



FACULTAD DE MEDICINA

**GRADO EN MEDICINA**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**EVOLUCIÓN SEROLÓGICA EN  
MUJERES CON ANTICUERPOS  
ANTIFOSFOLÍPIDO POSITIVOS**

---

**EVOLUTION OF SEROLOGY IN  
WOMEN WITH POSITIVE  
ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES**

**Autor:** Germán Daroca Bengoa

**Director:** Víctor Manuel Martínez Taboada

Santander, Junio de 2015

## Índice

Resumen.....	3
Fundamento.....	4
Objetivos.....	6
Pacientes y métodos.....	7
Resultados.....	16
Discusión.....	22
Conclusiones.....	26
Agradecimientos.....	27
Tablas.....	28
Apéndices.....	38
Apéndice I – Criterios diagnósticos del síndrome antifosfolípido.....	38
Apéndice II – Ficha de recogida de datos.....	39
Bibliografía.....	45

## Resumen

En el presente trabajo se estudió de forma retrospectiva una cohorte de 90 mujeres con positividad confirmada de anticuerpos antifosfolípido (aPL), de acuerdo con los criterios diagnósticos de síndrome antifosfolípido (SAF). Las pacientes fueron clasificadas en 3 grupos: SAF primario (n=40), aPL positivos sin cumplir el criterio clínico de SAF (n=38) y lupus eritematoso sistémico (LES) con aPL positivos (n=12). Después de 119,4±33,0 meses de seguimiento, un 60,0% de las pacientes mostró negativización persistente de los aPL, mientras que en el 24,4% permanecieron persistentemente positivos, de acuerdo con unos criterios preestablecidos. En el análisis multivariante, el tabaquismo demostró ser un factor de riesgo independiente para la persistencia de positividad de los aPL (RR de 3,90, IC 95% 1,42 a 10,70;  $p=0,008$ ). La persistencia de los aPL durante el seguimiento se asoció con una mayor frecuencia eventos obstétricos durante el seguimiento ( $p=0,031$ ). El tratamiento resultó eficaz para prevenir eventos incluidos en los criterios de SAF, aunque la frecuencia de complicaciones obstétricas tardías fue mayor. En 5 pacientes que permanecieron asintomáticas y con aPL persistentemente negativos durante un tiempo prolongado se suspendió el tratamiento antiagregante, sin observarse posteriormente eventos clínicos relacionados con el SAF.

**Términos clave:** anticuerpos antifosfolípido, síndrome antifosfolípido, negativización persistente.

## Abstract

In the current paper a cohort of 90 women with confirmed positivity of antiphospholipid antibodies (aPL), according to diagnostic criteria for antiphospholipid syndrome (APS), was retrospectively studied. Patients were classified into 3 groups: primary APS (n=40), positive aPL without meeting the clinical criteria SAF (n=38) and systemic lupus erythematosus (SLE) with positive aPL (n=12). After 119.4±33.0 months follow-up, 60.0% of the patients showed persistent negativity of aPL, while in 24.4% of them aPL remained persistently positive, according to pre-established criteria. Multivariate analysis proved smoking as an independent risk factor for persistent aPL positivity (RR 3.90, 95% CI 1.42 to 10.70;  $p=0.008$ ). Persistence of aPL was associated with a greater likelihood of developing obstetric events during follow-up ( $p=0.031$ ). Treatment proved efficacy in preventing events included amongst APS criteria, although the frequency of obstetric complications increased. In 5 patients with persistently negative aPL who remained asymptomatic for a long time antiplatelet therapy was discontinued and no clinical events related to the SAF were subsequently observed.

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

## Fundamento

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune definida por la presencia de anticuerpos antifosfolípido (aPL) y eventos clínicos característicos<sup>1</sup>. La presencia de aPL es relativamente frecuente en la población general (en torno al 5%)<sup>2</sup>. El SAF es menos frecuente, ya que su diagnóstico requiere la presencia de aPL (a títulos medios o altos y en dos determinaciones consecutivas separadas al menos 12 semanas) y al menos un evento clínico asociado, que puede ser trombotico y/u obstétrico (criterios de Sídney, 2006)<sup>3</sup>. Los aPL incluidos en los criterios de Sídney son 3: anticardiolipina (aCL), anti- $\beta_2$ - glicoproteína 1 (aB2GP1) y anticoagulante lúpico (AL). Existen otros tipos de aPL (ej.: contra protrombina, anexina V, fosfatidilserina...), pero no forman parte de los criterios diagnósticos y su significación clínica es incierta en la actualidad.

Respecto a la relación entre serología y clínica en el SAF, los 3 tipos de aPL se relacionan e incluso parecen ser predictores de eventos tanto tromboticos como obstétricos<sup>1</sup>. Se han observado múltiples efectos de los aPL sobre la vía de la coagulación y el tono vascular; sin embargo, actualmente se desconocen los mecanismos exactos que intervienen en la patogenia del SAF. Para tratar de explicarla, se ha propuesto la existencia de dos pasos: primero aparecerían los aPL (en individuos susceptibles tras exposición a agentes infecciosos o en el contexto de enfermedades reumáticas) y, una vez presentes, se produciría un nuevo fenómeno o "*second hit*" (tabaco, inmovilización, gestación, puerperio, anticonceptivos orales estrogénicos, neoplasias, hipertensión arterial, hiperlipemia, activación del complemento, interacción de los aPL con proteínas reguladoras de la coagulación) que condicionaría el desarrollo del síndrome<sup>1</sup>. AL es el aPL que mayor riesgo trombotico confiere, siendo este riesgo máximo en aquellos pacientes que presentan triple positividad (aCL, aB2GP1 y AL)<sup>1</sup>; de igual manera, los títulos altos de aPL y la triple positividad se asocian a una mayor tasa de complicaciones obstétricas, incluso en pacientes correctamente tratadas<sup>4</sup>.

El tratamiento habitual en los pacientes con SAF es, en general, la anticoagulación (en aquellos pacientes que hayan presentado eventos tromboticos) o bien la antiagregación (en pacientes con morbilidad obstétrica asociada o no a anticoagulación, según las características del evento y del paciente). No obstante, aún no existe un claro consenso acerca del tiempo que se debe mantener este tratamiento. En los pacientes con clínica trombotica, lo habitual es mantener el tratamiento anticoagulante de manera indefinida, aun con el riesgo hemorrágico que ello supone<sup>1</sup>.

Según datos de múltiples estudios<sup>5-8</sup>, los aPL pueden fluctuar en su nivel y con frecuencia se negativizan, situación que se relaciona con una menor frecuencia con procesos clínicos patológicos (especialmente si dicha negativización es persistente)<sup>6</sup>. Por el contrario, los aPL persistentes y/o a títulos altos se han asociado con mayor frecuencia a eventos clínicos característicos del SAF<sup>5</sup>, que pueden satisfacer o no el criterio clínico para el diagnóstico (dado lo restrictivo de los criterios diagnósticos). También se ha descrito como perfil de bajo riesgo la positividad aCL de forma aislada, transitoria y/o a títulos bajos<sup>5</sup>.

Se ha descrito la negativización de los aPL incluso en pacientes diagnosticados de SAF<sup>6, 8</sup>. En estos casos, la suspensión del tratamiento antitrombótico y/o anticoagulante podría ser una opción presumiblemente segura, siempre en pacientes seleccionados y con aPL negativos o a títulos bajos de forma persistente.

Las fluctuaciones de los aPL en mujeres con SAF obstétrico no han sido estudiadas de forma sistemática, y tampoco su implicación en el pronóstico y tratamiento de nuevas gestaciones y profilaxis de eventos trombóticos a largo plazo.

## Objetivos

### 1. Objetivo primario.

El objetivo primario del presente estudio es describir la incidencia de negativización persistente a lo largo del tiempo de los anticuerpos antifosfolípido (aPL) en un grupo de mujeres con serología de aPL positiva confirmada. En el presente estudio se incluyeron tres grupos de pacientes:

- Grupo A: pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) primario.
- Grupo B: pacientes con aPL positivos (criterio de laboratorio) pero que no cumplen el criterio clínico de SAF.
- Grupo C: pacientes diagnosticadas de lupus eritematoso sistémico (LES) con aPL positivos.

### 2. Objetivos secundarios.

#### 2.1. Primer objetivo secundario.

Estudiar, dentro de cada uno de los tres grupos anteriores y de forma comparativa entre ellos, la correlación de las posibles fluctuaciones en los aPL con características de las pacientes y su asociación con eventos clínicos relacionados con el SAF.

#### 2.2. Segundo objetivo secundario.

Valorar el impacto de la retirada del tratamiento en aquellas pacientes en las que los aPL se negativicen de forma persistente.

## Pacientes y métodos

Se llevó a cabo un estudio de cohortes retrospectivo en el que se incluyeron mujeres atendidas en la Unidad de Patología Gravídica Autoinmune del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) de Santander (Cantabria, España) y posteriormente seguidas en el Servicio de Reumatología del mismo centro que habían cumplido en algún momento el criterio serológico para el diagnóstico de SAF (esto es, de acuerdo con los criterios de Sídney, aCL IgG y/o IgM medidos mediante enzoinmunoensayo [ELISA] a títulos medios o altos para el laboratorio donde se realiza el análisis, aB2GP1 IgG y/o IgM medidos mediante ELISA a títulos medios o altos para el laboratorio donde se realiza el análisis y/o actividad AL detectada según las guías internacionales, con confirmación mediante la misma prueba transcurridas al menos 12 semanas<sup>3</sup>; ver "Apéndice I").

Los datos fueron obtenidos de las historias clínicas de las pacientes incluidas en el estudio, las cuales fueron revisadas por el investigador principal de manera detallada y según un protocolo preestablecido.

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

### 1. Anticuerpos anticardiolipina y anti- $\beta_2$ - glicoproteína 1.

Los datos de los anticuerpos aCL y aB2GP1 se obtuvieron de la base de datos del Servicio de Inmunología del HUMV, en la que se recogen todas las determinaciones de aCL y aB2GP1 que se han realizado en los últimos 15 años (2000-2015). Dada la gran extensión del tiempo de inclusión de pacientes, se consideraron títulos altos, medios o bajos los informados como tales por el Servicio de Inmunología.

El laboratorio de Inmunología del HUMV cuantifica la presencia de los siguientes aPL e isotipos de aPL: aCL de clase IgG e IgM, aB2GP1 de clase IgG e IgM, por tratarse hasta el momento de los establecidos para el diagnóstico de SAF<sup>3</sup>. Estos anticuerpos se determinan por método de ELISA comercial (Aesku Diagnostics, Wendelsheim, Alemania) en fase sólida. En ambos se incubaba el suero de los pacientes diluido a 1/100 en placas de fondo plano cubiertas por cardiolipina bovina +  $\beta_2$ - glicoproteína 1 humana purificada, en el caso de los anticuerpos aCL, o cubiertas sólo con  $\beta_2$ - glicoproteína 1 humana purificada, en el caso de los anticuerpos aB2GP1. Posteriormente se detecta la presencia de aCL ó anti-B2GPI mediante incubación con un anticuerpo policlonal conjugado con peroxidasa frente a IgG ó IgM humanos. La reacción se revela mediante adición del sustrato de la peroxidasa (TMB, 3, 3', 5, 5'- tetrametilbenzidina).

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

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

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

Esta semicuantificación obedece a lo establecido en los consensos internacionales y ratificado en la revisión de criterios del SAF (Sídney, 2006)<sup>3</sup>.

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

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

## 2. Anticoagulante lúpico.

Los datos del AL se extrajeron de los informes analíticos del Servicio de Hematología del HUMV adjuntos a las historias clínicas.

El laboratorio de Hematología del HUMV realiza las pruebas de detección de actividad AL de acuerdo con las guías actualizadas del *Subcomitee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody (Scientific and Standardization Comitee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis)*<sup>9</sup>.

A partir de las historias clínicas y los datos de laboratorio, se completó una ficha de recogida de datos (ver "Apéndice II") para cada paciente.

De cara al estudio de la cohorte, se consideró tiempo 0 ( $T_0$ ) el momento en que cada paciente cumplió el criterio serológico para el diagnóstico de SAF, es decir, la segunda determinación de aPL con resultados positivos (siempre que ésta se hiciera al menos 12 semanas después de la primera, como marcan los criterios de Sídney).

El tiempo de seguimiento se calculó para cada paciente como el tiempo transcurrido entre  $T_0$  y la fecha en que se realizó la revisión de la historia clínica.

Las pacientes fueron clasificadas en tres grupos de estudio:

- Grupo A: pacientes diagnosticadas de SAF primario de acuerdo con los criterios diagnósticos de Sidney (2006)<sup>3</sup>.
- Grupo B: pacientes que no cumplían el criterio clínico de SAF (es decir, pacientes con aPL positivos pero asintomáticas o con clínica insuficiente para establecer el diagnóstico de SAF).
- Grupo C: pacientes diagnosticadas de LES de acuerdo con los criterios de clasificación de LES de la *American College of Rheumatology* (1997), además de haber cumplido en algún momento el criterio serológico para el diagnóstico de SAF (al igual que el resto de las pacientes incluidas en el estudio).

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

## 1. Objetivo primario.

Se revisaron las mediciones de aPL realizadas en cada paciente con posterioridad de T<sub>0</sub> a fin de observar si se producían fluctuaciones o negativizaciones de los mismos, y si estos cambios eran significativamente diferentes entre uno u otro grupo de estudio (objetivo primario del estudio).

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

De acuerdo con la evolución de la serología de aPL, se clasificó a cada paciente en tres grupos: aPL persistentemente negativos, aPL transitoriamente positivos y aPL persistentemente positivos.

### 1.1. Pacientes con aPL persistentemente negativos.

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

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

## 1.2. Pacientes con aPL transitoriamente positivos.

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

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

## 1.3. Pacientes con aPL transitoriamente positivos.

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

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

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

## 2. Objetivos secundarios.

### 2.1. Primer objetivo secundario.

Para el primer objetivo secundario del estudio, se recogieron para cada paciente una serie de variables que se detallan a continuación. Dichas variables se pueden catalogar en dos grupos: antecedentes personales (antes de  $T_0$ ) y eventos durante el seguimiento.

#### 2.1.1. Antecedentes personales.

- a. Edad al diagnóstico de seropositividad de aPL ( $T_0$ , momento de inclusión en el estudio).
- b. Antecedentes familiares de eventos trombóticos (con diagnóstico confirmado).

- c. Factores de riesgo cardiovascular (FRCV), cada uno como variable dicotómica, es decir, "presencia o ausencia".
  - I. Tabaquismo: hábito tabáquico en algún momento o nunca.
  - II. Diabetes mellitus: según los criterios diagnósticos de la *American Diabetes Association* (2015)<sup>10</sup>.
  - III. Hipertensión arterial (HTA): según los criterios del *Eighth Joint National Comitee* (2014)<sup>11</sup>, o toma de fármacos antihipertensivos.
  - IV. Dislipemia: colesterol total > 200 mg/d y/ó LDL-colesterol > 160 mg/dL y/ó triglicéridos > 150 mg/dL en sangre, o toma de fármacos hipolipemiantes.
- d. Toma de fármacos de forma regular (durante más de 1 mes) en algún momento con anterioridad a T<sub>0</sub>, cada uno como variable dicotómica (los fármacos seleccionados se eligieron por ser tratamientos habituales en el SAF y/o en el LES y que por tanto modifican la incidencia y la gravedad de las manifestaciones propias de estas patologías):
  - I. Anticoagulantes orales (ACO).
  - II. Antiagregantes plaquetarios.
  - III. Heparina.
  - IV. Glucocorticoides.
  - V. Antipalúdicos.
  - VI. Inmunosupresores (no especificado).
- e. Eventos trombóticos previos que cumplieran el criterio clínico para el diagnóstico de SAF<sup>3</sup>, es decir, uno o más episodios de trombosis venosa, arterial o de pequeño vaso en cualquier órgano o tejido, confirmado de forma inequívoca mediante pruebas de imagen o análisis histopatológico de una muestra tomada mediante biopsia (la trombosis venosa superficial no satisface el criterio).
- f. Eventos obstétricos previos, cumplieran o no el criterio clínico para el diagnóstico de SAF<sup>3</sup>, pero con diagnóstico confirmado (en caso de presencia, se especificó si se trataba de alguno de los eventos que forman parte del criterio obstétrico de SAF o de otro tipo de eventos).
  - I. Eventos obstétricos que forman parte de los criterios de Sídney (en caso de presencia, se especificó si se trataba de alguno de los 2 siguientes):
    - i. Eventos obstétricos adversos que cumplen los criterios de Sídney (en caso de los antecedentes personales, se consideró como "presencia" la existencia de cualquiera de los eventos siguientes):

- 3 ó más pérdidas gestacionales (PG) espontáneas antes de la semana 10 de gestación, tras haberse excluido anomalías cromosómicas de los progenitores y anomalías anatómicas u hormonales de la madre.
  - PG espontáneas después de la semana 10 de gestación con morfología normal en ecografía prenatal o en la exploración posnatal inmediata.
  - Parto pretérmino antes de la semana 34 de gestación por preeclampsia grave, eclampsia o insuficiencia placentaria.
- ii. 1 ó 2 PG antes de la semana 10 de gestación, tras haberse excluido anomalías cromosómicas de los progenitores y anomalías anatómicas u hormonales de la madre (para satisfacer el criterio clínico de diagnóstico de SAF son necesarios 3 ó más de estos eventos; este ítem forma parte de dicho criterio pero no lo cumple, por lo que se analiza de forma independiente).
- II. Eventos obstétricos que no forman parte de los criterios de Sídney (en el caso de los antecedentes personales, se consideró como "presencia" la existencia de cualquiera de los siguientes eventos):
- iii. Síndrome HELLP (*hemolytic anemia, elevated liver enzymes, low platelet count*).
  - iv. Preeclampsia leve o moderada.
  - v. Preeclampsia grave o eclampsia y parto posterior a la semana 34 de gestación.
  - vi. Desprendimiento de placenta previamente normoinserta (DPPNI) y parto posterior a la semana 34 de gestación.
  - vii. Parto pretérmino (previo a la semana 37 de gestación) por causas distintas de preeclampsia grave, eclampsia o insuficiencia placentaria.
  - viii. HTA gestacional.
  - ix. Diabetes gestacional.
  - x. Muerte neonatal precoz (en la primera semana de vida).
  - xi. Crecimiento intraútero restringido (CIR).
  - xii. Oligohidramnios.

### 2.2.1. Eventos durante el seguimiento.

- a. Número de nuevas gestaciones durante el seguimiento (independientemente de su resultado).
- b. Eventos tromboticos que cumplieran el criterio clínico para el diagnóstico de SAF durante el seguimiento: en caso de presencia, se especificó si fueron arteriales o venosos, y el número de cada tipo.
- c. Eventos obstétricos durante el seguimiento, cumplieran o no el criterio clínico para el diagnóstico de SAF (en caso de presencia, se especificó si se trataba de alguno de los eventos que forman parte del criterio obstétrico de SAF o de otro tipo de eventos).
  - I. Eventos obstétricos que forman parte de los criterios de Sídney (en caso de presencia, se especificó si se trataba de alguno de los dos siguientes):
    - i. Eventos obstétricos que cumplen los criterios de Sídney (en el caso del seguimiento, se especificó si se trataba de alguno de los 3 eventos referidos en el apartado "Antecedentes personales").
    - ii. 1 ó 2 PG antes de la semana 10 de gestación, con las mismas características referidas en el apartado "Antecedentes personales".
  - II. Eventos obstétricos que no forman parte de los criterios de Sídney (en el caso de los eventos durante el seguimiento, se especificó si se trataba de alguno de los eventos referidos en el apartado "Antecedentes personales").
- d. Otros eventos clínicos no obstétricos relacionados con el SAF que no forman parte de los criterios de Sídney (en caso de presencia, se especificó a cuál o cuáles de los siguientes grupos pertenecía, así como su número):
  - I. Neurológicos: déficit cognitivo o lesiones características de la sustancia blanca en RMN.
  - II. Hematológicos: microangiopatía trombotica (púrpura trombotica trombocitopénica o síndrome hemolítico-urémico), episodios de sangrado espontáneo en ausencia de tratamiento anticoagulante o trombopenia con recuento inferior a 100.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>.
  - III. Pulmonares: hemorragia alveolar en ausencia de tratamiento anticoagulante, hipertensión pulmonar, alveolitis fibrosante o síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA).
  - IV. Cardiovasculares: valvulopatía (engrosamiento valvular, endocarditis de Libman-Sacks, disfunción valvular) o angina estable.

- V. Cutáneos: livedo reticularis, livedo racemosa, gangrena digital, fenómeno de Raynaud, hemorragias en astilla, trombosis venosa superficial, úlceras postflebíticas, necrosis cutánea, púrpura, pseudovasculitis, anetoderma o vasculopatía livedoide (*atrophie blanche*).
  - VI. Renales: proteinuria asintomática, síndrome nefrótico, insuficiencia renal aguda (IRA) o insuficiencia renal crónica (IRC).
  - VII. Gastrointestinales: hemorragia digestiva (alta o baja) en ausencia de tratamiento anticoagulante, perforación esofágica, úlcus gástrico gigante, úlcus duodenal atípico, enfermedad veno-oclusiva hepática (EVOH), hipertensión portal o cirrosis hepática.
  - VIII. Oculares: amaurosis fugax.
  - IX. Suprarrenales: infarto hemorrágico bilateral.
  - X. Osteoarticulares: artritis u osteonecrosis.
- e. SAF catastrófico, definido como nuevos eventos trombóticos en 3 ó más órganos o tejidos en un período de tiempo igual o inferior a una semana, en presencia de aPL positivos o SAF, con confirmación de la presencia de microtrombos por biopsia de al menos un órgano o tejido y habiéndose excluido otras causas del cuadro.
- f. Exitus (en caso de presencia, se especificó la causa).
- g. Instauración de tratamiento específico para SAF y/o LES de forma continuada durante el seguimiento (cada uno como variable dicotómica):
- I. ACO.
  - II. Antiagregantes plaquetarios.
  - III. Heparina.
  - IV. Antipalúdicos.
  - V. Inmunoglobulina humana.
  - VI. Plasmaféresis.

Posteriormente se analizaron las posibles diferencias en las variables anteriores entre los tres grupos de estudio (A, B, C) y entre los tres grupos de evolución serológica de los aPL.

## 2.2. Segundo objetivo secundario.

Para valorar el impacto de la retirada del tratamiento en las pacientes en las que los aPL se negativizaron de forma persistente, primero se seleccionaron aquellas que estaban recibiendo tratamiento anticoagulante y/o antiagregante específico para prevenir las complicaciones del SAF. De este grupo, se analizaron aquellas pacientes a los que se había suspendido el tratamiento. Dicha intervención se había realizado en algunas de las pacientes que cumplían los siguientes 4 criterios:

- aPL negativos de forma persistente durante el seguimiento.
- Asintomáticos durante más de 12 meses.
- Ausencia de factores de FRCV añadidos.
- Ausencia de deseo o posibilidad de nuevas gestaciones.

En el presente estudio se analizó la incidencia de eventos clínicos relacionados con el SAF (incluidos aquellos que no forman parte de los criterios de Sídney) en estas pacientes.

A partir de las fichas de recogida de datos, se confeccionó una base de datos para realizar el análisis estadístico. Dicho análisis se llevó a cabo utilizando el paquete estadístico SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EEUU). En el análisis descriptivo se utilizaron frecuencias, porcentajes, medias, y, como medida de dispersión, la desviación típica o estándar. En cuanto al análisis inferencial, en el análisis univariante se aplicó el test de Chi cuadrado ( $\chi^2$ ) para comparar dos variables cualitativas, la prueba de *t* de Student si una de las variables comparadas era cualitativa dicotómica y la otra era cuantitativa y ANOVA en el caso de comparar una variable cualitativa no dicotómica con otra cuantitativa. Se consideró como estadísticamente significativo todo valor de  $p < 0,05$ . Se efectuó un análisis multivariante de regresión logística según los métodos "enter" y "hacia atrás condicional" y siguiendo el criterio de selección propuesto por Hosmer y Lemeshow, en el que se seleccionan las variables con un nivel de significación inferior a 0,250 para el análisis de regresión logística; además se consideró la relevancia clínica de las variables, independientemente de su significación estadística en este proceso de selección de variables.

## Resultados

Se revisaron las historias clínicas de un total de 174 pacientes, de los cuales 90 cumplían los criterios de inclusión y fueron objeto del estudio. La media de edad al diagnóstico de seropositividad de aPL era de  $31,9 \pm 5,2$  años (rango: 19-51). El periodo de tiempo en el que fueron incluidas las pacientes abarcó desde octubre de 1995 a diciembre de 2013.

Se siguió a las pacientes durante una media de  $119,4 \pm 33,0$  meses (rango: 14-232).

De las 90 pacientes incluidas, 40 (44,4%) pertenecían al grupo A (SAF primario), 38 (42,2%) al grupo B (serología de aPL positiva sin criterio clínico de SAF) y 12 (13,3%) al grupo C (LES con serología de aPL positiva).

### 1. Objetivo primario.

En cuanto a la evolución de la serología de los aPL, y según lo expuesto en el apartado "Pacientes y métodos", se clasificó posteriormente a las pacientes en 3 grupos: aPL persistentemente negativos, transitoriamente positivos y persistentemente positivos.

Se realizaron una media de  $6,2 \pm 3,6$  determinaciones de aPL por cada paciente incluido en el estudio (rango: 2-26).

En un total 54 pacientes (60,0%), los aPL se hicieron persistentemente negativos; del resto, en 14 (15,6%) los aPL mostraron positividad transitoria y en 22 (24,4%) se mantuvieron persistentemente positivos (Tabla 1).

En las pacientes en los que los aPL se negativizaron de forma persistente, el tiempo medio de negativización fue de  $52,6 \pm 35,6$  meses (rango: 3-126).

Posteriormente se procedió a comparar la evolución de la serología entre los tres grupos conformados al inicio del estudio (Tabla 1). Los aPL se negativizaron de forma persistente en 23 (57,5%) pacientes del grupo de SAF primario, 23 (60,5%) pacientes del grupo con serología aPL positiva y 8 (66,7%) pacientes del grupo de LES. Entre los que no se negativizaron de forma persistente, 7 (17,5%) pacientes del grupo de SAF primario, 6 (15,8%) del grupo con serología de aPL positiva y 1 (8,3%) del grupo de LES mostraron serología transitoriamente positiva de acuerdo con la definición propuesta, y en 10 (25,0%) pacientes del grupo de SAF primario, 9 (23,7%) del grupo con serología de aPL positiva y 3 (25,0%) del grupo de LES la serología fue positiva de manera persistente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos de estudio a este respecto ( $p = 0,957$ ).

## 2. Objetivos secundarios.

### 2.1. Primer objetivo secundario.

#### 2.1.1. Análisis por grupos de estudio.

Se comparó, en primer lugar, la frecuencia de cada variable independiente en total y en cada uno de los tres grupos definidos al inicio del estudio (SAF primario, serología de aPL positiva y LES), para evaluar la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre dichos grupos (Tablas 2 y 3).

##### a. Antecedentes personales por grupos de estudio.

Los datos aparecen detallados en la Tabla 2 y la Tabla 3.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad, antecedentes familiares de eventos trombóticos o FRCV.

El FRCV más frecuente entre las pacientes al inicio del estudio fue el tabaquismo: 28 (31,1%) pacientes eran fumadoras o lo habían sido en algún momento de su vida. El resto de FRCV mostraron una baja incidencia: 4 (4,4%) pacientes presentaban dislipemia; sólo una paciente era hipertensa y ninguna padecía diabetes mellitus.

En cuanto a los tratamientos farmacológicos previos al comienzo del estudio, el más frecuente fueron los antiagregantes (46 pacientes, 51,1%), seguidos de la heparina (17 pacientes, 18,9%), los antipalúdicos (16 pacientes, 17,8%) y los corticoides (10 pacientes, 11,1%); sólo 4 (4,4%) pacientes habían recibido ACO, todos ellos pertenecientes al grupo de SAF primario, y 7 pacientes (7,8%) habían requerido la administración de otros fármacos inmunosupresores. En el análisis estadístico se encontraron diferencias significativas entre grupos respecto a los siguientes fármacos: heparina, corticoides, antipalúdicos y otros inmunosupresores. El tratamiento con heparina resultó ser más frecuente en las pacientes con SAF primario (12 pacientes [30,0%],  $p = 0,033$ ), mientras que las pacientes diagnosticadas de LES habían seguido con mayor frecuencia tratamientos con corticoides (8 pacientes [66,7%],  $p < 0,001$ ), antipalúdicos (10 pacientes [83,3%],  $p < 0,001$ ) y/u otros inmunosupresores (5 pacientes [41,7%],  $p < 0,001$ ). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la toma de antiagregantes ni de ACO.

El 8,9% (8) de las pacientes habían sufrido eventos trombóticos antes del comienzo del estudio, todos ellos pertenecientes al grupo diagnosticado de SAF primario (20,0% de las pacientes de este grupo,  $p = 0,004$ ).

El antecedente de morbilidad obstétrica global estaba presente en 59 (65,6%) de las pacientes: 32 (80,0%) del grupo con SAF primario, 26 (68,4%) del grupo con serología de aPL positiva y una (8,3%) del grupo con LES. Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ).

De forma desglosada, los eventos obstétricos que formaban parte de los criterios de Sídney (aquí se incluyen también aquellos con menos de 3 PG tempranas, que no cumplirían el criterio de forma estricta) también fueron significativamente más frecuentes ( $p < 0,001$ ) en el grupo con SAF primario en el grupo de serología de aPL positiva, respecto al grupo de pacientes con LES. Todas las pacientes que habían presentado eventos que cumplían los criterios de Sídney pertenecían al grupo inicialmente diagnosticado de SAF primario; por tanto, ninguna de las pacientes del grupo con LES estaba diagnosticado de SAF secundario al comienzo del estudio. No hubo diferencias significativas entre grupos en cuanto a eventos que no formaban parte de los criterios de Sídney, que estaban presentes en 18 (20,0%) de las pacientes.

b. Eventos durante el seguimiento por grupos de estudio.

En la Tabla 4 se detalla la incidencia de eventos durante el seguimiento.

Se produjeron un total de 145 nuevas gestaciones en 84 (93,3%) de las pacientes (media:  $1,61 \pm 1,00$  gestaciones por paciente; rango: 1-5), mientras que 6 no tuvieron ningún nuevo embarazo.

Sólo 2 (2,2%) pacientes presentaron eventos trombóticos durante el seguimiento: una perteneciente al grupo de serología positiva y otra al grupo de LES (no se hallaron diferencias significativas entre grupos al respecto). La primera sufrió una neuropatía óptica isquémica anterior (NOIA), y la segunda una trombosis venosa profunda (TVP) femoral posoperatoria con catéter femoral in situ en ese momento. Ninguna de las dos cumplía el criterio clínico de SAF al inicio del estudio, por lo que se estableció en ese momento el diagnóstico de SAF primario en la primera y SAF secundario a LES en la segunda.

Se administró tratamiento para prevenir las complicaciones obstétricas del SAF en todas las pacientes que presentaron gestaciones a lo largo del seguimiento. En este contexto, 16 (17,8%) pacientes sufrieron eventos obstétricos que formaban parte de los criterios de Sídney. De ellos, 11 (12,2%) presentaron PG previas a la semana 10, 4 (4,4%) presentaron PG tardías (posteriores a la semana 10) y 3 (3,3%) pacientes tuvieron un parto pretérmino previo a la semana 34 de gestación por preeclampsia grave, eclampsia o insuficiencia placentaria. Todos estos eventos ocurrieron en los grupos de SAF primario y serología positiva y ninguno en el grupo de LES, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas por tratarse de un número pequeño de casos.

Una de las pacientes, que había sido clasificada inicialmente en el grupo de serología aPL positiva, presentó PG previas a la semana 10 en 3 ocasiones durante el seguimiento y, por tanto, se estableció el diagnóstico de SAF primario durante el seguimiento. En otra paciente se registraron 2 PG antes de la semana 10 en el seguimiento y también se estableció el diagnóstico de SAF, dado que pertenecía al grupo con serología positiva pero tenía además el antecedente de otra PG temprana (esta paciente, además, pasó a cumplir criterios diagnósticos

de LES, por lo que se trataría de un SAF secundario). Las 4 pacientes que presentaron PG posteriores a la semana 10 pertenecían al grupo de SAF primario. Una de las pacientes que tuvieron un parto pretérmino previo a la semana 34 de gestación que satisfacía el criterio clínico de Sídney pertenecía al grupo de serología positiva; por tanto, esta paciente también fue diagnosticada de SAF primario a lo largo del seguimiento. En conclusión, 3 pacientes fueron diagnosticadas de SAF a lo largo del seguimiento debido a la incidencia de eventos obstétricos.

Un total de 26 (28,9%) pacientes sufrieron eventos obstétricos que no formaban parte de los criterios de Sídney; tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio para ninguno de los ítems recogidos. Cabe destacar como eventos más frecuentes: prematuridad por otras causas (10 pacientes, 11,1%), oligohidramnios (8 pacientes, 8,9%), CIR (5 pacientes) y diabetes gestacional (5 pacientes). Dos pacientes, ambas pertenecientes al grupo con SAF primario, sufrieron respectivamente un CIR severo con muerte neonatal precoz asociada y un síndrome de HELLP incompleto (elevación de transaminasas y trombopenia sin datos de hemólisis). Además, una paciente del grupo con serología positiva aPL sin clínica presentó preeclampsia leve-moderada en un embarazo, sin asociar prematuridad.

El resto de eventos clínicos (no obstétricos) relacionados con el SAF que no forman parte de los criterios de Sídney no se detalla en la Tabla 3 dada su baja casuística.

No hubo ningún caso de SAF catastrófico a lo largo del seguimiento, y tampoco se produjeron exitus.

## 2.1.2. Análisis según la evolución serológica de los aPL.

### a. Antecedentes personales según la evolución de la serología de aPL.

Los resultados se describen en detalle en la Tabla 5 y la Tabla 6.

El grupo de pacientes en las que los aPL permanecieron positivos de forma transitoria resultó tener una edad al diagnóstico de seropositividad significativamente menor que la del resto (media de  $28,6 \pm 4,1$  años;  $p = 0,035$ ) respecto a los otros dos grupos ( $32,4 \pm 4,4$  y  $32,8 \pm 6,7$ ).

Los antecedentes familiares de eventos trombóticos no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

El hábito tabáquico resultó ser, de manera estadísticamente significativa ( $p = 0,017$ ), más frecuente en el grupo de pacientes con positividad persistente de aPL (12 pacientes, 54,5%) respecto a las pacientes con positividad transitoria (2 pacientes, 14,3%) y negatividad persistente (14 pacientes, 25,9%). Los grupos de evolución serológica resultaron ser estadísticamente iguales en cuanto al resto de FRCV.

No se evidenciaron diferencias significativas en la toma de fármacos, eventos tromboticos o eventos obstétricos previos al inicio del estudio entre los distintos grupos de evolución serológica.

Según lo establecido en "Material y métodos", se procedió a hacer el análisis multivariante con las variables edad, tabaquismo, tratamiento previo con heparina, ACO y antipalúdicos, a fin de identificar si alguna de ellas constituía un factor de riesgo independiente para la positividad persistente de los aPL (el resto de variables, como se aprecia en la Tabla 5 y la Tabla 6, mostraron una  $p > 0,250$  en el análisis univariante, por lo que no fueron incluidas en el multivariante). Los resultados se detallan en la Tabla 8 y la Tabla 9. El análisis multivariante confirmó únicamente el tabaco como factor de riesgo independiente para la positividad persistente de los aPL, tanto mediante el método "enter" como mediante el método "hacia atrás condicional", con riesgos relativos (RR) de 3,70 (IC 95% 1,30 a 10,58;  $p = 0,015$ ) y 3,90 (IC 95% 1,42 a 10,70;  $p = 0,008$ ) respectivamente. La edad al diagnóstico de seropositividad, a pesar de haber resultado significativa en el análisis univariante, no fue confirmada como factor de riesgo independiente en el análisis multivariante. El tratamiento previo con antipalúdicos no demostró significación en ninguno de los dos tipos de análisis, aunque en el multivariante el valor de  $p$  fue próximo al nivel de significación estadística ( $p = 0,051$  mediante el método "enter" y  $p = 0,101$  mediante el método "hacia atrás condicional").

b. Eventos durante el seguimiento según la evolución de la serología de aPL.

Los resultados se detallan en la Tabla 7.

De las 2 pacientes (referidas en el apartado "Eventos durante el seguimiento por grupos de estudio) que presentaron eventos tromboticos en el seguimiento, la que sufrió una NOIA presentaba aPL transitoriamente positivos, y en la que sufrió una TVP del catéter femoral los aPL se habían negativizado de forma persistente.

Los eventos obstétricos adversos que formaban parte de los criterios de Sidney, analizados en conjunto, fueron significativamente más frecuentes en el grupo de pacientes con aPL persistentemente positivos (8 [36,4%] pacientes) en comparación con las pacientes que mostraron aPL transitoriamente positivos (2 [14,3%]) o persistentemente negativos (6 [11,1%]). El análisis individualizado de cada uno de los eventos obstétricos que formaban parte de los criterios de Sidney no mostró diferencias significativas entre los 3 grupos de evolución serológica.

Entre las pacientes en las que se estableció el diagnóstico de SAF a lo largo del seguimiento debido a la incidencia de eventos obstétricos, 2 pertenecían al grupo con aPL persistentemente negativos (una tuvo 3 PG previas a la semana 10 y otra un parto pretérmino por insuficiencia placentaria) y una al grupo de aPL persistentemente positivos (la cual tuvo 2 PG precoces y evolucionó además a LES).

Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los eventos obstétricos que no formaban parte de los criterios de Sídney, analizados tanto de forma global como individual por grupos. Los casos de síndrome HELLP incompleto, CIR severo con muerte neonatal precoz asociada y preeclampsia leve-moderada referidos en el apartado "Eventos durante el seguimiento por grupos de estudio", ocurrieron en una paciente con aPL persistentemente negativos, otra con aPL positivos de forma transitoria y otra con aPL persistentemente positivos, respectivamente.

En la Tabla 10 se detalla el perfil de aPL y otras características relevantes de los 5 pacientes que pasaron a cumplir el criterio clínico para el diagnóstico de SAF durante el seguimiento.

## 2.2. Segundo objetivo secundario.

Las 90 pacientes incluidas en el estudio recibieron tratamiento anticoagulante y/o antiagregante de forma mantenida durante el seguimiento. De ellas, 59 continuaban con el tratamiento al finalizar el estudio, a 18 se les retiró y en 13 pacientes desconocemos si lo continuaban tomando.

Las pacientes a las que se decidió retirar el tratamiento cumplían los criterios referidos en el apartado "Pacientes y métodos" (es decir, presentaban aPL negativos de forma persistente, no presentaron síntomas durante más de 12 meses, no tenían FRCV añadidos y no tenían posibilidad de nuevos embarazos). Todas ellas estaban en tratamiento con antiagregantes (ácido acetilsalicílico a dosis de 100 mg diarios).

Entre las 18 pacientes a quienes se suspendió el tratamiento, en 7 se pudo determinar la fecha exacta de retirada. Dos de ellas llevaban menos de 6 meses sin tratamiento al final del seguimiento, por lo que no fueron consideradas como representativas.

Las 5 pacientes restantes permanecieron sin tratamiento una media de 37,4 meses (rango: 15-84), sin observarse en ninguna de ellas incidencia de las manifestaciones clínicas relacionados con el SAF (incluidos aquellos que no forman parte de los criterios diagnósticos de Sídney).

## Discusión

El presente estudio muestra que, de las pacientes con serología de aPL positiva confirmada, sólo un 24,4% se mantienen positivos de manera persistente a lo largo del tiempo, mientras que un 60,0% se negativizan de forma persistente. No hemos encontrado estudios previos con las mismas condiciones que el nuestro que describan la incidencia de negativización persistente de los aPL en pacientes con serología positiva confirmada; todas las pacientes de nuestro estudio eran mujeres en edad fértil, y las manifestaciones clínicas eran en su mayoría obstétricas. En un estudio prospectivo de pacientes con SAF secundario a LES<sup>5</sup> se observó una negativización persistente de todos los anticuerpos en un 58,6% de los pacientes a lo largo de una mediana de seguimiento de 10 años, con unos criterios de negativización similares a los establecidos en nuestro estudio. Por el contrario, en un estudio de más corto seguimiento<sup>12</sup>, los aPL se mantuvieron persistentemente positivos durante al menos tres cuartas partes de los test subsiguientes durante una media de 2,4 años para el AL, 3,5 años para los aCL y 1,0 para los aB2GP1. No se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos conformados al inicio del presente estudio (SAF primario, pacientes con serología de aPL positiva sin clínica de SAF y pacientes diagnosticados de LES).

En el análisis univariante de los antecedentes personales según la evolución serológica de los aPL, se encontraron diferencias significativas en cuanto a dos variables: la edad (la edad media de diagnóstico de seropositividad de aPL era algo menor en las pacientes con aPL transitoriamente positivos) y el tabaquismo (mayor prevalencia entre las pacientes cuyos aPL permanecieron positivos de forma persistente). Estas dos variables se sometieron, junto al tratamiento previo con heparina, ACO y antipalúdicos, a un análisis multivariante de regresión logística, el cual confirmó únicamente el tabaquismo como factor de riesgo independiente para la persistencia de positividad de aPL. El tabaquismo demostró conferir un RR de 3,90 (IC 95% 1,42 a 10,70;  $p = 0,008$ ) para presentar aPL persistentemente positivos en el tiempo. Esto constituye un hallazgo especialmente relevante de nuestro estudio, ya que el tabaco ha sido propuesto, junto a otros FRCV, como uno de los factores que podrían intervenir en el fenómeno de "*second hit*" propuesto para explicar la patogenia de este tipo de anticuerpos<sup>1</sup>; además, este hallazgo tiene relevancia clínica por ser el tabaco un factor de riesgo modificable. Cabe destacar que ninguna de las pacientes del grupo con diagnóstico de LES reunía criterios de SAF al inicio del estudio.

Respecto a la toma previa de fármacos, existen claras diferencias entre los 3 grupos de estudio: las pacientes con SAF primario habían sido tratadas con terapia anticoagulante con mayor frecuencia, y los corticoides, antipalúdicos e inmunosupresores eran más habituales en las pacientes con LES. La antiagregación era similar en todos los grupos.

Se evidenció que un 58,9% de las pacientes presentaba morbilidad obstétrica que formaba parte de los criterios de Sídney, mientras que durante el seguimiento sólo el 17,8% de sufrió eventos de la misma categoría; esto refleja la eficacia del tratamiento, que fue indicado en todas las pacientes del estudio al menos durante las gestaciones. Estos datos son concordantes con los aportados por estudios previos; en un estudio

prospectivo de 1000 pacientes con SAF, de un total de 188 embarazos a lo largo de 10 años, el 72,9% finalizaron con éxito, comparado con un 47,6% antes del diagnóstico<sup>13</sup>. No se evidenciaron diferencias significativas en cuanto a la incidencia de eventos obstétricos que formaran parte de los criterios de Sídney entre los tres grupos iniciales de estudio, pero sí demostraron ser significativamente más frecuentes en aquellas pacientes con aPL persistentemente positivos. En un estudio de pacientes con LES<sup>5</sup> se había hallado un mayor riesgo de eventos tromboticos en los pacientes en los que los aPL se mantuvieron persistentemente positivos, pero no hemos encontrado estudios previos que hagan referencia a la morbilidad obstétrica en función de la evolución serológica. El más frecuente entre los eventos obstétricos fueron las PG tempranas (previas a la semana 10 de gestación). Ninguna paciente del grupo con diagnóstico de LES al inicio del estudio presentó eventos obstétricos de este tipo.

En 5 pacientes que inicialmente cumplían el criterio serológico de Sídney (criterio de inclusión en el estudio), pero no el criterio clínico, se estableció el diagnóstico de SAF a lo largo del seguimiento. En 3 de ellas se debió a la incidencia de eventos obstétricos (2 por PG previas a la semana 10 y una por prematuridad debida a insuficiencia placentaria) y en otras 2 a eventos tromboticos (una NOIA y una TVP femoral posoperatoria del catéter). Además, una de las pacientes referidas pasó a cumplir criterios de LES durante el seguimiento. Dos de estas pacientes presentaban triple positividad de aPL, y en otras dos la positividad era doble (aCL y aB2GP1); ambos perfiles han sido descritos como de alto riesgo para el desarrollo de complicaciones del SAF<sup>1,4</sup>.

Además, se estudió la incidencia de otros eventos obstétricos adversos que no forman parte de los criterios diagnósticos de SAF, algunos de los cuales han demostrado asociación significativa con la enfermedad en diversos estudios, como el síndrome HELLP<sup>14,15</sup>, la preeclampsia leve o moderada<sup>16</sup> y el CIR<sup>17,18</sup>. El 20,0% de las pacientes tenía antecedentes de este tipo de eventos, mientras que durante el seguimiento ocurrieron en el 28,9% de las pacientes (no se hallaron diferencias significativas en el análisis por grupos de estudio ni en cuanto a la evolución de la serología de los aPL). El más frecuente entre ellos fue la prematuridad por causas diferentes de las establecidas en los criterios de Sídney. Hubo un caso de síndrome de HELLP incompleto (elevación de transaminasas y trombopenia sin datos de hemólisis) en una paciente aPL persistentemente negativos y un caso de CIR severo con muerte neonatal precoz asociada en otra paciente cuyos aPL fueron positivos de forma transitoria; ambas pacientes pertenecían al grupo diagnosticado de SAF al inicio del estudio. El ligero incremento durante el seguimiento en la frecuencia de fenómenos obstétricos que no forman parte de los criterios parece deberse a la eficacia del tratamiento, que evitaría gran parte de las PG y haría que los embarazos sean cronológicamente más prolongados, lo que posibilita la aparición de complicaciones tardías como la prematuridad, la diabetes e HTA gestacionales o el CIR. Esto refuerza la idea de que estas pacientes deben ser monitorizadas durante todo el embarazo en unidades multidisciplinarias, con especial cuidado en el último trimestre del mismo.

No se produjeron casos de SAF catastrófico ni exitus a lo largo del seguimiento.

La persistencia de positividad de los aPL en el tiempo ha sido probada como un factor de riesgo importante para el desarrollo de trombosis<sup>5</sup>. Esto ha llevado a plantear la retirada del tratamiento antitrombótico en pacientes con SAF trombótico definido y negativización persistente de los aPL. En una serie retrospectiva de 10 pacientes con SAF primario y trombosis venosa o arterial previa se observó negativización persistente en 6 pacientes; tras un mínimo de 12 meses de tratamiento anticoagulante, éste les fue retirado y ninguno desarrolló eventos trombóticos durante una media de seguimiento de 21 meses<sup>8</sup>. Otro estudio retrospectivo describe el seguimiento de 11 pacientes con SAF primario (64% con eventos trombóticos y 36% obstétricos) y aPL persistentemente negativos, a quienes se retiró el tratamiento trombotoprolifáctico sin observarse nuevos eventos trombóticos tras un seguimiento de 6 meses<sup>6</sup>. En nuestro estudio, pudimos recoger los datos de 5 pacientes a las que se les había retirado el tratamiento tras un largo periodo de negativización de los aPL y ninguna de ellas sufrió eventos trombóticos, aunque las características de nuestras pacientes eran distintas dado que no todas tenían SAF definido y los eventos trombóticos previos fueron poco frecuentes (8,9%).

Las principales limitaciones de nuestro estudio son las inherentes a todo estudio de carácter retrospectivo; este aspecto ha dificultado la recogida precisa de algunos datos que podrían haber sido relevantes, como la obesidad, la presencia de factores de riesgo transitorios para trombosis (anticonceptivos hormonales orales, inmovilización prolongada), infecciones que puedan positivar los aPL o las fechas de retirada de tratamiento antitrombótico en un importante número de pacientes. Además, no se realizó un seguimiento homogéneo en todas las pacientes y en algunos casos se perdió el seguimiento. Otra limitación podría ser el uso de diferentes test para la determinación de aPL a lo largo del tiempo, algo inevitable dado lo prolongado del seguimiento, si bien un estudio previo<sup>12</sup> no encontró variaciones importantes en cuanto a resultados al medir los aPL en diferentes laboratorios. Otro aspecto que no hemos considerado es la valoración individual de cada uno de los aPL y su impacto en los diversos eventos clínicos.

Por otra parte, pensamos que nuestro estudio tiene algunos puntos fuertes que permiten realzar el valor de los resultados obtenidos. En primer lugar, el número de pacientes incluidas (90) es importante en lo que respecta al tema estudiado. En segundo lugar, el seguimiento de las pacientes fue muy prolongado, lo que permite tener una perspectiva longitudinal de esta patología. Otro aspecto destacable es la homogeneidad de la población: todas las pacientes incluidas en el estudio son mujeres en edad fértil, la mayoría con eventos obstétricos como única manifestación relacionadas con el SAF (menor frecuencia de trombosis que en estudios anteriores). El número de determinaciones de aPL a lo largo del seguimiento fue muy alto, y además prolongado en el tiempo. Los 3 grupos iniciales de pacientes estaban bien definidos, como ponen de manifiesto las diferencias existentes entre ellos en cuanto a antecedentes personales y terapias recibidas; consideramos de especial importancia el haber estudiado pacientes con aPL positivos pero sin criterios clínicos de SAF (algunas de ellas diagnosticadas de LES), lo que nos ha permitido aportar algunos datos originales. Por último, creemos que otra de las principales novedades de nuestro estudio radica en el análisis detallado de eventos no trombóticos, especialmente aquellos eventos obstétricos que no forman parte de los criterios de Sidney.

En el futuro, serían de utilidad estudios prospectivos con mayor tamaño muestral para evaluar la retirada del tratamiento de forma aleatorizada y bajo unas determinadas condiciones (pacientes con aPL persistentemente negativos, asintomáticos durante un periodo de tiempo prolongado y sin otros factores de riesgo adicionales).

## Conclusiones

- Los aPL se negativizaron de manera persistente en un 60% de nuestras pacientes, permaneciendo persistentemente positivos en la cuarta parte.
- El tabaquismo es un factor de riesgo independiente para la persistencia de positividad de los aPL.
- La persistencia de los aPL se asocia a una mayor probabilidad de desarrollar eventos obstétricos en futuras gestaciones.
- La instauración de tratamiento durante las gestaciones es eficaz, disminuyendo la incidencia de eventos que forman parte de los criterios de Sídney; sin embargo, las complicaciones obstétricas tardías son más frecuentes y hacen que estas pacientes precisen de una monitorización más estrecha en unidades multidisciplinarias.
- En pacientes seleccionadas con aPL persistentemente negativos, la retirada del tratamiento antiagregante puede ser una opción segura.

## **Agradecimientos**

Nos gustaría dar las gracias a la Unidad de Patología Grávida del HUMV (Ana Haya, Mónica González y Rafael Del Barrio) por su participación directa en la asistencia clínica de las pacientes, a José Daniel Mosquera y Pedro Muñoz por su ayuda con el análisis estadístico, a Marcos López Hoyos por su colaboración directa en el desarrollo del estudio y asistencia en lo que se refiere a la base de datos del laboratorio de Inmunología del HUMV y a Rafael Daroca por su ayuda con la bibliografía y revisión crítica del documento.

## Tablas

**Tabla 1. Evolución de la serología de aPL\*.**

	Total de pacientes (n = 90)	A (SAF + aPL) (n = 40)	B (sólo aPL) (n = 38)	C (LES + aPL) (n = 12)
aPL persistentemente negativos	54 (60,0%)	23 (57,5%)	23 (60,5%)	8 (66,7%)
aPL transitoriamente positivos	14 (15,6%)	7 (17,5%)	6 (15,8%)	1 (8,3%)
aPL persistentemente positivos	22 (24,4%)	10 (25,0%)	9 (23,7%)	3 (25,0%)

\*No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a evolución de la serología de aPL entre los 3 grupos de estudio ( $p = 0,957$ ).

aPL, anticuerpos antifosfolípido; SAF, síndrome antifosfolípido; LES, lupus eritematoso sistémico.

**Tabla 2. Antecedentes personales por grupos de estudio (I).**

	Total de pacientes (n = 90)	Grupo de estudio			p
		A (SAF + aPL) (n = 40)	B (sólo aPL) (n = 38)	C (LES + aPL) (n = 12)	
Edad (años)	31,9 ± 5,2	32,5 ± 5,7	31,9 ± 4,7	29,6 ± 4,4	0,232
AF de eventos trombóticos	8 (8,9%)	5 (12,5%)	3 (7,9%)	0 (0,0%)	0,394
FRCV					
Tabaquismo	28 (31,1%)	15 (37,5%)	9 (23,7%)	4 (33,3%)	0,413
HTA	1 (1,1%)	1 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,532
Dislipemia	4 (4,4%)	1 (2,5%)	2 (5,3%)	1 (8,3%)	0,656
DM	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Fármacos previos					
<b>Heparina</b>	17 (18,9%)	12 (30,0%)	5 (13,2%)	0 (0,0%)	<b>0,033</b>
ACO	4 (4,4%)	4 (10,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,073
Antiagregantes	46 (51,1%)	23 (57,5%)	18 (47,4%)	5 (41,7%)	0,523
<b>Corticoides</b>	10 (11,1%)	0 (0,0%)	2 (5,3%)	8 (66,7%)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Antipalúdicos</b>	16 (17,8%)	1 (2,5%)	5 (13,2%)	10 (83,3%)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Inmunosupresores</b>	7 (7,8%)	1 (2,5%)	1 (2,6%)	5 (41,7%)	<b>&lt; 0,001</b>

SAF, síndrome antifosfolípido; aPL, anticuerpos antifosfolípido; LES, lupus eritematoso sistémico; p, significación estadística; AF, antecedentes familiares; FRCV, factores de riesgo cardiovascular; HTA, hipertensión arterial; DM, diabetes mellitus; ACO, anticoagulantes orales.

**Tabla 3. Antecedentes personales por grupos de estudio (II).**

	Total de pacientes (n = 90)	Grupo de estudio			p
		A (SAF + aPL) (n = 40)	B (sólo aPL) (n = 38)	C (LES + aPL) (n = 12)	
<b>Pacientes con eventos tromboticos previos</b>	8 (8,9%)	8 (20,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	<b>0,004</b>
<b>Pacientes con eventos obstétricos previos</b>	59 (65,6%)	32 (80,0%)	26 (68,4%)	1 (8,3%)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Eventos que forman parte de los criterios de Sidney</b>	53 (58,9%)	31 (77,5%)	21 (55,2%)	1 (8,3%)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Eventos que cumplen los criterios de Sidney</b>	32 (35,6%)	32 (80,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>1 ó 2 PG antes de la semana 10</b>	31 (34,4%)	9 (22,5%)	21 (55,3%)	1 (8,3%)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Eventos que no forman parte de los criterios de Sidney</b>	18 (20,0%)	6 (15,0%)	12 (31,6%)	0 (0,0%)	<b>0,033</b>

SAF, síndrome antifosfolípido; aPL, anticuerpos antifosfolípido; LES, lupus eritematoso sistémico; p, significación estadística; PG, pérdidas gestacionales.

**Tabla 4. Eventos durante el seguimiento por grupos de estudio.**

	Total de pacientes (n = 90)	Grupo de estudio			p
		A (SAF + aPL) (n = 40)	B (sólo aPL) (n = 38)	C (LES + aPL) (n = 12)	
Nuevas gestaciones	1,61 ± 1,00	1,73 ± 1,11	1,47 ± 0,92	1,67 ± 0,89	0,317
Pacientes con eventos trombóticos	2 (2,2%)	0 (0,0%)	1 (2,6%)	1 (8,3%)	0,223
Pacientes con eventos obstétricos que forman parte de los criterios de Sidney	16 (17,8%)	8 (20,0%)	8 (21,1%)	0 (0,0%)	0,222
PG antes de la semana 10	11 (12,2%)	4 (10,0%)	7 (18,4%)	0 (0,0%)	0,421
1-2	10 (11,1%)	4 (10,0%)	6 (15,8%)	0 (0,0%)	0,421
≥ 3	1 (1,1%)	0 (0,0%)	1 (2,6%)	0 (0,0%)	0,421
PG después de la semana 10	4 (4,4%)	4 (10,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,073
Parto pretérmino antes de la semana 34 por preeclampsia grave, eclampsia o insuficiencia placentaria	3 (3,3%)	2 (5,0%)	1 (2,6%)	0 (0,0%)	0,665
Pacientes con eventos obstétricos que no forman parte de los criterios de Sidney	26 (28,9%)	13 (32,5%)	10 (26,3%)	3 (25,0%)	0,793
Síndrome HELLP	1 (1,1%)	1 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,532
Preeclampsia leve-moderada	1 (1,1%)	0 (0,0%)	1 (2,6%)	0 (0,0%)	0,501
Preeclampsia grave o eclampsia y parto después de la semana 34	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
DPPNI y parto después de la semana 34	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Parto pretérmino por otras causas	10 (11,1%)	7 (17,5%)	3 (7,9%)	0 (0,0%)	0,169
HTA gestacional	3 (3,3%)	2 (5,0%)	0 (0,0%)	1 (8,3%)	0,274
Diabetes gestacional	5 (5,6%)	2 (5,0%)	3 (7,9%)	0 (0,0%)	0,570
Muerte neonatal precoz	1 (1,1%)	1 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,532
CIR	5 (5,6%)	3 (7,5%)	1 (2,6%)	1 (8,3%)	0,582
Oligohidramnios	8 (8,9%)	5 (12,5%)	2 (5,3%)	1 (8,3%)	0,531

SAF, síndrome antifosfolípido; aPL, anticuerpos antifosfolípido; LES, lupus eritematoso sistémico; p, significación estadística; PG, pérdidas gestacionales; HELLP, *hemolytic anemia, low platelet count and elevated liver enzymes*; DPPNI: *desprendimiento de una placenta previamente normoinserta*; HTA, hipertensión arterial; CIR: *crecimiento intraútero restringido*.

**Tabla 5. Antecedentes personales según la evolución de la serología de aPL (I).**

	Total de pacientes (n = 90)	Evolución de los aPL durante el seguimiento			p
		Persistentemente negativos (n = 54)	Transitoriamente positivos (n = 14)	Persistentemente positivos (n = 22)	
<b>Edad (años)</b>	31,9 ± 5,2	32,4 ± 4,4	28,6 ± 4,1	32,8 ± 6,7	<b>0,035</b>
AF de eventos trombóticos	8 (8,9%)	6 (11,1%)	0 (0,0%)	2 (9,1%)	0,428
FRCV					
<b>Tabaquismo</b>	28 (31,1%)	14 (25,9%)	2 (14,3%)	12 (54,5%)	<b>0,017</b>
HTA	1 (1,1%)	1 (1,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,714
Dislipemia	4 (4,4%)	3 (5,6%)	1 (7,1%)	0 (0,0%)	0,492
DM	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Fármacos previos					
Heparina	17 (18,9%)	8 (14,8%)	5 (35,7%)	4 (18,2%)	0,204
ACO	4 (4,4%)	1 (1,9%)	2 (14,3%)	1 (4,5%)	0,132
Antiagregantes	46 (51,1%)	27 (50,0%)	6 (42,9%)	13 (59,1%)	0,616
Corticoides	10 (11,1%)	7 (13,0%)	2 (14,3%)	1 (4,5%)	0,525
Antipalúdicos	16 (17,8%)	8 (14,8%)	1 (7,1%)	7 (31,8%)	0,112
Inmunosupresores	7 (7,8%)	5 (9,3%)	1 (7,1%)	1 (4,5%)	0,781

SAF, síndrome antifosfolípido; aPL, anticuerpos antifosfolípido; LES, lupus eritematoso sistémico; p, significación estadística; AF, antecedentes familiares; FRCV, factores de riesgo cardiovascular; HTA, hipertensión arterial; DM, diabetes mellitus; ACO, anticoagulantes orales.

**Tabla 6. Antecedentes personales según la evolución de la serología de aPL (II).**

	Total de pacientes (n = 90)	Evolución de los aPL durante el seguimiento			p
		Persistentemente negativos (n = 54)	Transitoriamente positivos (n = 14)	Persistentemente positivos (n = 22)	
Pacientes con eventos tromboticos previos	8 (8,9%)	4 (7,4%)	2 (14,3%)	2 (9,1%)	0,722
Pacientes con eventos obstétricos previos	59 (65,6%)	37 (68,5%)	7 (50,0%)	15 (68,2%)	0,717
Eventos que forman parte de los criterios de Sidney	53 (58,9%)	33 (61,1%)	6 (42,9%)	14 (63,6%)	0,717
Eventos que cumplen los criterios de Sidney	32 (35,6%)	19 (35,2%)	4 (28,6%)	9 (40,9%)	0,750
1 ó 2 PG antes de la semana 10	31 (34,4%)	19 (35,2%)	4 (28,6%)	8 (36,4%)	0,452
Eventos que no forman parte de los criterios de Sidney	18 (20,0%)	13 (24,1%)	1 (7,1%)	4 (18,2%)	0,358

SAF, síndrome antifosfolípido; aPL, anticuerpos antifosfolípido; LES, lupus eritematoso sistémico; p, significación estadística; PG, pérdidas gestacionales.

**Tabla 7. Eventos durante el seguimiento según la evolución de la serología de**

	Total de pacientes (n = 90)	Evolución de los aPL durante el seguimiento			p
		Persistentemente negativos (n = 54)	Transitoriamente positivos (n = 14)	Persistentemente positivos (n = 22)	
Nuevas gestaciones	1,61 ± 1,00	1,45 ± 0,88	2,08 ± 1,44	1,73 ± 0,94	0,137
Pacientes con eventos trombóticos	2 (2,2%)	1 (1,9%)	1 (7,1%)	0 (0,0%)	0,351
<b>Pacientes con eventos obstétricos que forman parte de los criterios de Sidney</b>	16 (17,8%)	6 (11,1%)	2 (14,3%)	8 (36,4%)	<b>0,031</b>
PG antes de la semana 10	11 (12,2%)	4 (7,4%)	2 (14,2%)	5 (22,7%)	0,249
1-2	10 (11,1%)	3 (5,6%)	2 (14,2%)	5 (22,7%)	0,249
≥ 3	1 (1,1%)	1 (1,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,249
PG después de la semana 10	4 (4,4%)	1 (1,9%)	1 (7,1%)	2 (9,1%)	0,331
Parto pretérmino antes de la semana 34 por preeclampsia grave, eclampsia o insuficiencia placentaria	3 (3,3%)	1 (1,9%)	1 (7,1%)	1 (4,5%)	0,577
Pacientes con eventos obstétricos que no forman parte de los criterios de Sidney	26 (28,9%)	15 (27,8%)	5 (35,7%)	6 (27,3%)	0,828
Síndrome HELLP	1 (1,1%)	1 (1,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,714
Preeclampsia leve-moderada	1 (1,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (4,5%)	0,210
Preeclampsia grave o eclampsia y parto después de la semana 34	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
DPPNI y parto después de la semana 34	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Parto pretérmino por otras causas	10 (11,1%)	4 (7,4%)	1 (7,1%)	5 (22,7%)	0,137
HTA gestacional	3 (3,3%)	2 (3,7%)	1 (7,1%)	0 (0,0%)	0,494
Diabetes gestacional	5 (5,6%)	4 (7,4%)	1 (7,1%)	0 (0,0%)	0,424
Muerte neonatal precoz	1 (1,1%)	0 (0,0%)	1 (7,1%)	0 (0,0%)	0,064
CIR	5 (5,6%)	3 (5,6%)	1 (7,1%)	1 (4,5%)	0,946
Oligohidramnios	8 (8,9%)	4 (7,4%)	2 (14,3%)	2 (9,1%)	0,722

SAF, síndrome antifosfolípido; aPL, anticuerpos antifosfolípido; LES, lupus eritematoso sistémico; p, significación estadística; PG, pérdidas gestacionales; HELLP, *hemolytic anemia, low platelet count and elevated liver enzymes*; DPPNI: *desprendimiento de una placenta previamente normoinserta*; HTA, hipertensión arterial; CIR: *crecimiento intraútero restringido*.

**Tabla 8. Análisis multivariante de regresión logística (I): método "enter".**

	<i>p</i>	RR	IC 95% para el RR	
			Inferior	Superior
Edad	0,172	1,08	0,97	1,20
<b>Tabaquismo</b>	<b>0,015</b>	<b>3,70</b>	<b>1,30</b>	<b>10,58</b>
Heparina previa	0,929	1,07	0,24	4,83
ACO previos	0,831	1,37	0,08	24,20
Antipalúdicos previos	0,051	3,55	0,99	12,66

*p*, significación estadística; RR, riesgo relativo; IC, intervalo de confianza; ACO, anticoagulantes orales.

**Tabla 9. Análisis multivariante de regresión logística: método "hacia atrás**

		<i>p</i>	RR	IC 95% para el RR	
				Inferior	Superior
Paso 1	Edad	0,172	1,08	0,97	1,20
	Tabaquismo	0,015	3,70	1,30	10,58
	Heparina previa	0,929	1,07	0,24	4,83
	ACO previos	0,831	1,37	0,08	24,20
	Antipalúdicos previos	0,051	3,55	0,99	12,66
Paso 2	Edad	0,168	1,08	0,97	1,20
	Tabaquismo	0,015	3,69	1,29	10,54
	ACO previos	0,775	1,45	0,11	18,78
	Antipalúdicos previos	0,051	3,53	1,00	12,49
Paso 3	Edad	0,176	1,08	0,97	1,19
	Tabaquismo	0,013	3,75	1,32	10,65
	Antipalúdicos previos	0,053	3,41	0,99	11,82
Paso 4	Tabaquismo	0,014	3,65	1,30	10,20
	Antipalúdicos previos	0,101	2,71	0,82	8,95
<b>Paso 5</b>	<b>Tabaquismo</b>	0,008	3,90	1,42	10,70

*p*, significación estadística; RR, riesgo relativo; IC, intervalo de confianza; ACO, anticoagulantes orales.

**Tabla 10. Características de los pacientes que pasaron a cumplir el criterio clínico para el diagnóstico de SAF durante el seguimiento (n = 5).**

	Grupo de estudio	Evolución de los aPL durante el seguimiento	Evento que satisface el criterio clínico de SAF	Perfil de aPL
1	B (sólo aPL)	Persistentemente negativos	3 PG antes de la semana 10	Triple positividad (aCL, aB2GP1 y AL)
2*	B (sólo aPL)	Persistentemente positivos	2 PG antes de la semana 10 (una previa)	Doble positividad (aCL IgG y aB2GP1 IgM)
3	B (sólo aPL)	Transitoriamente positivos	NOIA	Triple positividad
4	C (LES + aPL)	Persistentemente negativos	TVP femoral posoperatoria del catéter	Doble positividad (aCL IgG y aB2GP1 IgG e IgM)**
5	B (sólo aPL)	Persistentemente negativos	Parto pretérmino antes de la semana 34	Positividad de aCL IgM**

\*Esta paciente, además, fue diagnosticada de LES durante el seguimiento.

\*\*En estas pacientes no se realizó ninguna determinación de AL.

aPL, anticuerpos antifosfolípido; SAF, síndrome antifosfolípido; LES, lupus eritematoso sistémico; PG, pérdidas gestacionales; NOIA, neuropatía óptica isquémica anterior; TVP, trombosis venosa profunda; aCL, anticuerpos anticardiolipina; aB2GP1, anticuerpos anti- $\beta_2$ -glicoproteína 1; AL, anticoagulante lúpico.

## Apéndice I - Criterios diagnósticos del síndrome antifosfolípido<sup>3</sup>

Para el diagnóstico de SAF se requieren al menos un criterio clínico y uno de laboratorio.

### Criterios clínicos

- Trombosis vascular: uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o de pequeño vaso en cualquier órgano o tejido del organismo, confirmado por pruebas de imagen apropiadas y/o análisis histopatológico.
- Morbilidad durante el embarazo:
  - Uno o más abortos de un feto morfológicamente normal de al menos 10 semanas de gestación, con morfolología normal del feto documentada mediante ultrasonografía o examen directo del feto.
  - Uno o más partos prematuros de un neonato morfológicamente normal antes de la semana 34 de gestación debido a: a) eclampsia o pre-eclampsia severa o b) insuficiencia placentaria.
  - Tres o más abortos espontáneos consecutivos antes de la semana 10 de gestación, habiendo descartado anomalías anatómicas u hormonales de la madre y anomalías cromosómicas tanto maternas como paternas.

### Criterios de laboratorio\*

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

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

## Apéndice II - Ficha de recogida de datos

**A. Grupo de estudio:** A / B / C

### B. Datos personales

Código:

Fecha de nacimiento:

Fecha de diagnóstico de aPL (+):

Edad al diagnóstico aPL (+):

Fecha de diagnóstico de SAF o LES (sólo grupos A y C):

Fecha de revisión HC:

Edad (revisión HC):

Duración del seguimiento (meses):

### C. Serología de aPL

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

	aCL		aB2GP1		AL (+/-)
	IgG (GPL-U)	IgM (MPL-U)	IgG (GPL-U)	IgM (MPL-U)	
T <sub>0</sub>					
T <sub>0</sub> + ... meses					
T <sub>0</sub> + ... meses					
T <sub>0</sub> + ... meses					
T <sub>0</sub> + ... meses					
T <sub>0</sub> + ... meses					
T <sub>0</sub> + ... meses					
T <sub>0</sub> + ... meses					
T <sub>0</sub> + ... meses					
% positivos					

2. Clasificación del paciente (subrayar uno de los 3):

- a. Persistentemente negativo (no cumple ninguno de los 3 anteriores en 2 ó más mediciones separadas más de 12 meses)
- b. Transitoriamente positivo (menos de 2/3 de las determinaciones cumplen uno o más de los criterios anteriores)
- c. Persistentemente positivo (más de 2/3 de las determinaciones cumplen uno o más de los criterios anteriores)

**E. Historia obstétrica (antes y durante el seguimiento)**

	Fecha de parto	Meses respecto a T <sub>0</sub>	Eventos obstétricos
1			
2			
3			
4			
5			
6			

**D. Antecedentes familiares**

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

**E. Antecedentes personales**

1. FRCV (sí/no):

Tabaquismo (sí/no):

Obesidad (sí/no):

DM (sí/no):

HTA (sí/no):

Dislipemia (sí/no):

2. Fármacos previos (sí/no):

Heparina (sí/no):

ACO (sí/no):

Antiagregantes (sí/no):

Glucocorticoides (sí/no):

Antipalúdicos (sí/no):

Inmunosupresores (sí/no):

3. Eventos trombóticos confirmados (sí/no):

Arteriales (nº):

Venosos (nº):

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

Pérdidas gestacionales <10 semanas (nº):

Pérdidas gestacionales >10 semanas (nº):

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

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

Síndrome HELLP (nº):

Preeclampsia leve o moderada (nº):

Preeclampsia grave y parto > 34 semanas (nº):

DPPNI y parto > 34 semanas:

Parto pretérmino por otras causas (nº):

HTA gestacional (nº):

Diabetes gestacional (nº):

Muerte neonatal precoz (nº):

CIR (nº):

Macrosomía (nº):

Oligohidramnios (nº):

**F. Factores de riesgo transitorios para trombosis durante el seguimiento**

AHOE (sí/no):

Nuevas gestaciones (nº):

**G. Eventos relacionados con el SAF durante el seguimiento**

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

Pérdidas gestacionales <10 semanas (nº):

Pérdidas gestacionales >10 semanas (nº):

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

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

a. Arteriales (nº):

ACVA arterial (excepto AIT) (nº):

AIT (nº):

IAM (nº):

Angina inestable (sí/no):

Infarto renal o trombosis de a. renal (sí/no): Trombosis mesentérica (sí/no):

Trombosis arterial periférica (nº):

Otra localización (nº):

b. Venosos (nº):

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

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

a. Neurológicos

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

b. Hematológicos

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

c. Pulmonares

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

d. Cardiovasculares

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

e. Cutáneos

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

f. Renales

Proteinuria asintomática (sí/no):

Síndrome nefrótico (sí/no):

IRA (sí/no):

IRC (sí/no):

g. Gastrointestinales

Hemorragia digestiva (sí/no):

Perforación esofágica (sí/no):

Úlcus gástrico gigante (sí/no):

Úlcus duodenal atípico (sí/no):

EVOH (sí/no):

Hipertensión portal (sí/no):

Cirrosis hepática (sí/no):

h. Oculares (amaurosis fugax, sí/no):

i. Obstétricos

Síndrome HELLP (nº):

Preeclampsia leve o moderada (nº):

Preeclampsia grave y parto > 34 semanas (nº):

DPPNI y parto > 34 semanas:

Parto pretérmino por otras causas (nº):

HTA gestacional (nº):

Diabetes gestacional (nº):

Muerte neonatal precoz (nº):

CIR (nº):

Macrosomía (nº):

Oligohidramnios (nº):

j. Suprarrenales

Infarto hemorrágico bilateral (sí/no):

k. Osteoarticulares

Artritis (sí/no):

Osteonecrosis (sí/no):

4. SAF catastrófico (sí/no):

5. Exitus (sí/no):

Causa:

## H. Tratamientos instaurados durante el seguimiento

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

Heparina (sí/no):                      ACO (sí/no):                      Antiagregantes (sí/no):

Inmunoglobulina (sí/no):    Plasmaféresis (sí/no):              Interleucina-3 (sí/no):

Glucocorticoides (sí/no):    Antipalúdicos (sí/no):              Otros inmunosupresores  
(sí/no):

En caso de haberse instaurado tratamiento específico para el SAF (heparina, ACO y/o antiagregantes) durante el seguimiento, completar a continuación:

	Heparina	ACO	Antiagregantes
Fecha de instauración			
Duración (meses)			
Retirada (si/no)			
Fecha de retirada			

## Bibliografía

1. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010 Oct 30;376(9751):1498-509.
2. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002 Apr;46(4):1019-27.
3. Miyakis S, Lockshin Md, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006; 4:295-306.
4. Ruffatti A, Calligaro A, Hoxha A, et al. Laboratory and clinical features of pregnant women with antiphospholipid syndrome and neonatal outcome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Mar;62(3):302-7.
5. Martínez-Berriotxo A, Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV et al. Transiently positive anticardiolipin antibodies and risk of thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16(10):810-6.
6. Criado-García J, Fernández-Puebla RA, López Jiménez L, Velasco F, Santamaria M, Blanco-Molina A. Retirada de la anticoagulación en el síndrome antifosfolípido primario cuando se negativizan los anticuerpos anticardiolipina. *Rev Clin Esp*. 2008 Mar;208(3):135-7.
7. Al-Balushi MS, Hasson SS, Said EA, et al. Fluctuation in the Levels of Immunoglobulin M and Immunoglobulin G Antibodies for Cardiolipin and  $\beta$ 2-Glycoprotein among Healthy Pregnant Women. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2014 Nov;14(4):e478-85.
8. Coloma Bazán E, Donate López C, Moreno Lozano P, Cervera R, Espinosa G. Discontinuation of anticoagulation or antiaggregation treatment may be safe in patients with primary antiphospholipid syndrome when antiphospholipid antibodies became persistently negative. *Immunol Res*. 2013 Jul;56(2-3):358-61.
9. Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2009 Oct;7(10):1737-40.
10. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl. 1):S8-S16.
11. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014 Feb 5;311(5):507-20.

12. Erkan D, Derksen WJ, Kaplan V, et al. Real world experience with antiphospholipid antibody tests: how stable are results over time? *Ann Rheum Dis.* 2005 Sep;64(9):1321-5.
13. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, 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 Jun;74(6):1011-8.
14. Le Thi Thuong D, Tieulié N, Costedoat N, et al. The HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome: retrospective study of 16 cases in 15 women. *Ann Rheum Dis.* 2005 Feb;64(2):273-8.
15. Appenzeller S, Souza FH, Wagner Silva de Souza A, Shoenfeld Y, de Carvalho JF. HELLP syndrome and its relationship with antiphospholipid syndrome and antiphospholipid antibodies. *Semin Arthritis Rheum.* 2011 Dec;41(3):517-23.
16. Branch DW, Porter TF, Rittenhouse L, et al. Antiphospholipid antibodies in women at risk for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Apr;184(5):825-32.
17. Lima F, Khamashta MA, Buchanan NM, Kerlake S, Hunt BJ, Hughes GR. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 1996 Mar-Apr;14(2):131-6.
18. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol.* 1992 Oct;80(4):614-20.

