodies. *J Immunol.* 2002;169(12):7097-103. .
113. Pericleous C, Ruiz-Limón P, Romay-Penabad Z, Marín AC, Garza-García A, Murfitt L, Driscoll PC, Latchman DS, Isenberg DA, Giles I, Ioannou Y, Rahman A, Pierangeli SS. Proof-of-concept study demonstrating the pathogenicity of affinity-

- purified IgG antibodies directed to domain I of  $\beta$ 2-glycoprotein I in a mouse model of anti-phospholipid antibody-induced thrombosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(4):722-7.
114. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. Anti-prothrombin (aPT) and anti-phosphatidylserine/prothrombin (aPS/PT) antibodies and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome a systematic review. *Thromb Haemost*. 2013;111(2):354-64.
115. Zuily S, de Laat B, Mohamed S, Kelchtermans H, Shums Z, Albesa R, Norman GL, Lamboux-Matthieu C, Rat AC, Ninet J, Magy-Bertrand N, Pasquali JL, Lambert M, Lorcerie B, Kaminsky P, Guillemin F, Regnault V, Wahl D; TAC(I)T investigators. Validity of the global anti-phospholipid syndrome score to predict thrombosis: a prospective multicentre cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(11):2071-5.
116. Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M, Bertero MT, Sciascia S, Salvatore S, et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers: a prospective multicentre follow-up study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):1083-6.
117. Mustonen P, Lehtonen K V, Javela K, Puurunen M. Persistent antiphospholipid antibody (aPL) in asymptomatic carriers as a risk factor for future thrombotic events: A nationwide prospective study. *Lupus*. 2014;23(14):1468-76.
118. Kato M, Hisada R, Atsumi T. Clinical profiles and risk assessment in patients with antiphospholipid antibodies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019 Jan;15(1):73-81.
119. Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, Cucchini U, Noventa F, Iliceto S. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost*. 2005;93(6):1147-52.
120. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Testa S, Fierro T, Marongiu F, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood*. 2011;118(17):4714-8.
121. Yelnik CM, Porter TF, Branch DW, Laskin CA, Merrill JT, Guerra MM, et al. Brief Report: Changes in Antiphospholipid Antibody Titers During Pregnancy: Effects on Pregnancy Outcomes. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(8):1964-9.

122. Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M, Nuzzo M, Rampudda M, Bertero MT, et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers. A multicentre, retrospective follow-up study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(3):397-9.
123. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. Longo DL, editor. *N Engl J Med.* 2018;378(21):2010-21.
124. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(10):1296-304.
125. Otomo K, Atsumi T, Amengual O, Fujieda Y, Kato M, Oku K, et al. Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis Rheum.* 2012;64(2):504-12.
126. Sciascia S, Bertolaccini ML, Roccatello D, Khamashta MA. Independent validation of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jan;72(1):142-3.
127. Chen J, Sun S, Yan Q, Bao C, Fu Q. Elevated partial antiphospholipid score is a strong risk factor for thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus: a validation study. *Clin Rheumatol.* 2016;35(2):333-40.
128. Sciascia S, Cuadrado MJ, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, et al. Thrombotic risk assessment in systemic lupus erythematosus: Validation of the global antiphospholipid syndrome score in a prospective cohort. *Arthritis Care Res.* 2014;66(12):1915-20.
129. K Oku, O Amengual, T Bohgaki, T Horita SY and TA. An independent validation of the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score in a Japanese cohort of patients with autoimmune diseases. *Lupus.* 2015;24:774-5.
130. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. The global anti-phospholipid syndrome score in primary APS. *Rheumatol (United Kingdom).* 2015;54(1):134-8.
131. Garcia L, Velloso MS, Martire M V., Savy F, Arizpe F, Garcia N, et al. Validation of the adjusted global antiphospholipid syndrome score in systemic lupus erythematosus patients in Argentina. *Lupus.* 2020;29(14):1866-72.

132. Zuo Y, Li C, Karp DR, Li Z. Clinical and epidemiological correlates of the adjusted global anti-phospholipid syndrome score in a large cohort of Chinese APS patients. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(di):no pagination.
133. Radin M, Schreiber K, Costanzo P, Cecchi I, Roccatello D, Baldovino S, et al. The adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score (aGAPSS) for risk stratification in young APS patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2017;240(2017):72-7.
134. Sciascia S, Radin M, Sanna G, Cecchi I, Roccatello D, Bertolaccini ML. Clinical utility of the global anti-phospholipid syndrome score for risk stratification: A pooled analysis. *Rheumatol (United Kingdom).* 2018;57(4):661-5.
135. Di Minno MND, Scalera A, Tufano A, Ambrosino P, Bettiol A, Silvestri E, et al. The association of adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score (aGAPSS) with cardiovascular disease in subjects with antiphospholipid antibodies. *Atherosclerosis.* 2018;278:60-5.
136. Crowther MA, Ginsberg JJS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med.* 2003;349(12):1133-8.
137. Finazzi G, Brancaccio V, Schinco P, Wisloff F, Musial J, Baudo F, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost.* 2005;3(5):848-53.
138. Ames PRJ, Ciampa A, Margaglione M, Scenna G, Iannaccone L, Brancaccio V. Bleeding and re-thrombosis in primary antiphospholipid syndrome on oral anticoagulation: An 8-year longitudinal comparison with mitral valve replacement and inherited thrombophilia. *Thromb Haemost.* 2005;93(4):694-9.
139. Goldhaber SZ, Eriksson H, Kakkar A, Schellong S, Feuring M, Fraessdorf M, et al. Efficacy of dabigatran versus warfarin in patients with acute venous thromboembolism in the presence of thrombophilia: Findings from RE-COVER®, RE-COVER™ II, and RE-MEDY™. *Vasc Med.* 2016;21(6):506-14.

140. Cohen H, Hunt BJ, Efthymiou M, Arachchilage DRJ, Mackie IJ, Clawson S, et al. Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol.* 2016;3(9):e426-36.
141. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018;132(13):1365-71.
142. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, Donovan D, Moffat K et al, Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, Donovan D, Moffatt K, et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood.* 1995;86(10):3685–3691.
143. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. *Am J Med.* 1998;104(4):332-8.
144. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2016;149(2):315-52.
145. Cohen H, Cuadrado MJ, Erkan D, Duarte-Garcia A, Isenberg DA, Knight JS, et al. 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Treatment Trends. *Lupus.* 2020;29(12):1571-93.
146. Fujieda Y, Amengual O. New insights into the pathogenic mechanisms and treatment of arterial thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Eur J Rheumatol.* 2021;8(2):93-9.
147. Fujieda Y, Atsumi T, Amengual O, Odani T, Otomo K, Kato M, et al. Predominant prevalence of arterial thrombosis in Japanese patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2012;21(14):1506-14.
148. Tektonidou MG, Ioannidis JPAA, Boki KA, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Prognostic factors and clustering of serious clinical outcomes in antiphospholipid syndrome. *QJM.* 2000;93(8):523-30.

149. Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashta MA. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 2007 Dec 15;57(8):1487-95.
150. Jackson WG, C. O, O. U, D. E. Recurrent thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies and arterial thrombosis treated with antiplatelets and/or anticoagulant therapy. *Blood Adv.* 2017;1(25):2320-4.
151. Verro P, Levine SR, Tietjen GE. Cerebrovascular ischemic events with high positive anticardiolipin antibodies. *Stroke.* 1998;29(11):2245-53.
152. Okuma H, Kitagawa Y, Yasuda T, Tokuoka K, Takagi S. Comparison between single antiplatelet therapy and combination of anti-platelet and anticoagulation therapy for secondary prevention in ischemic stroke patients with antiphospholipid syndrome. *Int J Med Sci.* 2010;7(1):15-8.
153. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, Thompson JLP, Sacco RL, Sciacca RR, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA.* 2004;291(5):576-84.
154. Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med.* 1992;117(4):303-8.
155. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GRV. The Management of Thrombosis in the Antiphospholipid-Antibody Syndrome. *N Engl J Med.* 1995;332(15):993-7.
156. Krnic-Barrie S. A Retrospective Review of 61 Patients With Antiphospholipid Syndrome. *Arch Intern Med.* 1997;157(18):2101.
157. Ohnishi N, Fujieda Y, Hisada R, Nakamura H, Kato M, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Yasuda S, Atsumi T. Efficacy of dual antiplatelet therapy for preventing recurrence of arterial thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(6):969-974.
158. Schmidt-Tanguy A, Voswinkel J, Henrion D, Subra JF, Loufrani L, Rohmer V, et al. Antithrombotic effects of hydroxychloroquine in primary antiphospholipid syndrome patients. *J Thromb Haemost.* 2013;11(10):1927-9.

159. Petri M. Hydroxychloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis. *Lupus*. 1996 Jun;5 Suppl 1:S16-22.
160. López-Pedreira C, Ruiz-Limón P, Aguirre MÁ, Barbarroja N, Pérez-Sánchez C, Buendía P, et al. Global effects of fluvastatin on the prothrombotic status of patients with antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(4):675-82.
161. Erkan D, Willis R, Murthy VL, Basra G, Vega J, Ruiz-Limón P, et al. A prospective open-label pilot study of fluvastatin on proinflammatory and prothrombotic biomarkers in antiphospholipid antibody positive patients. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1176-80.
162. Watanabe T, Oku K, Amengual O, Hisada R, Ohmura K, Nakagawa I, et al. Effects of statins on thrombosis development in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies. *Lupus*. 2018;27(2):225-34.
163. Grika EP, Ziakas PD, Zintzaras E, Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG. Morbidity, mortality, and organ damage in patients with antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*. 2012 Mar;39(3):516-23.
164. Dall'Ara F, Reggia R, Taraborelli M, Andreoli L, Taglietti M, Frassi M, et al. Patients with longstanding primary antiphospholipid syndrome: retrospective analysis of organ damage and mortality. *Lupus*. 2014;23(12):1255-8.
165. Taraborelli M, Reggia R, Dall'Ara F, Fredi M, Andreoli L, Gerosa M, et al. Longterm Outcome of Patients with Primary Antiphospholipid Syndrome: A Retrospective Multicenter Study. *J Rheumatol*. 2017;44(8):1165-72.
166. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Cervera R, Shoenfeld Y, De Ramón E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: A multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1011-8.
167. Bazzan M, Vaccarino A, Stella S, Bertero MT, Carignola R, Montaruli B, et al. Thrombotic recurrences and bleeding events in APS vascular patients: A review from the literature and a comparison with the APS piedmont cohort. *Autoimmun Rev*. 2013;12(8):826-31.

168. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gresele P, Barcellona D, Erba N, Testa S, Marongiu F, Bison E, Denas G, Banzato A, Padayattil Jose S, Iliceto S. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2010 Feb;8(2):237-42.
169. Forastiero R, Martinuzzo M, Pombo G, Puente D, Rossi A, Celebrin L, et al. A prospective study of antibodies to beta2-glycoprotein I and prothrombin, and risk of thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005;3(6):1231-8.
170. Bazzan M, Vaccarino A, Stella S, Sciascia S, Montaruli B, Bertero MT, Carignola R, Roccatello D; Piedmont APS Consortium. Patients with antiphospholipid syndrome and thrombotic recurrences: A real world observation (the Piedmont cohort study). *Lupus.* 2016 Apr;25(5):479-85.
171. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hunt BJ, Escudero A, Cuadrado MJ, Hughes GR V. Bleeding and recurrent thrombosis in definite antiphospholipid syndrome: analysis of a series of 66 patients treated with oral anticoagulation to a target international normalized ratio of 3.5. *Arch Intern Med.* 2002;162(10):1164-9.
172. Turiel M, Sarzi-Puttini P, Peretti R, Rossi E, Atzeni F, Parsons W, et al. Thrombotic risk factors in primary antiphospholipid syndrome: A 5-Year prospective study. *Stroke.* 2005;36(7):1490-4.
173. Radin M, Schreiber K, Cecchi I, Roccatello D, Cuadrado MJ, Sciascia S. The risk of ischaemic stroke in primary antiphospholipid syndrome patients: a prospective study. *Eur J Neurol.* 2018;25(2):320-5.
174. Wittkowsky AK, Downing J, Blackburn J, Nutescu E. Warfarin-related outcomes in patients with antiphospholipid antibody syndrome managed in an anticoagulation clinic. *Thromb Haemost.* 2006;96(2):137-41.
175. Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, Shoenfeld Y, Szegedi G, Kiss E. Analysis of risk factors for the development of thrombotic complications in antiphospholipid antibody positive lupus patients. *Lupus.* 2007;16(1):39-45.
176. Medina G, Gutiérrez-Moreno AL, Vera-Lastra O, Saavedra MA, Jara LJ. Prevalence of metabolic syndrome in primary antiphospholipid syndrome patients. *Autoimmun Rev.* 2011;10(4):214-7.

177. Finazzi G, Brancaccio V, Moia M, Ciaverella N, Mazzucconi MG, Schinco PC, et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four-year prospective study from the Italian Registry. *Am J Med.* 1996;100(5):530-6.
178. Ames PRJ, Merashli M, Ster IC, D'Andrea G, Iannaccone L, Marottoli V, et al. Survival in primary antiphospholipid syndrome: A single-centre cohort study. *Thromb Haemost.* 2016;115(6):1200-8.
179. Hernández-Molina G, Espericueta-Arriola G, Cabral AR. The role of lupus anticoagulant and triple marker positivity as risk factors for rethrombosis in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(3):382-8.
180. Saraiva SDS, Custódio IF, Mazetto BDM, Collela MP, De Paula EV, Appenzeller S, et al. Recurrent thrombosis in antiphospholipid syndrome may be associated with cardiovascular risk factors and inflammatory response. *Thromb Res.* 2015;136(6):1174-8.
181. Amory CF, Levine SR, Brey RL, Gebregziabher M, Tuhim S, Tilley BC, et al. Antiphospholipid Antibodies and Recurrent Thrombotic Events: Persistence and Portfolio. *Cerebrovasc Dis.* 2015;40(5-6):293-300.
182. Nascimento, Radin, Gândara, Sciascia, de Andrade. Global antiphospholipid syndrome score and anti- $\beta$ 2-glycoprotein I domain I for thrombotic risk stratification in antiphospholipid syndrome: A four-year prospective study. *Lupus.* 2020;29(7):676-85.
183. Radin M, Sciascia S, Erkan D, Pengo V, Tektonidou MG, Ugarte A, 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;49(3):464-8.
184. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: Updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation.* 2007;116(116). p. 1081-93.
185. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(5):476-85.

186. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Executive summary - Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*; 2007; 28;2375-414.
187. Marrugat J, Vila J, Baena-Díez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. Validez relativa de la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años en una cohorte poblacional del estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(5):385-94.
188. Romero-Díaz J, García-Sosa I, Sánchez-Guerrero J. Thrombosis in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases of recent onset. *J Rheumatol*. 2009 Jan;36(1):68-75.
189. Calvo-Alén J, Toloza SMA, Fernández M, Bastian HM, Fessler BJ, Roseman JM, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): XXV. Smoking, older age, disease activity, lupus anticoagulant, and glucocorticoid dose as risk factors for the occurrence of venous thrombosis in lupus patients. *Arthritis Rheum*. 2005;52(7):2060-8.
190. Nascimento, Radin, Gândara, Sciascia, de Andrade, IS N, et al. Global antiphospholipid syndrome score and anti- $\beta$ 2-glycoprotein I domain I for thrombotic risk stratification in antiphospholipid syndrome: A four-year prospective study. *Lupus*. 2020;29(7):676-85.
191. Uludağ Ö, Bektaş M, Çene E, Sezer M, Şahinkaya Y, Gül A, et al. Validation of the adjusted global antiphospholipid syndrome score in a single centre cohort of APS patients from Turkey. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51(2):466-74.
192. Ganapati A, Goel R, Kabeerdoss J, Gowri M, Mathew J, Danda D. Study of clinical utility of antibodies to phosphatidylserine/prothrombin complex in Asian-Indian patients with suspected APS. *Clin Rheumatol*. 2019 Feb;38(2):545-553.
193. Pericleous C, Ferreira I, Borghi O, Pregnotato F, McDonnell T, Garza-Garcia A, Driscoll P, Pierangeli S, Isenberg D, Ioannou Y, Giles I, Meroni PL, Rahman A. Measuring IgA Anti- $\beta$ 2-Glycoprotein I and IgG/IgA Anti-Domain I Antibodies Adds Value to Current Serological Assays for the Antiphospholipid Syndrome. *PLoS One*. 2016 ;11(6):e0156407. .

194. Pengo V, Ruffatti A, Tonello M, Cuffaro S, Banzato A, Bison E, et al. Antiphospholipid syndrome: antibodies to Domain 1 of  $\beta$ 2-glycoprotein 1 correctly classify patients at risk. *J Thromb Haemost.* 2015;13(5):782-7.
195. Van Hoeske F, Persijn L, Decavele A-SS, Devreese K. Performance of two new, automated chemiluminescence assay panels for anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I antibodies in the laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Int J Lab Hematol.* 2012;34(6):630-40.
196. Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmun Rev.* 2014;13(9):981-1000.
197. Tsigalou C, Vallianou N, Dalamaga M. Autoantibody Production in Obesity: Is There Evidence for a Link Between Obesity and Autoimmunity? *Curr Obes Rep.* 2020;9(3):245-54.

---

# ANEXOS

---



## Anexo I. Aprobación del estudio por el Comité Ético del Hospital Universitario Morales Meseguer



### Informe Dictamen Protocolo Favorable EECC con Medicamento – Multicéntrico

C.P. 25D3-SAF-GEN/2014 - N.E. - - - C.I. EN-15/13

18 de diciembre de 2013

#### CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

Dra. María Dolores Nájera Pérez  
Presidenta del CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

#### CERTIFICA

**1º.** Que el CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer en su reunión del día 18/12/2013, acta ORDINARIA ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

**Título:** " ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO Y MOLECULAR DEL DÉFICIT DE VITAMINA D EN EL SINDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO: RELACIÓN CON EL PERFIL CLÍNICO DE LA ENFERMEDAD, EFECTO SOBRE LA EXPRESIÓN GÉNICA DE ANTITROMBINA III Y REGULACIÓNPOST-TRANSCRIPCIONAL MEDIADA POR MICRO-RNAs"

**Código Promotor:** 25D3-SAF-GEN/2014 **Nº EUDRACT:** - - **Código Interno:** EN-15/13

**Promotor:** Otros (académico)

**Monitor/CRO:** Otros (académico)

**Versión Protocolo Evaluada:** Noviembre 2013

**Versión Hoja Información al Paciente Evaluada:** GENERAL / Noviembre 2013

**Fecha Entrada:** 21/11/2013

- 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.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.
- 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.

- **Se recuerda que se debe enviar a este Comité la resolución del AEMPS una vez que se disponga de ella.**

**1º.** Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE.**

**2º.** Este CEIC acepta que dicho ensayo sea realizado en los siguientes CEIC/Centros por los Investigadores:

CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

Dra. M9 Teresa Herranz Marin  
(Medicina Interna) Hospital General Universitario J.M. Morales Meseguer  
Dr. Jesús Lozano Herrero  
(Medicina Interna) Hospital General Universitario J.M. Morales Meseguer

Murcia, 18 de diciembre de 2013



Dra. María Dolores Nájera Pérez  
Presidenta del CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer



**5. EN RELACIÓN CON LA TROMBOSIS:**

- LOCALIZACIÓN (datos acumulados en el momento de la inclusión)
  - Trombosis venosa profunda SI  NO  N° episodio
  - Tromboembolismo pulmonar SI  NO  N° episodio
  - Infarto agudo de miocardio /angina SI  NO  N° episodio
  - Ictus (trombosis) cerebral SI  NO  N° episodio
  - Enfermedad arterial periférica SI  NO  N° episodio
  - Otras localizaciones: ..... N° episodio
  
- CIRCUNSTANCIAS PREVIAS A LA TROMBOSIS
  - Encamamiento >3días SI  NO
  - Fractura/traumatismo SI  NO
  - Cirugía mayor <1mes SI  NO
  - Embarazo SI  NO
  - Viaje prolongado > 4 horas SI  NO
  - Anticonceptivos orales/trat° hormonal SI  NO
  - Cáncer SI  NO

Localización: .....

Trat° QT: SI  NO
  
- FECHA DE LA 1ª TROMBOSIS:.....
  
- EN CASO DE 2 O MÁS TROMBOSIS:
  - ¿estaba tomando antiagregantes (AAS o clopidogrel)? SI  NO
  - ¿estaba tomando sintrom o aldocumar? SI  NO

**6. TRATAMIENTO ACTUAL** (Se puede marcar más de uno. Anotar nombres comerciales en caso de duda)**A) Para la dislipemia** (se puede marcar más de uno)

- Estatinas SI  NO
- Fibratos SI  NO
- Ácido nicotínico SI  NO
- Ácidos omega 3 SI  NO

**B) Para la diabetes mellitus**

- Metformina SI  NO
- Antidiabéticos orales SI  NO
- Insulina SI  NO

**C) Para la hipertensión arterial.**

- IECAS SI  NO
- ARA II SI  NO
- Antagonistas del calcio SI  NO
- Betabloqueantes SI  NO
- Diuréticos SI  NO
- Otros (especificar): SI  NO

**D) Para osteoporosis/osteopenia**

- Vitamina D (dosis) SI  NO
- Ca (dosis) SI  NO
- Bifosfonato SI  NO
- Otros (especificar):.....

**E) Esteroides y/o inmunosupresores**

- Dacortin/Zamene/Urbason SI  NO
- Imurel SI  NO
- Metotrexato SI  NO
- Otros.....

**F) Antiagregantes/anticoagulantes**

- AAS SI  NO
- Clopidogrel SI  NO
- Sintrom SI  NO .....INR objetivo:
- Aldocumar SI  NO .....INR objetivo:
- Nuevos anticoagulantes SI  NO 
  - En caso positivo indicarlo.....

**OTROS DATOS DE INTERES O ENFERMEDADES ASOCIADAS:**

.....

## 2ª HOJA A RELLENAR CON RESULTADOS EC

**ANTECEDENTES Y CARACTERÍSTICAS DEL SAF/AL/AFLab**

- AL positivo SI  NO 
  - Año de diagnóstico:
- ACA positivo SI  NO 
  - Año de diagnóstico:
  - ACA IgM positivo <40 MPL  40-80 MPL  >80 MPL
  - ACA IgG positivo <40 GPL  40-80 GPL  >80 GPL
- Ac B2 GP1 positivo SI  NO
- Trombosis
  - Arteriales SI  NO
  - Venosas SI  NO
- Plaquetopenia SI  NO

**DATOS ANALÍTICOS:** (fecha: 1º: ... /... /2014; 2º: .../... /2014 )

| <b>HEMATOLOGÍA</b>                |   |
|-----------------------------------|---|
| Leucocitos (cel/mm <sup>3</sup> ) | Hemoglobina (mg/dl)   |
| Linfocitos (cel/mm <sup>3</sup> ) | Plaquetas (cel/mm <sup>3</sup> )  |
| <b>BIOQUÍMICA</b>                 |   |
| Calcio: /                         | Albúmina (g/dl) /   |
| Fosfato /                         | PTH /   |
| Creatinina (mg/dl) /              | Ferritina (ng/ml) /   |
| Colesterol total (mg/dl) /        | AST (U/L) /   |
| LDL colesterol (mg/dl) /          | ALT (U/L) /   |
| HDL colesterol (mg/dl) /          | GGT (U/L) /   |
| Triglicéridos (mg/dl) /           | HbA1c (%) /   |
| Homocisteína (µmol/L) /           | Ácido úrico (mg/dl) /   |
| 25 (OH) Vitamina D (ng/ml)        |   |
| - 1ª                              | <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Insuficiencia <input type="checkbox"/> Deficiencia |
| - 2ª                              | <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Insuficiencia <input type="checkbox"/> Deficiencia |
| <b>INFLAMACIÓN</b>                |   |
| VSG 1º h /                        | Dímero D /  |
| Fibrinógeno (mg/dl) /             | ANAs<br><input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Positivo. Título:                        |
| <b>COAGULACIÓN</b>                |   |
| Estudio de trombofilia            | <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Patológico<br>DX:                                  |