



**UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**  
Facultad de Medicina  
Departamento de Medicina y Psiquiatría

**TESIS DOCTORAL**

EVALUACIÓN DEL RIESGO TROMBÓTICO EN  
PACIENTES ASINTOMÁTICOS CON ANTICUERPOS  
ANTIFOSFOLÍPIDOS

Rosalía Demetrio Pablo

Directores:  
Dr. Víctor Martínez Taboada  
Dr. Pedro Muñoz Cacho









**UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**  
Facultad de Medicina  
Departamento de Medicina y Psiquiatría

**TESIS DOCTORAL**

EVALUACIÓN DEL RIESGO TROMBÓTICO EN  
PACIENTES ASINTOMÁTICOS CON ANTICUERPOS  
ANTIFOSFOLÍPIDOS

Rosalía Demetrio Pablo

Directores:

Dr. Víctor Martínez Taboada

Dr. Pedro Muñoz Cacho



Víctor Martínez Taboada, profesor asociado del Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas, Jefe de Sección del Servicio de Reumatología y Pedro Muñoz Cacho, Técnico de Salud Pública, Gerencia de Atención Primaria de Cantabria.

CERTIFICAN :

Que el presente trabajo titulado “Evaluación del Riesgo Trombótico en Pacientes Asintomáticos con Anticuerpos Antifosfolípidos” que presenta Rosalía Demetrio Pablo para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Cantabria, ha sido realizado bajo nuestra dirección en el Hospital Universitario “Marqués de Valdecilla”. Examinado el contenido del trabajo quedamos conformes con su presentación.

Y para que conste y surta efectos oportunos firmamos el presente documento en Santander, con fecha dos de diciembre de 2015.

Dr. Víctor Martínez Taboada

Dr. Pedro Muñoz Cacho





**UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**  
Facultad de Medicina  
Departamento de Medicina y Psiquiatría

**EVALUACIÓN DEL RIESGO TROMBÓTICO EN  
PACIENTES ASINTOMÁTICOS CON ANTICUERPOS  
ANTIFOSFOLÍPIDOS**

Tesis presentada para aspirar al grado de Doctor en Medicina y Psiquiatría realizada bajo la dirección del los Doctores Víctor Martínez Taboada y Pedro Muñoz Cacho.

Rosalía Demetrio Pablo

Santander, 2015



*A mi familia... como no podía ser de otra manera.*

*A mis padres... porque gracias a ellos soy lo que soy.*

*A mi marido... por su apoyo incondicional a pesar de las dificultades.*

*A mi hijo... por ser mi inspiración día a día.*



## AGRADECIMIENTOS:

Gracias de todo corazón a mis directores de tesis, Víctor Martínez Taboada y Pedro Muñoz Cacho, por su orientación y entrega. Gracias por enseñarme con entusiasmo y rigor el camino de la investigación científica. Gracias por creer en mí.

Gracias a Víctor, mi gratitud es inmensa por todo lo que ha hecho por mí desde que pisé por primera vez su consulta.

Gracias a Marcos López Hoyos, inmunólogo del Hospital Marqués de Valdecilla, por su colaboración desinteresada.

Gracias a mis amigos, que me apoyan en cada proyecto personal y profesional.

Gracias también a mis compañeros de trabajo del Servicio de Oftalmología, por hacerme sentir parte de su equipo.

---

---

---

# ÍNDICES

## I. ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN.....	1-16
1.1 Generalidades.....	1-2
1.2 Síndrome antifosfolípido y trombosis.....	2-7
1.3 Síndrome antifosfolípido y embarazo.....	8-14
1.4 Síndrome antifosfolípido y trombopenia.....	14-16
2. HIPÓTESIS.....	17
3. OBJETIVOS.....	19-20
3.1 A nivel vascular.....	19
3.2 A nivel obstétrico.....	20
3.3 A nivel hematológico.....	20
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	21-26
4.1 Selección de pacientes.....	21-22
4.2 Datos clínicos.....	22-23
4.3 Medida de anticuerpos antifosfolípidos.....	24-25
4.4 Análisis estadístico.....	26

---

5. RESULTADOS.....	27-57
5.1 Resultados obtenidos en el análisis de eventos trombóticos.....	27-34
5.2 Resultados obtenidos en el análisis de eventos obstétricos.....	35-48
5.2.1 Análisis de resultados mediante inclusión del total de embarazos ocurridos antes y después de presentar la serología positiva para anticuerpos antifosfolípidos.....	35-42
5.2.1.1 Unidad de análisis el número de mujeres embarazadas (n=39).....	35-40
5.2.1.2 Unidad de análisis el total de embarazos (n=92) de las 39 mujeres embarazadas.....	40-42
5.2.2 Análisis de resultados mediante inclusión de los embarazos ocurridos después de presentar serología positiva para anticuerpos antifosfolípidos.....	43-48
5.2.2.1 Unidad de análisis el número de mujeres embarazadas (n=15).....	43-46
5.2.2.2 Unidad de análisis el total de embarazos (n=38) de las 15 mujeres embarazadas.....	46-48
5.3 Resultados obtenidos en el análisis de trombopenia .....	49-57
6. DISCUSIÓN.....	59-80
6.1 A nivel vascular.....	59-66
6.2 A nivel obstétrico.....	66-72
6.3 A nivel hematológico.....	72-77
6.4 Limitaciones.....	77-80
7. CONCLUSIONES.....	81-83
7.1 A nivel vascular.....	81-82
7.2 A nivel obstétrico.....	82
7.3 A nivel hematológico.....	82-83
8. BIBLIOGRAFÍA.....	85-101
9. APÉNDICES.....	103-107
9.1 Apéndice 1: Escala de riesgo trombótico según carga de autoanticuerpos.....	103-104
9.2 Apéndice 2: APS- S: Antiphospholipid Score.....	104
9.3 Apéndice 3: GAPSS: Global Antiphospholipid Score.....	105
9.4 Apéndice 4: Consentimiento Comité de Ética.....	106
9.5 Apéndice 5: Curvas ROC APS-S y GAPSS.....	107



---

## II. ÍNDICE DE TABLAS

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos de Síndrome Antifosfolípido (SAF). Sydney 2006.

**Tabla 2.** Comparativa de los estudios publicados sobre desarrollo de trombosis en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos.

**Tabla 3.** Resumen de los principales factores predictivos de trombosis encontrados en la literatura.

**Tabla 4.** Características demográficas de los 138 pacientes estudiados.

**Tabla 5.** Comparativa demográfica de los pacientes sin trombosis frente a pacientes que desarrollaron trombosis.

**Tabla 6.** Factores de riesgo independientes para trombosis mediante análisis univariante.

**Tabla 7.** Frecuencias y Odds Ratio de los distintos anticuerpos antifosfolípidos entre los pacientes que desarrollaron trombosis y los que no.

**Tabla 8.** Análisis multivariante incluyendo factores de riesgo cardiovasculares clásicos y anticuerpos anticardiolipina IgM con el método ENTER.

**Tabla 9.** Riesgo de trombosis en función de la carga de autoanticuerpos.

**Tabla 10.** Datos demográficos, clínicos y analíticos de los pacientes que desarrollaron trombosis.

**Tabla 11.** Influencia de tratamiento con AAS en la prevención de trombosis.

**Tabla 12.** Resultados de la validación de las escalas de riesgo APS-S y GAPSS en nuestra población.

**Tabla 13.** Descriptivo de las dos pacientes que evolucionaron a Síndrome Antifosfolípido obstétrico.

**Tabla 14.** Descriptivo de las complicaciones obstétricas sobre el total de mujeres embarazadas tanto antes como después de conocer la serología para anticuerpos antifosfolípidos positiva.

**Tabla 15.** Relación entre el tipo de anticuerpo antifosfolípido y las complicaciones obstétricas en el análisis de 39 mujeres embarazadas antes y después de la determinación serológica positiva.

**Tabla 16.** Relación entre la carga de autoanticuerpos y el número de complicaciones obstétricas sobre 39 mujeres embarazadas antes y después de la serología de anticuerpos antifosfolípido positiva.

---

**Tabla 17.** Influencia del tratamiento en el desarrollo de complicaciones obstétricas de 39 mujeres embarazadas antes y después de la serología para anticuerpos antifosfolípidos positiva.

**Tabla 18.** Influencia del tratamiento sobre los distintos tipos de complicaciones obstétricas analizadas en 39 mujeres embarazadas antes y después de la serología positiva.

**Tabla 19.** Descriptivo de las complicaciones obstétricas sobre el total de 92 embarazos que ocurrieron en las 39 mujeres embarazadas tanto antes como después de conocer la serología para anticuerpos antifosfolípidos positiva.

**Tabla 20.** Valores de medias y mediana de los datos registrados en el parto.

**Tabla 21.** Influencia del tratamiento en el desarrollo de complicaciones obstétricas sobre 92 embarazos de 39 mujeres embarazadas antes y después de la serología para anticuerpos antifosfolípidos positiva.

**Tabla 22.** Influencia del tratamiento sobre los distintos tipos de complicaciones obstétricas analizadas en 92 embarazos de 39 mujeres embarazadas antes y después de la serología positiva.

**Tabla 23.** Descriptivo de las complicaciones obstétricas de 15 mujeres embarazadas después de la serología para anticuerpos antifosfolípido positiva.

**Tabla 24.** Relación entre el tipo de anticuerpo antifosfolípido y las complicaciones obstétricas en el análisis de 15 mujeres embarazadas después de la determinación serológica positiva.

**Tabla 25.** Relación entre la carga de autoanticuerpos y el número de complicaciones obstétricas sobre 15 mujeres embarazadas después de la serología de anticuerpos antifosfolípido positiva.

**Tabla 26.** Influencia del tratamiento en el desarrollo de complicaciones obstétricas de 15 mujeres embarazadas después de la serología para anticuerpos antifosfolípidos positiva.

**Tabla 27.** Descriptivo de las complicaciones obstétricas en el total de 38 embarazos de 15 mujeres posteriores a la serología positiva.

**Tabla 28.** Influencia del tratamiento en el desarrollo de complicaciones obstétricas sobre 38 embarazos de 15 mujeres embarazadas después de la serología para anticuerpos antifosfolípidos positiva.

**Tabla 29.** Influencia del tratamiento sobre los distintos tipos de complicaciones obstétricas en 38 embarazos de 15 mujeres embarazadas después de la serología para anticuerpos antifosfolípidos positiva.

**Tabla 30.** Características demográficas del grupo de pacientes con trombopenia frente al grupo sin trombopenia.

**Tabla 31.** Asociación entre tabaco y trombopenia.

**Tabla 32.** Características demográficas, analíticas y clínicas de los pacientes con trombopenia (n=17).

**Tabla 33.** Asociación entre número de anticuerpos positivos y trombopenia.

**Tabla 34.** Asociación entre Anticoagulante Lúpico y trombopenia.

**Tabla 35.** Asociación entre trombopenia y trombosis.

**Tabla 36.** Resultado obstétrico de gestantes trombopénicas frente a no trombopénicas en un total de 92 embarazos.

**Tabla 37.** Estudios publicados sobre escalas de riesgo para desarrollo de clínica de síndrome antifosfolípido.

**Tabla 38.** Estudios con resultados obstétricos en pacientes con criterio analítico pero no clínico para síndrome antifosfolípido.

**Tabla 39.** Comparativa de los distintos estudios publicados en población con PTI y población con serología positiva para SAF.

### III. ÍNDICE DE FIGURAS

**Figura 1.** Frecuencia de los distintos anticuerpos entre el grupo de pacientes con trombosis y el grupo libre de trombosis, expresado en %.

**Figura 2.** Distribución de anticuerpos entre las 39 pacientes que desarrollaron complicaciones obstétricas antes y después de la serología positiva frente a las que no. Resultados numéricos expresados en %.

**Figura 3.** Distribución de anticuerpos entre las 15 pacientes que desarrollaron complicaciones obstétricas después de la serología positiva frente a las que no. Resultados numéricos expresados en %.

**Figura 4.** Asociación entre número de anticuerpos antifosfolípidos positivos y trombopenia.

**Figura 5.** Relación de los distintos tipos de anticuerpos antifosfolípido entre el grupo con trombopenia y el grupo sin trombopenia.

---

# ABREVIATURAS

**AAS:** Ácido Acetil Salicílico

**AB2GPI:** Anticuerpos anti-beta 2 glicoproteína I

**aCL:** Anticuerpos anticardiolipina

**ACO:** Anticoagulación Oral

**aFL:** Anticuerpos antifosfolípidos

**AI:** Autotínimune

**AL:** Anticoagulante Lúpico

**APLASA:** Antiphospholipid Antibody Acetylsalicylic Acid Study (Estudio Antifosfolípido Ácido Acetil Salicílico)

**APS-Score:** Antiphospholipid Syndrome- Score (escala de síndrome antifosfolípido)

**APTT:** Activated Partial Thromboplastin Time (Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado)

**CIR:** Crecimiento Intraútero Retardado

**DLP:** Dislipemia

**dRVVT:** Dilute Russell's Viper Venom Time (Tiempo de Veneno de Víbora de Russel Diluido)

**EC:** Ensayo Clínico

**ELISA:** Enzimoimmunoensayo

**FRCV:** Factores de Riesgo Cardiovascular

---

**GAPSS:** Global Antiphospholipid Syndrome - Score (escala global de síndrome antifosfolípido)

**GP:** glicoproteína

**GPL:** IgGaCL

**HBMP:** Heparina de Bajo Peso Molecular

**HELLP:** Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelet (anemia hemolítica, aumento de enzimas hepáticas y plaquetas bajas)

**HTA:** Hipertensión Arterial

**IC:** Intervalo de Confianza

**ISTH:** International Society of Thrombosis and Haemostasis (Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia)

**KCT:** Kaolin Clotting Time (Tiempo de Coagulación con Kaolin)

**L:** Litro

**LES:** Lupus Eritematoso Sistémico

**mg/kg/d:** miligramo por kilo y día

**MO:** Médula Ósea

**MPL:** IgMaCL

**N:** Número de pacientes

**ND:** No Datos

**NOI:** Neuritis Óptica Isquémica

**OR:** Odds Ratio

**P:** Significación estadística

**PROMISSE:** Predictors of pRegnancy Outcome: bioMarkers In antiphospholipid antibody Syndrome and Systemic lupus Erythematosus (Predictores de Evolución de Embarazo: Biomarcadores en Síndrome Antifosfolípido y Lupus Eritematoso Sistémico)

**PS/PT:** Phosphatidylserine/Prothrombin (Fosfatidilserina/Protrombina)

**PTI:** Púrpura Trombocitopénica Idiopática

**RITAPS:** Rituximab in Antiphospholipid Syndrome (Rituximab en Síndrome Antifosfolípido)

**RMN:** Resonancia Magnética Nuclear

**RR:** Riesgo Relativo

**SAF:** Síndrome Antifosfolípido

**SSC:** Scientific Committee for Standardization (Comité Científico de Estandarización)

**TAC:** Tomografía Axial Computarizada

**TMB:** Tetrametilbenzidina

**U/ml:** Unidades por mililitro

---

---

---



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 GENERALIDADES

El Síndrome Antifosfolípido (SAF) es un desorden inmunitario adquirido, definido por la presencia de trombosis (arterial o venosa) o morbilidad del embarazo junto con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aFL) positivos, tales como anticuerpos anticardiolipina (aCL), anti-beta2 glicoproteína I (AB2GPI) o anticoagulante lúpico (AL).

El término “SAF primario” hace referencia al SAF que ocurre en ausencia de otras patologías, mientras que el “SAF secundario” identifica aquellos que aparecen en el contexto de otras enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico (LES).

El diagnóstico de SAF requiere tanto de evidencia clínica (trombosis o patología obstétrica) como de evidencia analítica (presencia confirmada y repetida de aFL). Así queda declarado en el consenso internacional de Sapporo (1), revisado posteriormente en Sydney (2) (**Tabla 1**).

---

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Síndrome Antifosfolípido (SAF). Sydney 2006.

#### Requisitos clínicos

Trombosis vascular:

- 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:

- 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.
- 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.
- 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

- Anticoagulante lúpico (AL) (determinado según las normas de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia).
- Anticuerpos anticardiolipina (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 de ELISA.
- Anticuerpos anti Beta 2 glicoproteína I (AB2GPI) IgG y/o IgM a títulos superiores al percentil 99 de la población sana, medidos por técnicas estandarizadas de ELISA

Se considerará diagnóstico de **SAF definitivo** cuando estén presentes al menos un criterio clínico más un criterio analítico que sea positivo en al menos dos ocasiones, separadas por un intervalo de al menos 12 semanas.

La prevalencia de aFL es variable en las distintas poblaciones, habiéndose descrito una prevalencia del 10% en donantes de sangre sanos (3,4), de un 30-50% en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) (5-7), de un 10-26% en pacientes con un primer episodio de ictus isquémico (8-10), de un 4-21% en primeras trombosis (11,12) y de un 10-40% en mujeres con abortos recurrentes (13,14).

## 1.2 SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO Y TROMBOSIS

Al igual que las prevalencias varían según las poblaciones estudiadas, también lo hacen las tasas de trombosis, habiendo diferentes estudios que describen el riesgo aumentado de trombosis asociado a aFL. Así, los pacientes con LES tienen una alta prevalencia de trombosis aún en ausencia de aFL (5). Actualmente el LES se considera factor de riesgo cardiovascular independiente debido a que la presencia de inflamación sistémica provoca aterosclerosis acelerada (6). Se han descrito tasas anuales de trombosis del 3,8% en LES con aFL positivos (14). La tasa de

incidencia anual de trombosis para pacientes con aFL positivos, sin historia clínica de trombosis ni enfermedad obstétrica, varían en los distintos estudios desde cero, en pacientes sin patología asociada (Girón et al.) (15), hasta 1,3-2,8/100 pacientes-año, en estudios que mezclan población sana con población con LES y otras enfermedades autoinmunes (15-23). En mujeres con abortos recurrentes se han descrito tasas de 7,4/100 pacientes-año en aquellas que no recibieron tratamiento (13,14). La **tabla 2** resume los principales estudios publicados al respecto, con la tasa de incidencia anual y el uso o no de profilaxis. El riesgo varía en función del tipo de estudio, la población estudiada y la estrategia terapéutica.

Tabla 2. Comparativa de los estudios publicados sobre desarrollo de trombosis en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos.

ESTUDIO	SEGUIMIENTO	NÚMERO PACIENTES	EDAD MEDIA (años)	NÚMERO DE MUJERES	POBLACIÓN ESTUDIADA	ENFERMEDAD ASOCIADA	TRATAMIENTO	TASA TROMBOSIS	OTROS RESULTADOS
Finazzi 1996	Prospectivo	360	39	242	Pacientes aFL +	LES (37%)	ND	0,95/100 pac-a	FR independientes para trombosis: trombosis previa y Ig G aCL
Girón 2004	Prospectivo	404	44,4	1. Cohorte SAF: 105 2. Cohorte asintomáticos: 117	1. Cohorte de 226 SAF 2. Cohorte de 178 aFL + asintomáticos	1. Enfermedad AI en el 70% (LES 58%) 2. Ninguna enfermedad AI en el grupo 2.	1. ACO en pacientes con trombosis previa 2. Heparina o AAS sólo en situaciones de riesgo (cirugía, inmovilización)	1. En SAF: 46,9% de los pacientes trombosis venosa y el 31% trombosis arterial 2. En asintomáticos: ninguno	1. En SAF 51% pérdida fetal. 2. En asintomáticos: ninguna. FR adicional en el momento de la trombosis (p<0.01)
Fonastero 2005	Prospectivo	194	42	132	Pacientes con aFL + con o sin clínica	24,3% LES 50% trombosis previa	Warfarina en pacientes con trombosis previa	20,1% de los pacientes (tasa: 2,8/100 pac-a)	FR independientes para trombosis: Sexo masculino, trombosis previa, AB2GPI (p<0,05)
Erkan 2007	Prospectivo Grupo 1 ensayo clínico (APLASA) Grupo 2 cohorte	Grupo 1: 98 Grupo 2: 74	1. AAS: 43,1, placebo: 42,7. 2. AAS 47,8, placebo 46,2.	1. AAS: 44; placebo: 44 2. AAS: 58; placebo 13	Pacientes sin clínica de SAF con aFL +	1. Grupo placebo: 68% LES. Grupo AAS 63% LES. 2. Grupo placebo 69% LES. Grupo AAS 28% LES	AAS vs placebo	1. AAS: 2,75/100 pac-a Placebo: 0 2. AAS 2,70/100 pac-a. Placebo: 0	1. AAS no protege. Baja tasa de trombosis en aFL + asintomáticos 2. AAS no protege
Hereng T 2008	Retrospectivo	103	AAS: 40,1, No AAS: 44,7	AAS: 67 No AAS: 24	Pacientes sin clínica de SAF aFL +	36% LES en ambos grupos (AAS y no AAS)	AAS vs no tratamiento	18% de los pacientes (37% LES)	AAS protege en aFL + con LES (p=0,03)
Ruffati 2009	Retrospectivo	370	34	344	Pacientes sin clínica de SAF aFL +	62,4% enfermedades AI (35,7% LES)	134 AAS	1,64/100 pac-a	AAS protege (p=0,000) FR independientes para trombosis: HTA (P=0,000) e IgG aCL (P=0,008)
Pengo V 2011	Prospectivo	104	45	82	Pacientes sin clínica de SAF aFL +	47% enfermedades AI (13% LES)	33% AAS	Tasa de incidencia anual: 5,3%	AAS no protege FR independientes de trombosis: sexo masculino (p=0,007) y FRCV (p=0,01) Mayor morbilidad observada en pacientes con aFL +

Tabla 2. Comparativa de los estudios publicados sobre desarrollo de trombosis en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos. (continuación)

ESTUDIO	SEGUIMIENTO	NÚMERO PACIENTES	EDAD MEDIA (años)	NÚMERO DE MUJERES	POBLACIÓN ESTUDIADA	ENFERMEDAD ASOCIADA	TRATAMIENTO	TASA TROMBOSIS	OTROS RESULTADOS
Ruflati 2011	Prospectivo	258	41	223	Pacientes sin clínica de SAF aFL+	69% enfermedades AI (27% LES)	Profilaxis en situaciones de riesgo (cirugía, inmovilización): 138 con AAS, 2 con warfarina	Tasa de incidencia anual: 1,86%	FR independientes para trombotosis: HTA y AL (p<0,05) La profilaxis disminuye el riesgo de trombotosis en situaciones de riesgo (p<0,05)
Mustonen 2014	Prospectivo	119	35	119	Pacientes sin clínica de SAF aFL+	61% enfermedades AI (36% LES)	45 AAS 39 AAS o HBPM en situaciones de riesgo	Tasa de incidencia anual: 1 aFL+; 0,74% 2 aFL+; 1,15% 3 aFL+; 1,85%	AAS no protege. La positividad para 2 o 3 anticuerpos se asocia a mayor riesgo trombotico. Tabaco FR para trombotosis. No resultados obstétricos concluyentes
Demetrio 2015*	Retrospectivo	138	AAS:102 No AAS: 36	119	Pacientes sin clínica de SAF aFL+	19,5% LES	102 AAS	Trombotosis 9,4%	AAS tendencia a la protección no significativa. FR independientes para trombotosis: HTA, DLP, tabaco y aCL. IgM(p<0,005). La positividad para 3 anticuerpos se asocia a mayor riesgo trombotico (p=0,004)

SAF: síndrome antifosfolípido; aFL: anticuerpos antifosfolípidos; AL: anticoagulante lúpico; aCL: anticuerpos anticardiolipina;

AB2GPI: anticuerpos anti-B2 glicoproteína I; APLASA: Antiphospholipid Antibody Acetylsalicylic Acid; LES: lupus eritematoso sistémico;

AI: autoinmune; ND: sin datos; pac-a: pacientes al año; ACO: anticoagulantes orales; FR: Factores de riesgo; FRCV: factores de riesgo cardiovascular;

AAS: ácido acetil salicílico; HTA: hipertensión arterial; DLP: dislipemia.

\*Datos del presente estudio.

En la bibliografía son numerosos los factores predictivos de trombosis ya descritos en pacientes con criterio analítico pero no clínico de SAF. Entre los factores demográficos, el sexo masculino podría aumentar el riesgo de trombosis para algunos autores (17,22). Como antecedentes personales, la historia previa de trombosis ha sido identificada como factor de riesgo para padecer un nuevo evento trombotico (16,17). Los factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) clásicos como el tabaco (24) o la Hipertensión Arterial (HTA) (20,21) podrían aumentar el riesgo de trombosis en pacientes con aFL positivos, con o sin LES. Por otra parte, entre las enfermedades asociadas, el propio LES ha resultado un factor de riesgo independiente de trombosis en pacientes con serología persistentemente positiva (25). A nivel analítico, el AL ha sido el anticuerpos más fuertemente asociado a trombosis (21,26). Finazzi G y otros autores (8, 16, 20) han encontrado que niveles medio-altos de aCL IgG son factor de riesgo independiente para trombosis, así lo apoyan 16 de los 26 estudios analizados en una revisión de la literatura publicada por Galli et al. (26). Aunque el estudio HUNT no encontró esta asociación en la población general (27). Para Forastiero et al. (17), la AB2GPI ha resultado un marcador de riesgo trombotico entre estos pacientes. La **tabla 3** resume los principales factores de riesgo de trombosis encontrados en la literatura.

Tabla 3. Resumen de los principales factores predictivos de trombosis encontrados en la literatura.

	<b>FACTOR DE RIESGO</b>
<b>DEMOGRÁFICO</b>	Sexo masculino (17,22)
<b>HISTORIA CLÍNICA</b>	Trombosis previa (16,17)
<b>FRCV CLÁSICOS</b>	Tabaco (24) HTA (20,21)
<b>ENFERMEDADES ASOCIADAS</b>	LES (26)
<b>SEROLOGÍA</b>	AL (21,29) aCL IgG (8,16,20) AB2GPI (17) Triple positividad (22,24)

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; LES: lupus eritematoso sistémico; AL: anticoagulante lúpico; aCL: anticuerpos anticardiolipina; AB2GPI: anticuerpos anti-beta2 glicoproteína I.

Aunque los aFL tienen una fuerte correlación con la trombosis y la morbilidad del embarazo, el valor de cada tipo de aFL como marcador de SAF aún no está aclarado, siendo objeto de debate por varios motivos (28). Tanto la difícil estandarización en las mediciones (28-30) como

la prevalencia de los mismos en enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, cáncer, enfermedad hepática e incluso población sana, podría llevar a un sobrediagnóstico a base de falsos positivos.

Por otra parte es sabido que, en pacientes con diagnóstico de SAF, la positividad múltiple para los distintos aFL se asocia con mayor riesgo de trombosis. Pengo et al. (22) en un estudio multicéntrico prospectivo, demuestran que la incidencia de trombosis en pacientes asintomáticos con serología de SAF positiva es mayor en aquellos con tres tipos de anticuerpos positivos, frente a aquellos con uno o dos anticuerpos positivos, presentando dicha cohorte una prevalencia de enfermedades autoinmunes del 47% (13% LES). Mustonen et al. (24) publican un estudio prospectivo en 2014 de 119 pacientes que tampoco cumplen criterio clínico de SAF pero sí analítico, con un aumento de la tasa anual de trombosis en aquellos con mayor carga de autoanticuerpos. Recientemente se han formulado 3 sistemas de Score para cuantificar el riesgo de trombosis o de eventos obstétricos en SAF, intentando ayudar al clínico a estratificar el riesgo de sus pacientes. Los dos primeros Scores están basados en el perfil de aFL (31-34) mientras que el más reciente (GAPSS: Global Antiphospholipid Score) incluye además factores de riesgo cardiovasculares (35-38). Los apéndices 1, 2 y 3 muestran cada una de las escalas con las variables utilizadas. En relación a la profilaxis primaria de estos pacientes, sigue siendo un debate abierto. Lo que sí parece ser unánime es el tratamiento con ácido acetil salicílico (AAS) a dosis bajas en pacientes con LES para prevenir trombosis arterial o venosa (39,40). Sin embargo, en pacientes asintomáticos con aFL positivos sin LES asociado, el clínico puede presentar dudas a la hora de decidir tratar o no y cual sería el tratamiento de elección. Únicamente hay publicado un ensayo clínico (estudio APLASA: Antiphospholipid Antibody Acetylsalicylic Acid Study) (18) donde no encuentran diferencias entre placebo y AAS en una población donde el 63% tenían LES asociado. El resto de estudios son observacionales y en su mayoría mezclan pacientes sanos con pacientes con LES y otras enfermedades autoinmunes, probablemente por la dificultad de reclutar pacientes sanos con serología positiva persistente. Un solo estudio, el de Girón et al. (15), estudia 178 pacientes sin enfermedades asociadas, de los cuales ninguno desarrolló trombosis.

---

### 1.3 SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO Y EMBARAZO

Respecto a la clínica obstétrica asociada a SAF, tres son las situaciones clínicas incluidas en los criterios diagnósticos de SAF de Sydney:

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.

Por otra parte, se ha descrito en estas pacientes un aumento en la incidencia de preeclampsia grave precoz complicada con anemia hemolítica, aumento de enzimas hepáticas y trombopenia, lo que caracteriza el síndrome HELLP (41). Además, dada la insuficiencia vascular útero-placentaria, estas mujeres pueden asociar restricción del crecimiento intrauterino (CIR) y nacimientos prematuros.

Tradicionalmente se ha aceptado la hipótesis de que la etiología de la morbilidad obstétrica asociada a SAF reside en la vasculopatía decidual y trombosis placentaria mediada por aFL, lo cual alteraría el flujo sanguíneo placentario (42-48). A nivel experimental se han publicado varios estudios en ratones que apoyarían un modelo de causa-efecto. Pierangeli et al. en 1996 (46) reprodujeron fenómenos trombóticos en ratones a través de inyección de aFL monoclonales y policlonales de pacientes con SAF. Halperin et al. en 2002 (49) observaron un aumento de la reabsorción de fetos en las ratas receptoras tras la inyección intrauterina de aFL de origen humano. Sin embargo otros autores obtuvieron una gran variabilidad de resultados en estudios animales (50).

Los mecanismos de acción principales que podrían estar involucrados son: la trombosis, la interferencia en el balance prostaciclina/tromboxano y la alteración en las moléculas de adhesión entre los elementos del trofoblasto (51). Los aFL podrían disminuir la secreción hormonal placentaria y alterar la invasión trofoblástica lo que provocaría una placentación defectuosa. Por otra parte también se ha postulado la activación del complemento como causa de las altera-



ciones placentarias (52), llegando a ser un requerimiento absoluto para algunos autores (53). La activación del complemento mediada por aFL alteraría los factores angiogénicos provocando la alteración en la vascularización placentaria (54). Esto podría explicar la asociación entre aFL y las pérdidas de embarazo tempranas, mientras que el mecanismo trombótico justificaría las pérdidas fetales tardías. En esta línea, podría ser que el efecto beneficioso de la heparina se debiese a la inhibición del complemento, lo cual explicaría por qué el fondaparinux o la hirudina son inefectivos en la prevención de pérdidas obstétricas. Así, Giraldi et al. en 2004 (52) mediante un estudio en ratones postularon que la heparina protege de la pérdida fetal por la inhibición del complemento y no por su efecto anticoagulante. Hills et al. en 2006 (55) demostraron un efecto citoprotector de la heparina sobre las células trofoblásticas, confiriendo resistencia a la apoptosis. Desde el punto de vista anatomopatológico, Franco et al. en 2001 (56) mediante el estudio de 108 placentas que habían sufrido un infarto documentado, encontraron que menos del 4% de esas mujeres presentaron aFL +. Sebire et al. en 2003 (57) examinaron las placentas de 60 mujeres con SAF primario y de 61 mujeres con aFL negativos, sin encontrar ninguna anomalía histopatológica específica en las pacientes con SAF, aunque las enfermedades uteroplacentarias fueron más comunes y el tratamiento con AAS y heparina podría haber modificado algún hallazgo patológico placentario. Van Horn et al. en 2004 (58) encontraron la misma cantidad de necrosis, inflamación y trombosis en las placentas de pacientes con morbilidades obstétricas con o sin aFL positivos. Respecto a los estudios experimentales animales, Weiler et al. en 2008 (59) no hallaron infartos placentarios en ratones que fueron infundidos con aFL. En relación con la preeclampsia, en la población general ocurre aproximadamente en el 8% de los embarazos, pudiendo llegar a una frecuencia mayor del 50% en mujeres con SAF (60). Muchas han sido las publicaciones respecto el papel de los aFL como factor de riesgo de preeclampsia, siendo aún controvertido. Tanto estudios retrospectivos de casos y controles, que encontraban asociación de AL y aCL con dichas complicaciones (61,62), como distintas investigaciones prospectivas, han encontrado relación entre los diferentes aFL con estados hipertensivos del embarazo (63-65). En 2001 Dreyfus et al. (66) encuentran una asociación entre AL y aCL con preeclampsia, resultados apoyados por Branch et al. (67). Dada la gran variedad de anticuerpos

---

disponibles en la actualidad y los distintos resultados encontrados en la literatura, en 2009 Yamada et al. (68) llevaron a cabo un estudio prospectivo con el objetivo de identificar una relación entre el perfil de autoanticuerpos medidos en una etapa precoz del embarazo y los resultados obstétricos adversos mediante el seguimiento de 1155 mujeres embarazadas. Obtuvieron una asociación significativa entre aCL IgG y la hipertensión inducida por el embarazo así como nacimientos pretérminos. Además, el AL se asoció con nacimiento pretérmino y CIR. Por otro lado señalaron la carga de autoanticuerpos como predictor de alto riesgo de hipertensión durante el embarazo, de tal manera que las mujeres con positividad múltiple deberían ser manejadas con más precaución. Estos resultados irían de la mano de los hallazgos de distintos autores respecto a la carga de autoanticuerpos y la clínica del SAF (22,69,70). En 2010 Do Prado et al. (71) realizan una revisión sistemática de la literatura y un meta-análisis con el objetivo de encontrar la posible evidencia científica entre aCL y preeclampsia, dada la controversia de las diferentes publicaciones. Incluyeron 12 estudios con importante heterogeneidad entre ellos (63,64,66,72,73,74-80) y obtuvieron una OR de 2.86 (IC 95% 1,37-5,98) para aCL y preeclampsia, llegando a ser una OR de 11,15 (IC 95% 2,66-46,75) para preeclampsia grave.

Otro de los aspectos clínicos que más preocupan al médico y al paciente son las pérdidas fetales. No existe consenso acerca del perfil de autoanticuerpos que predice las pérdidas de embarazo asociadas a aFL+. El primer estudio prospectivo controlado se llevó a cabo por Out et al. en 1992 (81) donde estudiaban pacientes con o sin LES y con complicaciones clínicas de SAF. De todas estas pacientes, 59 presentaban aFL+ (SAF) y 54 eran negativos (sospecha de SAF seronegativo). Como resultados obtuvieron que el AL predecía la pérdida fetal ( $p=0,032$ ) y los aCL el bajo peso al nacer ( $p=0,034$ ). Ni el LES ni la trombosis previa resultaron significativos. No se obtuvieron datos concluyentes para preeclampsia. Ruffatti et al. en 2006 (82) en un estudio de 53 pacientes con SAF obstétrico (sin enfermedades autoinmunes asociadas), 16 de las cuales con trombosis previa, obtuvieron que la carga de autoanticuerpos y la trombosis previa son predictores de pérdidas de embarazo con resultados estadísticamente significativos. Pero no incluyen pacientes asintomáticos o que no cumplan criterios clínicos para SAF. Opatrny et al. en el mismo año (83) llevaron a cabo un metaanálisis sobre 25 estudios (84-108) con el objetivo de medir la fuerza de asociación entre la pérdida fetal recurrente (definida como 2 o más pérdidas) y la presencia

de aFL en mujeres sin enfermedades autoinmunes. La mayoría de dichos estudios no realizó confirmación de la serología. Además, presentaban una variabilidad marcada en la definición de pérdida fetal, en las características de la muestra y del grupo control, en la inclusión o no de trombosis previa y en la estandarización de las medidas. Concluyeron que el AL fue el anticuerpo más fuertemente asociado a pérdida fetal recurrente, con un OR de 7,79 (IC 95% 2,30-26,45). La aCL IgG resultó significativa para pérdida fetal temprana (OR 3,56, IC 95% 1,48-8,59) y tardía (OR 3,57, IC 95% 2,26-5,65) y la aCL IgM para pérdida fetal tardía (OR 5,61, IC 95% 1,26-25,03). Lockshin et al. en 2012 (109) llevaron a cabo un estudio multicéntrico prospectivo llamado PROMISSE (Predictors of pRegnancy Outcome: bioMarkers In antiphospholipid antibody Syndrome and Systemic lupus Erythematosus). Se llevó a cabo un seguimiento mensual del embarazo comparando 144 mujeres con aFL, de las cuales 57 padecían LES y 28 tenían morbilidad obstétrica previa, frente a 159 mujeres sanas del grupo control. Excluyeron aquellas pérdidas < a 12 semanas dada la dificultad de identificar su etiología, en su mayoría alteraciones cromosómicas. Obtuvieron que las pacientes con AL positivo, con trombosis previa y/o con LES asociado, tenían un riesgo aumentado de sufrir una pérdida fetal. Los resultados a nivel de riesgo fueron: OR de 12,5 (IC 95% 2,92-50,54) para AL, OR de 1,90 (IC 95% 1,14-3,17) para trombosis previa y OR de 2,16 (IC 95% 1,27-3,68) para LES. Ruffatti et al. en 2011 (70) estudiaron los factores de riesgo para fracaso obstétrico en un estudio retrospectivo multicéntrico de 410 pacientes con SAF 1° definido tratadas con los protocolos terapéuticos convencionales (heparina+AAS o AAS solo). Hallaron una OR de 6 (IC 95% 1,7-20,8) para LES u otras enfermedades autoinmunes, una OR de 12,1 (IC 95% 1,3-115,3) para historia previa de trombosis o morbilidad obstétrica y una OR de 4,1 (IC 95% 1,0-16,7) para la positividad para los 3 tipos de anticuerpos incluidos en los criterios analíticos de SAF (AL, aCL y AB2GPI). Así, la carga de autoanticuerpos aparece como marcador de riesgo de desarrollo de complicaciones en SAF.

Inicialmente, dado que la mayoría de estas complicaciones se observaban en pacientes con LES, se pensó en el tratamiento con corticoides como una posibilidad terapéutica. Varios ensayos clínicos demostraron que asociar prednisona no aportaba beneficio frente al AAS solo (110-113). Esto hizo que se abandonasen los corticoides como tratamiento primario del SAF. Sin embargo, algún estudio reciente plantea el uso de corticoides a dosis bajas hasta la semana 14 en pacientes

---

con SAF y pérdidas de embarazo resistentes a otros tratamientos asociado a heparina de bajo peso molecular (HBPM) y AAS (114). Actualmente el tratamiento preventivo se apoya en el uso de heparina y AAS. El AAS podría mejorar, aunque no está demostrado, el balance prostaciclina/tromboxano y la heparina actuaría mediante la inhibición del complemento en la protección temprana y mediante su efecto anticoagulante en la protección tardía. En un metaanálisis publicado en 2010 por Mak et al. (115) sobre pacientes con abortos recurrentes y aFL positivos, obtuvieron una tasa de nacidos vivos mayor en aquellas pacientes que recibieron heparina (no fraccionada o HBPM) más AAS comparado con AAS solo (RR 1,30 IC 95% 1,04-1,63). Posteriormente, Clark et al. en 2012 (116) publicaron otro metaanálisis de 7 ensayos clínicos randomizados (111,117-123) para evaluar la combinación de heparina con AAS en la tasa de nacidos vivos de pacientes con aFL. Todos los estudios midieron aCL y AL, a excepción de Kutteh et al. (117) que no registraron el AL. Las tasas de nacidos vivos fue similar usando heparina no fraccionada (71%) o HBPM (84%) asociadas al AAS entre los distintos ensayos clínicos. A nivel de resultados en el estudio de AAS solo, hubo gran diferencia entre los distintos estudios incluidos, variando del 42,2% al 80%. En ambos metaanálisis está presente una gran heterogenicidad, con gran variabilidad en los criterios de inclusión, de tal modo que unos ensayos clínicos excluyen mujeres con trombosis previa y otros aquellas con AL (117). Además la falta de estandarización y los distintos aFL estudiados podrían ser para los autores la causa de la falta de consistencia y de predicibilidad en los resultados. A pesar de que hay algunas publicaciones, como la de Gates et al. (120) que no apoyan el uso de heparina+AAS frente a AAS solo, y que una revisión de la Cochrane en 2005 (124) concluyó que sigue siendo una incertidumbre el manejo de estos pacientes, Clark et al. (116) recomiendan el uso de heparina+AAS en pacientes con pérdidas de embarazo recurrentes y aFL. Por otra parte el uso de gammaglobulinas endovenosas no ha demostrado ventajas frente al tratamiento de HBPM+AAS (125), reservándose para algunos casos refractarios. La gran dificultad de la revisión bibliográfica respecto a la clínica obstétrica de SAF, su relación con los distintos tipos de aFL y su tratamiento, reside en la enorme heterogenicidad de las publicaciones. Por un lado existe una gran variabilidad en la definición de las complicaciones obstétricas, entre ellas la de aborto precoz, que varía entre 10 y 14 semanas de edad gestacional. Por otra parte, en los estudios más antiguos hay muchos pacientes catalogados como SAF por la

presencia de aFL+, sin cumplir criterios diagnósticos, lo que dificulta saber si se trata de pacientes con SAF definido o no. Además, los criterios clínicos han variado, de tal manera que antes de 2006 se seguían los de Sapporo, mientras que desde 2006 están en vigor los criterios de Sydney (**Tabla 1**). Otra dificultad añadida a la hora de interpretar los datos conjuntamente es la ausencia de estandarización en las medidas de aFL existentes en muchas investigaciones, que no llegan a cumplir las recomendaciones en los valores de corte. Por último, no todos los estudios reflejan si hay una determinación serológica positiva o dos y, a su vez, aquellos que realizan confirmación antes de 2006 lo hacen a las 6 semanas (criterios de Sapporo) mientras que los posteriores lo llevan a cabo a las 12 semanas (criterios de Sydney).

Respecto al significado de la presencia de estos anticuerpos en pacientes asintomáticas o que no cumplen criterios clínicos de SAF aún no ha sido establecido, siendo parte del objetivo del presente estudio. Los aFL se pueden encontrar en embarazos normales (126), sin embargo se han asociado a complicaciones obstétricas en pacientes de alto riesgo. El clínico se enfrenta a esta dualidad cuando encuentra la positividad de estos anticuerpos en pacientes sin SAF definido, planteándose la posibilidad o no de asociar terapias profilácticas. Chauleur et al. en 2010 (127) llevaron a cabo un estudio sobre la evolución de un segundo embarazo en mujeres con un aborto previo < a 10 semanas de edad gestacional, en 164 mujeres con aFL+ frente a 173 mujeres con aFL-. Ninguna de las pacientes cumplía criterios de SAF. El AL y la aCL IgM se asociaron con pérdidas embrionarias. Los anticuerpos aCL IgM e IgG se relacionaron con complicaciones tardías, como preclampsia, abrupcio placentario y CIR. No se encontró asociación para la AB2GPI. Los autores no recomiendan screening de aFL en todas las pacientes con un aborto temprano dado que el 70% de los segundos embarazos finalizaron con éxito. Algunos estudios diseñados para estudiar el desarrollo de trombosis en pacientes sin clínica de SAF publican resultados de sus hallazgos obstétricos. Pengo et al. en 2011 (22) encontraron mayores complicaciones obstétricas en mujeres con tres tipos de aFL positivos y Mustonen et al. en 2014 (24) registraron un 20% de patología del embarazo en 119 pacientes asintomáticas con aFL positivos, de las cuales únicamente 4 desarrollaron SAF. Otros autores, como Girón et al. en 2004 (15) y Hereng et al. (19) en 2008, registraron tasas bajas de complicaciones, sin poder sacar conclusiones a nivel

---

obstétrico. Respecto a las escalas de predicción de trombosis que algunos autores han diseñado para pacientes que no cumplen criterios diagnósticos, Otomo (32) y Sciascia (33,35) encuentran una correlación entre la puntuación de la escala (APS-S y GAPSS) y la clínica obstétrica de SAF.

#### **1.4 SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO Y TROMBOPENIA**

Por otra parte, existe una relación entre los aFL y otras manifestaciones no incluidas en los criterios clínicos (128), tales como: lesiones de válvulas cardiacas, nefropatía, lívedo reticularis y manifestaciones hematológicas. De las manifestaciones hematológicas la trombopenia está descrita en el 20-50% de los pacientes con SAF (129,130), pero a pesar de ello no fue incluida en los criterios definitivos (2), aunque sí se propuso en los criterios preliminares (131). Varios son los estudios que se han publicado acerca de la prevalencia de trombopenia en SAF (132-134). Así lo detallan Cervera et al. en una revisión detallada de la literatura donde concluyen, sobre un total de 2900 pacientes del total de los estudios analizados, con SAF primario o secundario, que asocian trombopenia entre un 20 y un 53% de estos pacientes. Algunos autores muestran incidencias mayores en aquellos con LES asociado (128), mientras que otros no encuentran estas diferencias (134).

La trombocitopenia en el SAF es grave muy ocasionalmente, y la hemorragia es mucho menos común que la trombosis, pero podría suponer un problema a la hora de tener que anticoagular a un paciente. El sangrado significativo ocurre normalmente con cifras de plaquetas menores a 20.000 plaquetas, siendo infrecuente en los casos de SAF, donde la trombopenia por lo general es mayor a 50.000 plaquetas y no precisa intervención terapéutica en la mayoría de los casos (134). La púrpura trombopénica idiopática (PTI) es un trastorno autoinmune adquirido que se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos contra glicoproteínas de la membrana plaquetaria, en ausencia de otras causas de plaquetopenia, lo que conlleva un aumento de la destrucción plaquetaria. Los aFL se encuentran con cierta frecuencia en pacientes con PTI, con una prevalencia que oscila en la bibliografía entre un 25% y un 75% (135-139). Bidot et al. (138) llegan a encontrar una frecuencia del 86% en las exacerbaciones frente un 42% de las remisiones. Las plaquetas, descubiertas en 1882 por Giulio Bizzozero, son producidas en los megacariocitos de la médula ósea (MO). Actualmente se considera que, además de su función principal en la

hemostasis, tienen papeles importantes en algunos procesos inflamatorios como la trombosis, la inflamación, la remodelación tisular e incluso en mecanismos de defensa innata (140). Morfológicamente son pequeños elementos sanguíneos anucleados de 1-3 micras, con una membrana celular que se invagina formando los llamados sistemas canalicular abierto y tubular denso. El valor normal de plaquetas en sangre es entre 150.000 y 400.000 por litro (L), aunque aquí consideraremos como trombopenia la cifra  $\leq$  a 100000 plaquetas/L, dado que pueden observarse valores entre 100.000 y 150.000 en individuos sanos (141). A diario se producen  $10^{11}$  plaquetas en MO, siendo eliminadas diariamente el 10-12% por el sistema retículo-endotelial, principalmente macrófagos del hígado y el bazo. Tienen una vida media de 7-10 días.

La patogénesis de la trombopenia relacionada con los aFL es en parte incierta, pudiendo deberse a mecanismos combinados de aumento de la destrucción y/ o disminución en la producción (142):

1. Inducción de la activación y agregación plaquetaria en presencia de aFL. Los aFL se unen a plaquetas activadas vía glicoproteína B2GPI de la membrana plaquetaria (143) estimulando la activación y la agregación. Los fosfolípidos son parte integral de la membrana plaquetaria y precisan activarse para ser expuestos a los aFL en la parte externa de la misma. Una vez expuestos, la unión del complejo *antiB2GPI-B2GPI* a los receptores de la membrana plaquetaria, induce la agregación (144).
2. Destrucción de plaquetas por anticuerpos directos contra las glicoproteínas de su membrana, que ven aumentada su expresión en presencia de aFL. La trombopenia en el SAF también ha sido asociada con la presencia de estos anticuerpos antiglicoproteínas plaquetarias: GP IIb/IIIa, GPIb/IX, GPIa/IIa, GP IV, siendo la principal la GP IIb/IIa (145). Parece que la trombocitopenia severa en el SAF se relaciona mejor con estos anticuerpos antiplaquetarios que con los aFL (146).

En la PTI se produce plaquetopenia principalmente por destrucción inmunomediada. Sin embargo hay otros mecanismos presentes que pueden alterar también la producción, llegando a detectar una disminución de la trombopoyetina en algunos pacientes (147). El diagnóstico de



---

PTI sigue siendo un diagnóstico de exclusión, ya que no existe un test de laboratorio específico. Las guías recientes recomiendan sólo una evaluación básica que incluya: historia clínica detallada, exámen físico, frotis sanguíneo, screening de serología viral y niveles cuantitativos de inmunoglobulinas; reservando el exámen de médula ósea para casos concretos (148). En lo que respecta al tratamiento de la trombopenia es el mismo en aquellos pacientes con PTI y en los que se encuentran aFL positivos que en aquellos con SAF y trombopenia asociada, siguiendo en ambos casos las estrategias de tratamiento de las guías de PTI (148). Los glucocorticoides son la primera línea de tratamiento a dosis de 1-2 miligramos por kilo de peso y día (mg/Kg/d), habitualmente prednisona, pudiendo usar también metilprednisolona o dexametasona. En pacientes no respondedores o con efectos secundarios no asumibles pueden usarse inmunosupresores (azatioprina, ciclofosfamida). Las inmunoglobulinas endovenosas se reservan para casos donde se precisa un aumento rápido en el número de plaquetas, como los casos de sangrados graves. El rituximab se usa desde hace años en pacientes con PTI resistente, con una respuesta del 40-60% (149), siendo menos estudiado en los casos de SAF asociado a trombopenia, aunque hay casos descritos con eficacia (150). En el estudio RITAPS (Rituximab in Antiphospholipid Syndrome) responden el 50% de los pacientes SAF con trombopenia asociada, si bien únicamente son 4 casos (151). El estudio APS Task Force concluye que la inhibición de células B puede tener un papel en casos de SAF difíciles de tratar, especialmente con manifestaciones hematológicas o microangiopáticas (129). Recientemente se ha publicado un ensayo clínico para valorar la eficacia de rituximab en 112 pacientes con PTI no respondedores a corticoides. Se trata de un estudio multicéntrico, doble ciego, randomizado 1:1 en dos grupos de tratamiento: infusión semanal de 325mg/m<sup>2</sup> durante 4 semanas y placebo. De los pacientes que recibieron rituximab, el 46 % no respondieron al tratamiento frente al 52% de aquellos que recibieron placebo (OR: 0,89 IC 95%: 0,55-1,45 , p=0.15). Aunque no descartan la posibilidad de un pequeño beneficio en la duración del efecto, no se ha podido demostrar la eficacia de dicho tratamiento frente al placebo (152). Por otra parte, aunque la plasmaféresis no se recomienda en las guías de PTI, puede ser de utilidad en el SAF catastrófico con trombopenia severa (153).



## 2. HIPÓTESIS

1. Los pacientes con anticuerpos antifosfolípido positivos fuera de contexto clínico conocido para SAF presentan un riesgo de primera trombosis menor que el conocido dentro del SAF primario o secundario.
2. Aquellos pacientes asintomáticos o sin clínica de SAF con positividad para tres anticuerpos antifosfolípido (aCL, AB2GPI y AL) presentan mayor riesgo de trombosis que aquellos con una positividad doble o simple.
3. Las pacientes embarazadas con serología para SAF positiva sin criterio clínico asociado presentan más riesgo de complicaciones obstétricas.
4. Los pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos que asocian trombopenia tienen mayor riesgo de trombosis que aquellos con plaquetas normales.
5. La asociación de AAS no es efectiva en la profilaxis primaria para trombosis.



## 3. OBJETIVOS

### 3.1 A NIVEL VASCULAR

1. Analizar la incidencia de trombosis en pacientes con serología de aFL positiva persistente (al menos en dos ocasiones y separadas por un mínimo de 12 semanas) en casos que no cumplan criterios clínicos clínicos de SAF.
2. Identificar posibles factores de riesgo independientes para trombosis en esta población.
3. Valorar el papel de la carga de autoanticuerpos en el riesgo trombótico de estos pacientes.
4. Realizar una validación de las escala APS-Score y GAPSS (Global Antiphospholipid Score) en la predicción de desarrollo de trombosis en estos pacientes.
5. Analizar el posible papel protector de la profilaxis primaria frente al desarrollo de eventos trombóticos.

---

### **3.2 A NIVEL OBSTÉTRICO**

1. Definir la frecuencia de complicaciones obstétricas asociadas a mujeres con aFL+ que no cumplen criterios clínicos de SAF.
2. Analizar un perfil de autoanticuerpos en las diferentes complicaciones obstétricas.
3. Valorar el impacto de la carga de autoanticuerpos en el desarrollo de SAF obstétrico.
4. Determinar la eficacia del tratamiento profiláctico en el resultado obstétrico de los embarazos de estas pacientes.

### **3.3 A NIVEL HEMATOLÓGICO**

1. Estudiar la probabilidad de desarrollo de SAF clínico en pacientes con aFL positivos y trombopenia. ¿Precede la trombopenia al SAF clínico?
2. Valorar el impacto de la trombopenia en la patología asociada al SAF. Analizar la trombopenia como posible factor de riesgo de trombosis o patología obstétrica.
3. Estudiar la asociación de trombopenia con alguno de los tipos de aFL y con la carga de autoanticuerpos.

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1 SELECCIÓN DE PACIENTES

Se recogieron datos retrospectivos de 138 pacientes con serología positiva para SAF en al menos dos ocasiones y separadas por un mínimo de entre 6 y 12 semanas, a títulos medio o altos, sin cumplir criterios clínicos de SAF. Los pacientes fueron obtenidos de la base de datos del servicio de inmunología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Se revisaron 1200 historias de serologías positivas para aFL entre 1999 y 2004. Se utilizaron como criterios de exclusión aquellos pacientes con clínica de SAF incluida en los criterios clínicos, la ausencia de confirmación positiva para la serología así como los títulos bajos para dicha positividad. Obtuvimos un total de 138 pacientes con criterio analítico pero no clínico. Se dispusieron de datos de AL en 89 de estos pacientes. De estos 138 pacientes, 17 asociaban trombopenia de  $\leq 100.000$  como clínica hematológica. Se excluyeron pacientes con otras causas de trombopenia como enfermedad de médula ósea, hepatopatía, coagulación intravascular diseminada o púrpura trombótica trombocitopénica. Se analizaron además los resultados obstétricos de 92 embarazos de un total de 39 mujeres con historia obstétrica que no cumplieran criterios clínicos de SAF. La **tabla 4** muestra las características demográficas de la muestra. La mayoría fueron mujeres, la edad media fue de  $41,35 \pm 16,14$  años y un 19,5% asociaban LES. El estudio se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Cantabria (Apéndice 4).

Tabla 4. Características demográficas de los 138 pacientes estudiados.

	<b>Número de pacientes</b>	<b>%</b>
<b>Número de pacientes</b>	138	100
<b>Número de mujeres</b>	119	86,2
<b>Edad media (años)</b>	41,35 ± 16,14	
<b>COMORBILIDADES</b>		
Diabetes tipo 2	2	1,4
Fumadores	37	26,8
Hipertensión arterial	26	18,8
Dislipemia	12	8,7
<b>ENFERMEDADES ASOCIADAS</b>		
Neoplasias	9	6,5
LES	27	19,5

LES: lupus eritematoso sistémico.

## 4.2 DATOS CLÍNICOS

Los datos clínicos de los pacientes se obtuvieron a través de una cuidadosa revisión de la historia clínica de manera retrospectiva. Se recogieron datos demográficos (edad y sexo), factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes, colesterol, hábito tabáquico), enfermedades asociadas, trombofilias, presencia de aFL (aCL IgG/M, AB2GPI IgG/M, AL), desarrollo de trombosis, asociación de trombopenia o patología obstétrica, así como tratamiento recibido. La presencia del evento vascular se confirmó a través de pruebas de imagen. La trombosis arterial mediante arteriografía, TAC o RMN. La trombosis venosa de miembros inferiores mediante Ecografía Doppler y el tromboembolismo pulmonar por Angio-TAC o gammagrafía de venti-

lación-perfusión. Los casos de neuropatía óptica isquémica (NOI) se diagnosticaron mediante clínica y pruebas electrofisiológicas (potenciales evocados visuales y campo visual). Se definió trombopenia como aquella cifra menor o igual a 100000 plaquetas.

En el registro de la historia obstétrica se recogieron los siguientes datos: edad de la mujer en el momento del parto, peso del recién nacido, apgar y desarrollo de complicaciones. Los eventos obstétricos analizados fueron aborto precoz, pérdida fetal, parto pretérmino, crecimiento intrauterino retardado (CIR) y preeclampsia/eclampsia. Las definiciones de cada uno de ellos, de acuerdo con los criterios de Sydney (Tabla 1) y con el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos fueron las siguientes:

- Aborto precoz: aquella pérdida embrionaria antes de las 10 semanas de edad gestacional.
- Pérdida fetal: aquella pérdida fetal en la semana 10 de edad gestacional o posteriores incluyendo la muerte fetal intraútero.
- Parto pretérmino: incluye los nacimientos en la semana 34 de edad gestacional o anteriores a la misma.
- CIR: aquel feto con un peso estimado por debajo del décimo percentil para la edad gestacional.
- Hipertensión inducida por el embarazo: aquel aumento de presión arterial mayor o igual a 140/90 mmHg que aparece después de la semana 20 de embarazo.
- Preeclampsia: hipertensión inducida por el embarazo que se acompaña de proteinuria > 3 gramos al día.
- Eclampsia: asociación de crisis convulsivas durante el embarazo o puerperio.

---

### 4.3 MEDIDA DE aFL y AL

#### **Método de detección de anticuerpos anti-fosfolípidos en el laboratorio de Inmunología.**

El laboratorio de Inmunología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla cuantifica la presencia de los siguientes anticuerpos e isotipos de anticuerpos antifosfolípidos: anti-cardiolipina (aCL) de clase IgG e IgM, anti-beta 2 glicoproteína (B2GPI) de clase IgG e IgM, por tratarse hasta el momento de los establecidos para el diagnóstico de síndrome antifosfolípido.

Estos anticuerpos se determinan por método de enzimoimmunoensayo (ELISA) comercial (Aesku Diagnostics, Wendelsheim, Alemania) en fase sólida.

En ambos se incuba el suero de los pacientes diluido a 1/100 en placas de fondo plano cubiertas por cardiolipina bovina + beta-2 glicoproteína humana purificada, en el caso de los anticuerpos aCL, o cubiertas sólo con beta-2 glicoproteína humana purificada, en el caso de los anticuerpos anti-B2GPI. Posteriormente se detecta la presencia de aCL o anti-B2GPI mediante incubación con un anticuerpo policlonal conjugado a peroxidada frente a IgG o IgM humanos. La reacción se revela mediante adición del sustrato de la peroxidada (TMB, 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidina). Los resultados se obtienen de forma cuantitativa y semicuantitativa. De este modo, los aCL se cuantifican en GPL (IgG aCL) o 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 anti-B2GPI, 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 síndrome antifosfolípido de Sapporo.



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 Hospital Universitario Marqués de Valdecilla somete sus resultados de anticuerpos anti-fosfolípidos y los pasa satisfactoriamente a los siguientes controles de Calidad externos: GECLID-SEI, UK-NQAS y Euroimmune Quality Programme.

### **Método de detección de anticoagulante lúpico en el laboratorio de Hematología**

La caracterización por el laboratorio del AL sigue siendo problemática y existen una serie de variables que tomamos en cuenta para realizar un correcto diagnóstico. Se siguieron 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) (154,155).

- Demostrar prolongación de al menos uno de los tests de screening: tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT) y tiempo de veneno de víbora Russell diluido (dRVVT). El veneno activa directamente el factor X en presencia de calcio y presenta la gran ventaja de no verse afectado por defectos de la fase de contacto o del factor VII (déficit del mismo o presencia de inhibidores). Es insensible a la presencia de heparina en concentraciones de hasta 1 U/ml por la acción de polibrene. Se consideró screening positivo a aquellos plasmas cuyos tiempos de coagulación superaron en 20% al del plasma normal.
- Evidenciar efecto inhibitorio en los ensayos de mezclas con plasma normal. Consiste en mezclar plasma del paciente con plasma de población sana (generalmente 1:1) para confirmar la presencia de un inhibidor en el paciente.
- Confirmar corrección de los tiempos de coagulación de los test de screening mediante el agregado de exceso de fosfolípidos o de plaquetas. Esto demuestra que la actividad inhibitoria es fosfolípido dependiente.
- Diferenciar al AL de otras alteraciones de coagulación, como es la presencia de heparina e inhibidores antifactor VIII.

---

#### 4.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Se generó una base de datos empleando el paquete estadístico SPSS versión 20. Se han descrito las variables cualitativas empleando los porcentajes con los intervalos de confianza del 95% para las variables principales. En las variables cuantitativas se comprobó el ajuste de los datos a la distribución normal por medio del test de Kolmogorov-Smirnov; empleando según los casos, la media aritmética y la desviación estándar o la mediana y el rango intercuartílico.
- 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 en variables numéricas entre dos grupos utilizamos el test de la t de Student o el de Mann-Whitney según el ajuste de las variables a la distribución normal.
- Para cuantificar la fuerza de la asociación se empleó la odds ratio (OR), con su intervalo de confianza del 95%. Para estimar el efecto independiente de las de diferentes variables sobre variables categóricas dicotómicas, empleamos la regresión logística con el método “enter”.

## 5. RESULTADOS

Analizamos retrospectivamente 138 pacientes con serología positiva para aFL (ACL, AB2GPI) a títulos medios o altos en al menos dos ocasiones separadas entre 6 y 12 semanas. Se excluyeron aquellos con clínica de SAF incluida en los criterios diagnósticos (**tabla 1**). Ciento diecinueve eran mujeres y 19 varones. La media de edad de la muestra total fue de  $41,36 \pm 16,1$  años. Se analizaron los resultados clínicos relacionados con la clínica de SAF vascular, con la clínica de SAF obstétrico y con el desarrollo de trombopenia durante un seguimiento medio de  $146 \pm 60,3$  meses.

### 5.1 RESULTADOS OBTENIDOS EN EL ANÁLISIS DE EVENTOS TROMBÓTICOS

Respecto al análisis de eventos vasculares, 13 pacientes desarrollaron trombosis. La media de tiempo hasta el episodio trombótico fue de  $81,4 \pm 41,7$  meses. La **tabla 5** muestra la comparativa demográfica de los pacientes que permanecieron asintomáticos frente a aquellos que desarrollaron trombosis. En el grupo de trombosis la media de edad fue de  $45,5 \pm 14,9$  años y en el de no trombosis de  $40,9 \pm 16,3$  años. En ambos grupos la mayoría fueron mujeres.

Tabla 5. Comparativa demográfica de los pacientes sin trombosis frente a pacientes que desarrollaron trombosis.

	EVENTO TROMBÓTICO				P
	NO		SI		
	N	%	N	%	
<b>Número de pacientes</b>	125	90,6	13	9,4	
<b>Número de mujeres</b>	109	87,2	10	77	0,306
<b>Edad media (años)</b>	40,9	± 16,3	45,5	± 4,9	0,335
<b>COMORBILIDADES</b>					
Diabetes	2	1,6	0	0	0,646
Fumadores	29	23,2	8	61,5	0,003
Hipertensión arterial	19	15,3	7	53,8	0,001
Dislipemia	7	5,6	5	38,5	0,001
<b>ENFERMEDADES ASOCIADAS</b>					
Neoplasias	8	6,4	1	7,7	0,853
LES	23	18,3	4	30,8	0,285

N: número de pacientes; p: significación estadística; LES: lupus eritematoso sistémico

Como FRCV clásicos, el tabaco, la HTA y la dislipemia (DLP) fueron los más frecuentes en ambos grupos. Se encontró una frecuencia de 53,8% para HTA en el grupo de trombosis frente al 15,3% en aquellos sin ella ( $p=0,001$ ). Entre los pacientes con trombosis hubo un 61,5% de fumadores activos mientras que en aquellos que no desarrollaron trombosis fue del 23,2% ( $p=0,003$ ). La dislipemia presentó una frecuencia del 38,5% en el grupo de trombosis frente al 5,6% del grupo control ( $p=0,001$ ). Estos tres FRCV clásicos se mostraron como factores de riesgo independientes para trombosis en el análisis univariante, con una OR de 6,5 (IC 95%: 2,0-21,3) para HTA, una OR de 5,3 (IC 95%: 1,6-17,5) para el tabaco y una OR de 10,5 (IC 95%: 2,7-40,8) para DLP. La **tabla 6** muestran las frecuencias y los valores de OR para cada uno de ellos, con una significación estadística  $< 0,05$ .

Tabla 6. Factores de riesgo independientes para trombosis mediante análisis univariante.

		No trombosis (N=125)		Sí trombosis (N=13)		OR (IC 95%)	p
		N	%	N	%		
DLP	NO (N=126)	118	94,4	8	61,5		
	SÍ (N=12)	7	5,6	5	38,5	10,5 (2,7-40,8)	0.001
HTA	NO (N=111)	105	84,7	6	46,2		
	SÍ (N=26)	19	15,3	7	53,8	6,5 (2,0-21,3)	0.001
	MISSING	1					
TABACO	NO (N=101)	96	76,8	5	38,5		
	SÍ (N=37)	29	23,2	8	61,5	5,3 (1,6-17,5)	0.003

N: número de pacientes; OR: Odds Ratio; IC: intervalo de confianza;  
p: significación estadística; DLP: dislipemia; HTA: hipertensión arterial.

Como enfermedades asociadas, el LES fue la más relevante con una frecuencia de 30,8% en los pacientes que desarrollaron trombosis y del 18,3% entre los que no. Aunque se observa una tendencia a ser mayor la aparición de trombosis en los pacientes con LES, no se encuentran resultados estadísticamente significativos, obteniendo un OR de 2 (IC 95% 0,6-7,1) con  $p=0,285$ . La **figura 1** muestra la diferencia de frecuencias existentes entre ambos grupos para los distintos anticuerpos y la **tabla 7** la significación estadística de cada uno de ellos mediante análisis univariante. Únicamente se acercan al límite de la significación el AL, con una p de 0,062 y la aCL IgM con una p de 0,140. La **tabla 8** muestra los resultados del análisis multivariante mediante el método “ENTER”. Se mostraron factores de riesgo independientes de trombosis el tabaquismo, la HTA, la DLP y la aCL IgM. El tabaquismo presentó una OR de 8,3 (IC 95%: 1,3-52,5;  $p=0,024$ ). La OR en la HTA fue de 15,9 (IC 95%: 1,8-138,7;  $p=0,012$ ). La dislipemia asoció una OR de 16,9 (IC 95%: 1,4-108,3;  $p=0,027$ ). Respecto a los anticuerpos, la aCL IgM se mostró

factor de riesgo para trombosis con una OR de 18,7 (IC 95%: 1,2-277,7; p=0,033). Por otra parte, la presencia de aFL positivos para los 3 tipos de anticuerpos (AL, aCL, AB2GPI) se asoció con un aumento de riesgo para trombosis, con una OR de 7 (IC 95%: 1,9-28,5; p=0,004) (**tabla 9**).

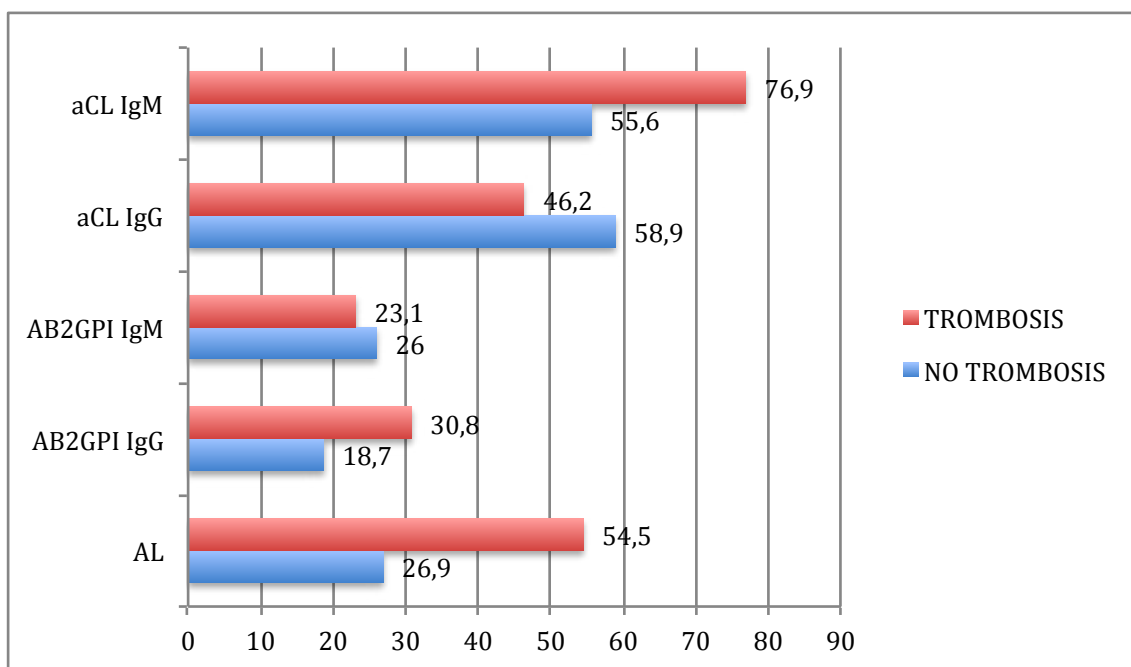


Figura 1 . Frecuencia de los distintos anticuerpos entre el grupo de pacientes con trombosis y el grupo libre de trombosis, expresado en %.

AL: anticoagulante lúpico; aCL: anticuerpos anticardiolipina;  
AB2GPI: anticuerpos anti-beta 2 glicoproteína I.

Tabla 7. Frecuencias y Odds Ratio de los distintos anticuerpos antifosfolípidos entre los pacientes que desarrollaron trombosis y los que no.

	TROMBOSIS		p
	NO (%)	SI (%)	
<b>aCL IgM</b>	55,6	76,9	0,140
<b>aCL IgG</b>	58,9	46,2	0,377
<b>AB2GPI IgM</b>	26,0	23,1	0,818
<b>AB2GPI IgG</b>	18,7	30,8	0,299
<b>AL</b>	26,9	54,5	0,062

AL: anticoagulante lúpico; aCL: anticuerpos anticardiolipina; AB2GPI: anticuerpos anti beta2 glicoproteína I; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; p: significación estadística.

Tabla 8. Análisis multivariante incluyendo factores de riesgo cardiovasculares clásicos y anticuerpos anticardiolipina IgM con el método ENTER.

	OR (IC 95%)	p
<b>TABACO</b>	8,3 (1,3-52,6)	0,024
<b>HTA</b>	15,9 (1,8-138,7)	0,012
<b>DL</b>	16,9 (1,4-208,3)	0,027
<b>aCL IgM</b>	18,8 (1,3-277,7)	0,033

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; p: significación estadística;  
HTA: hipertensión arterial; DL: dislipemia; aCL: anticuerpos anticardiolipina.

Tabla 9. Riesgo de trombosis en función de la carga de autoanticuerpos.

AC POSITIVOS	TROMBOSIS				OR (IC 95%)	p
	NO		SI			
	N	%	N	%		
<b>UNO</b>	82	65,6	7	53,8		
<b>DOS</b>	35	28	1	7,7	0,34 (0,04-2,8)	0,314
<b>TRES</b>	8	6,4	5	38,5	7,30 (1,9-28,5)	0,004

AC: anticuerpos; N: número de pacientes; OR: odds ratio;  
IC: intervalo de confianza; p: significación estadística.

La **tabla 10** refleja los datos clínicos y analíticos de los 13 pacientes que desarrollaron trombosis, así como los tratamientos recibidos. La edad media fue de 49,5 años y el 77% de los pacientes fueron mujeres. Cuatro pacientes tenían LES como enfermedad asociada, 2 conectivopatía indiferenciada, 1 espondilitis anquilosante, 1 Sjögren y 1 una mutación heterocigota del factor V Leiden. Cinco de ellos desarrollaron además trombopenia < de 100.000 plaquetas/Litro. Nueve tomaban AAS previamente al desarrollo de trombosis. De los 13 eventos trombóticos, 10 fueron arteriales: 4 IAM (infarto agudo de miocardio), 2 trombosis de arteria central de la retina, 2 neuropatías ópticas isquémicas, 1 AIT (accidente isquémico transitorio) y 1 ACVA (accidente cerebrovascular agudo). Tres de las trombosis tuvieron lugar en territorio venoso en forma de trombosis venosa profunda de extremidades inferiores, con TEP (tromboembolismo pulmonar) secundario en dos de ellas .

Tabla 10. Datos demográficos, clínicos y analíticos de los pacientes que desarrollaron trombosis.

Edad	Sexo	Años seguimiento	Años hasta SAF	Servicio	FRCV	Enfermedades asociadas	AC	Tipo de trombosis	Diagnóstico	Tratamiento
38	Mujer	26	17	MAP	Tabaco	LES	AntiB2GPI Ig G	TVP EEEI	Eco doppler	AAS 100 mg Antipalúdicos Prednisona Ciclofosfamida Sintrom (desde trombosis)
46	Mujer	9	8	Derma		LES	aCL IgM aCL Ig G AB2GPI IgG	IAM	ECG Ecocardiograma	AAS 100 mg Antipalúdicos
50	Mujer	11	8	MAP	Tabaco HTA	Pancreatitis crónica	aCL IgM aCL IgG	IAM	ECG Ecocardiograma	AAS (previo a IAM) Clopidogrel Simvastatina
46	Varón	15	6	MAP	Tabaco HTA DLP	Espondilitis anquilosante	aCL IgM aCL IgG	IAM	ECG Ecocardiograma	Tras IAM: AAS 100 mg Estatina Prednisona
73	Mujer	15	9	MAP	HTA	Neo mama Conectivopatía indefinida Hipotiroidismo	aCL IgG	TEP	Angio TAC	AAS 100 mg Sintrom (desde trombosis)
68	Mujer	10	6	MAP	HTA DLP	Sjögren	aCL IgM	Trombosis arteria central retina	Fondo de ojo	Tras trombosis: AAS 100 mg Clopidogrel Estatinas
22	Mujer	14	4	Hematología	Exfumador	No	aCL IgM AB2GPI IgM AL	NOIA	Fondo de ojo	AAS 100 mg Prednisona Sintrom (desde trombosis)
59	Mujer	14	6	MAP	Tabaco DLP	No	aCL IgM AL	IAM	ECG Ecocardiograma	AAS Prednisona
29	Mujer	9	7	MAP	Tabaco	LES Asma Hipotiroidismo	aCL IgM aCL IgG	AIT	Clinico	AAS 100mg Antipalúdicos Metilprednisolona Azatioprina Sintrom (desde AIT)



Tabla 10. Datos demográficos, clínicos y analíticos de los pacientes que desarrollaron trombosis. (continuación)

Edad	Sexo	Años seguimiento	Años hasta SAF	Servicio	FRCV	Enfermedades asociadas	AC	Tipo de trombosis	Diagnóstico	Tratamiento
45	Varón	16	11	MAP	Tabaco HTA	No	aCL IgG aCL IgM AB2GPI IgG AL	ACVA	TAC craneal	AAS 100 mg Antipalúdicos Prednisona Sintrom desde trombosis
38	Varón	8	5 meses	Hematología	Tabaco	Mutación heterocigota factor V Leiden	aCL IgM AB2GPI IgM	TEP	AngioTAC	Prednisona Gammaglobulina Sintrom (desde trombosis)
80	Mujer	5	1	Medicina interna	HTA	Conectivopatía indefinida	aCL IgM	NOIA	Fondo de ojo	AAS 100 mg Prednisona
49	Mujer	15	9	Missing	HTA DLP	LES	aCL IgG	Trombosis arteria central retina	Fondo de ojo	Antipalúdicos Prednisona MTX Azatioprina Estatinas Sintrom desde trombosis

SAF: síndrome antifosfolípido; AC: anticuerpos; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; MAP: médico de atención primaria; HTA: hipertensión arterial; DLP: dislipemia; TBC: tuberculosis; LES: lupus eritematoso sistémico; aCL: anticuerpos anticardiolipina; AB2GPI: anticuerpos anti-beta2 glicoproteína I; AL: anticoagulante lúpico; TVP EEII: trombosis venosa profunda de extremidades inferiores; IAM: infarto agudo de miocardio; TEP: tromboembolismo pulmonar; AIT: accidente isquémico transitorio; AVCA: accidente cerebro vascular agudo; NOIA: neuropatía óptica isquémica anterior; ECG: electrocardiograma; TAC: tomografía axial computerizada; AAS: ácido acetilsalicílico.

De los 138 pacientes, 102 recibieron profilaxis con AAS 100 mg (**tabla 11**). Se observó una tendencia a la protección con una OR de 0,774 (IC 95%: 0,2-2,7) pero sin significación estadística que lo demuestre (p=0,686).

Tabla 11 . Influencia de tratamiento con AAS en la prevención de trombosis

	No trombosis (N=125)		Sí trombosis (N=13)		OR (IC 95%)	p
	N	%	N	%		
<b>No AAS (N=36)</b>	32	25,6	4	30,8		
<b>Sí AAS (N=102)</b>	93	74,4	9	69,2	0,774 (0,2-2,7)	0.686

AAS: ácido acetilsalicílico; N: número de pacientes; OR: odds ratio;  
IC: intervalo de confianza; p: significación estadística.

Por otra parte, aplicamos las escalas de riesgo APS-S (Antiphospholipid Score) y GAPSS (Global Antiphospholipid Score) (32,35) en nuestra población, desestimando entre sus ítems la inclusión del complejo anti-fosfatidilserina/protrombina, dado que no disponemos de la misma. Se encontraron mayores valores de GAPSS entre aquellos que desarrollaron trombosis (p=0,011), no siendo estadísticamente significativo en el caso del APS-Score (p=0,352) (**tabla 12**). En el apéndice 5 se muestran las curvas ROC para ambas escalas. La escala GAPSS presenta un 70,5% de área bajo la curva, frente a un 57,4% del APS-Score.

Tabla 12. Resultados de la validación de las escalas de riesgo APS-S y GAPSS en nuestra población.

	No trombosis (N=125)	Sí trombosis (N=13)	p
<b>APS-S : media</b>	15,3	20,1	0,352
<b>          mediana</b>	20,0	20,0	
<b>GAPSS: media</b>	6,76	9,38	0,011
<b>          mediana</b>	5,00	9,00	

N: número de pacientes; p: significación estadística; APS-S: antiphospholipid score;  
GAPSS: global antiphospholipid score.

## 5.2 RESULTADOS OBTENIDOS EN EL ANÁLISIS DE EVENTOS OBSTÉTRICOS

Se analizaron retrospectivamente 92 embarazos de 39 mujeres con serología positiva para aFL (ACL, AB2GPI, AL) a títulos medios o altos en al menos dos ocasiones separadas entre 6 - 12 semanas. Se dispusieron los datos de AL en 34 de las 39 mujeres, siendo en 2 de ellas los resultados dudosos. Dado que muchos de los embarazos incluidos tuvieron lugar antes del conocimiento positivo de la serología, decidimos llevar a cabo un segundo análisis de 38 embarazos de las 15 mujeres que tuvieron una gestación posterior a la positividad de los anticuerpos. Se dispusieron datos de AL en 13 de las 15 mujeres, siendo en dos de ellas dudoso. Se excluyeron aquellos con clínica de SAF incluida en los criterios diagnósticos (**tabla 1**). Tras un seguimiento medio de  $146 \pm 60,3$  meses, sólo dos pacientes evolucionaron a SAF obstétrico (una pérdida fetal y un parto antes de la semana 34) y ninguna a SAF vascular (**tabla 13**).

Tabla 13. Descriptivo de las dos pacientes que evolucionaron a Síndrome Antifosfolípido obstétrico

	Edad (años)	Embarazo estudiado	FRCV	Enfermedades asociadas	Serología	Tratamiento	Complicación
1	31	1º	No	Sjögren	aCL IgM	No	Pérdida fetal mayor de 10 semanas
2	31	3º	No	No	aCL IgM	AAS+HBPM	Parto pretérmino menor de 34 semanas

FRCV: factores de riesgo cardiovasculares; aCL: anticuerpos anticardiolipina; AAS: ácido acetil salicílico; HBPM: heparina de bajo peso molecular

A continuación describimos los resultados obtenidos con las distintas unidades de análisis:

### 5.2.1 Análisis de resultados mediante inclusión del total de embarazos ocurridos antes y después de presentar serología positiva para aFL.

5.2.1.1 Unidad de análisis el número de mujeres embarazadas (n=39).

Las **tabla 14** muestra las complicaciones obstétricas desarrolladas en 39 mujeres que se quedaron embarazadas. Siete de las pacientes tuvieron 1 aborto precoz, siete dos abortos precoces

---

(ninguna más de dos), una 1 pérdida fetal, una 1 parto pretérmino, tres CIR y dos mujeres desarrollaron preeclampsia. La **figura 2** muestra la distribución de los diferentes tipos de aFL entre las mujeres que desarrollaron complicaciones obstétricas y las que no. Se llevó a cabo un análisis univariante de cada uno de ellos sin encontrar significación estadística (**tabla 15**), aunque sí se observa un aumento de riesgo de complicaciones obstétricas con la AB2GPI IgM que se aproxima a la significación (OR: 3,03; IC 95% 0,61-15,15,  $p=0,166$ ). Paradójicamente se observó una frecuencia mayor de los demás tipos de aFL entre los pacientes sin complicaciones obstétricas, sin encontrar resultados significativos. Esta diferencia resultó marcada para el AL, el 80% de las pacientes con AL no desarrollaron complicaciones ( $p=0,461$ ). Por otro lado, se analizó el papel de la carga de autoanticuerpos en el desarrollo de la clínica obstétrica asociada a SAF (**tabla 16**), sin encontrar asociación. Además, al calcular el riesgo de presentar dos anticuerpos positivos frente a un anticuerpo positivo, tampoco obtenemos datos significativos, con un OR de 0,89 (IC 95% 0,20-3,87,  $p=0,875$ ).

Respecto al tratamiento profiláctico, únicamente 8 pacientes recibieron AAS 100 mg/día, asociando heparina de bajo peso molecular (HBPM) en 3 de ellas. Se observa una tendencia a la protección no significativa. Las pacientes que no recibieron tratamiento profiláctico presentaron casi el doble de complicaciones (45% frente a 25%) con una OR de 0,41 (IC 95% 0,07-2,33;  $p=0,432$ ) (**tabla 17**), aunque la potencia de comparación fue del 16%. Transformado en riesgo, las pacientes que no recibieron profilaxis tuvieron un riesgo no significativo 2,4 veces mayor de sufrir una complicación obstétrica. La **tabla 18** muestra la influencia del tratamiento sobre cada tipo de morbilidad obstétrica. Se registraron menos abortos < de 10 semanas entre las mujeres tratadas (uno frente a trece) y, paradójicamente, se observaron más casos de CIR entre las pacientes tratadas ( $p=0,101$ ).

Tabla 14. Descriptivo de las complicaciones obstétricas sobre el total de mujeres embarazadas tanto antes como después de conocer la serología para anticuerpos antifosfolípidos positiva.

Mujeres embarazadas (N=39)		
	N	%
<b>ABORTO &lt; 10 SEMANAS</b>		
1 aborto	7	
2 abortos	7	35,9
<b>PÉRDIDA FETAL &gt; 10 SEMANAS</b>		
	1	2,6
<b>PARTO &lt; 34 SEMANAS</b>		
	1	2,6
<b>CIR</b>		
	3	7,7
<b>PREECLAMPSIA</b>		
	2	5,1
<b>NORMALES</b>		
	18	46,2

N: número; CIR: crecimiento intraútero retardado

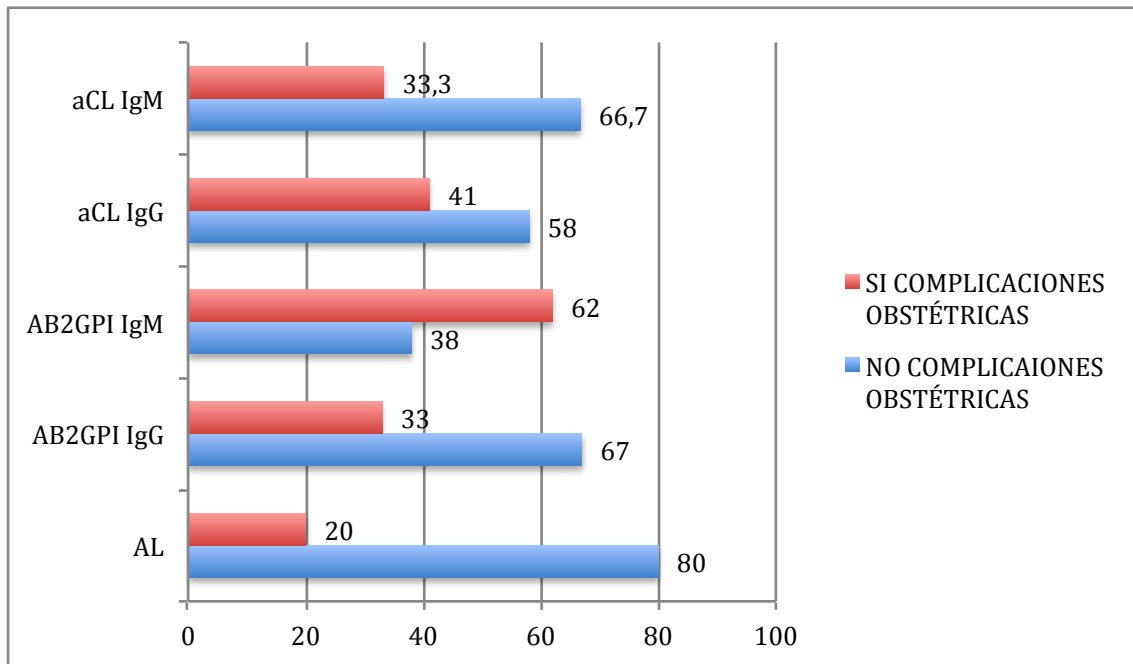


Figura 2. Distribución de anticuerpos entre las 39 pacientes que desarrollaron complicaciones obstétricas antes y después de la serología positiva frente a las que no. Resultados numéricos expresados en %.

AL: anticoagulante lúpico; aCL: anticuerpos anticardiolipina; AB2GPI: anticuerpos anti-beta2-glicoproteína I.

Tabla 15. Relación entre el tipo de anticuerpo antifosfolípido y las complicaciones obstétricas en el análisis de 39 mujeres embarazadas antes y después de la determinación serológica positiva.

		aCL Ig M					
Complicaciones Obstétricas	NO		SI		OR (IC 95%)	P	
	N	%	N	%			
NO	9	50	14	66,7	0,50	0,291	
SI	9	50	7	33,3	(0,14-1,83)		

		aCL Ig G					
Complicaciones Obstétricas	NO		SI		OR (IC 95%)	P	
	N	%	N	%			
NO	9	60	14	58	1,07	0,918	
SI	6	40	10	41	(0,29-3,99)		

		AB2GPI IgM					
Complicaciones Obstétricas	NO		SI		OR (IC 95%)	P	
	N	%	N	%			
NO	20	64	3	38	3,03	0,166	
SI	11	36	5	62	(0,61-15,15)		

		AB2GPI IgG					
Complicaciones Obstétricas	NO		SI		OR (IC 95%)	P	
	N	%	N	%			
NO	19	57	4	67	0,679	0,677	
SI	14	43	2	33	(0,11-4,24)		

		AL						
Complicaciones Obstétricas	NEGATIVO		POSITIVO		DUDOSO		OR (IC 95%)	P
	N	%	N	%	N	%		
NO	17	63	4	80	0	0	0,43	0,461
SI	10	37	1	20	2	100	(0,04-4,35)	

OR: odds ratio; p: significación estadística; aCL: anticuerpos anticardiolipina; AB2GPI: anticuerpos anti-beta2-glicoproteína I; AL: anticoagulante lúpico.

TABLA 16. Relación entre la carga de autoanticuerpos y el número de complicaciones obstétricas sobre 39 mujeres embarazadas antes y después de la serología de anticuerpos antifosfolípido positiva.

Complicaciones obstétricas	NÚMERO DE ANTICUERPOS						p
	UNO		DOS		TRES		
	N	%	N	%	N	%	
NO	16	57	6	60	1	100	0,691
SI	12	43	4	40	0	0	
<b>Total (n=39)</b>	28		10		1		

N: número; p: significación estadística

#### CÁLCULO DE RIESGO ENTRE 1 Y 2 ANTICUERPOS POSITIVOS

Complicaciones obstétricas	NÚMERO DE ANTICUERPOS						p
	UNO		DOS		OR (IC 95%)		
	N	%	N	%			
NO	16	57	6	60	0,89 (0,20-3,87)	0,875	
SI	12	43	4	40			
<b>Total (n=39)</b>	28		10				

N: número; OR: odds ratio; p: significación estadística

TABLA 17. Influencia del tratamiento en el desarrollo de complicaciones obstétricas de 39 mujeres embarazadas antes y después de la serología para anticuerpos antifosfolípidos positiva.

	TRATAMIENTO						p
	NO		SI		OR (IC 95%)		
	N	%	N	%			
No complicaciones	17	55	6	75	0,41 (0,07-2,33)	0,432	
Si complicaciones	14	45	2	25			
<b>Total</b>	31	100	8	100			

N: número; OR: odds Ratio; p: significación estadística.

TABLA 18. Influencia del tratamiento sobre los distintos tipos de complicaciones obstétricas analizadas en 39 mujeres embarazadas antes y después de la serología positiva.

	TRATAMIENTO				OR(IC)	p
	NO		SI			
	N	%	N	%		
<b>Aborto &lt; 10 semanas</b>	13	61,9	1	4,76	0,198 (0,02-1,81)	0,122
<b>Pérdida fetal &gt; 10 semanas</b>	1	4,76	0	0	0,79 (0,67-0,93)	1,000
<b>Parto pretérmino &lt; 34 semanas</b>	0	0	1	4,76	0,18 (0,09-0,36)	0,205
<b>CIR</b>	1	4,76	2	9,52	10,0 (0,77-128,76)	0,101
<b>Preeclampsia</b>	2	9,52	0	0	0,78 (0,66-0,93)	1,000
<b>Total complicaciones (n=21)</b>	17	81	4	19		

N: número; OR: odds Ratio; p: significación estadística.

5.2.1.2 Unidad de análisis el total de embarazos (n=92) de las 39 mujeres embarazadas

Se detectaron un total de 28 complicaciones obstétricas en 26 de los 92 embarazos, consistentes en 21 abortos precoces, una pérdida fetal, un parto pretérmino, tres CIR y 2 preeclampsias (**tabla 19**). La media de edad de las gestantes en el momento de dar a luz fue de 29,86 años (DE  $\pm$  5,8), siendo < del 5% mayores de 40 años. La edad gestacional del recién nacido presentó una media de 38,24 semanas (DE  $\pm$  1,77). El peso medio al nacer fue de 3108 gramos (DE  $\pm$  482,5), sólo 4 recién nacidos tuvieron un peso < de 2500 gramos y ninguno fue macrosómico. El apgar medio fue de 8,66 (DE  $\pm$  1,1). La **tabla 20** refleja los valores medios y la mediana de estos datos. A la hora de evaluar la influencia del tratamiento sobre el desarrollo de complicaciones en el embarazo, no obtuvimos diferencias relevantes con el análisis del total de embarazos, de nuevo con una tendencia a la protección no significativa (OR 0,32, IC 95% 0,87-1,20; p=0,081), con una potencia de comparación del 41% (**tabla 21**). La **tabla 22** refleja los resultados cuando se analiza el papel del tratamiento preventivo en las distintas entidades clínicas. Se obtuvo significación



estadística en la influencia del tratamiento sobre la prevención de abortos < de 10 semanas cuando la unidad de análisis fueron los 92 embarazos, con un OR de 0,12 (IC 95% 0,02-0,95, p=0,019).

Tabla 19. Descriptivo de las complicaciones obstétricas sobre el total de 92 embarazos que ocurrieron en las 39 mujeres embarazadas tanto antes como después de conocer la serología para anticuerpos antifosfolípidos positiva.

	Número de embarazos (N=92)	
	N	%
<b>ABORTO &lt; 10 SEMANAS</b>	21	22,8
<b>PÉRDIDA FETAL &gt; 10 SEMANAS</b>	1	1,1
<b>PARTO &lt; 34 SEMANAS</b>	1	1,1
<b>CIR</b>	3	3,3
<b>PREECLAMPSIA</b>	2	2,2
<b>NORMALES</b>	64	69,6

N: número; CIR: crecimiento intraútero retardado.

Tabla 20. Valores de medias y mediana de los datos registrados en el parto.

	MEDIA	MEDIANA	DE
<b>PESO (gramos)</b>	3108,39	3110,00	482,550
<b>APGAR</b>	8,66	9	1,069
<b>EDAD DE LA MUJER (años)</b>	29,86	30,00	5,808
<b>EDAD GESTACIONAL AL NACIMIENTO (semanas)</b>	38,24	38,00	1,769

DE: desviación estándar

TABLA 21. Influencia del tratamiento en el desarrollo de complicaciones obstétricas sobre 92 embarazos de 39 mujeres embarazadas, antes y después de la serología para anticuerpos antifosfolípidos positiva.

	TRATAMIENTO				OR (IC 95%)	p
	NO		SI			
	N	%	N	%		
<b>No complicaciones</b>	47	67	19	86		
<b>Si complicaciones</b>	23	33	3	14	0,32 (0,87-1,20)	0,081
<b>Total</b>	70	100	22	100		

N: número; OR: odds Ratio; p: significación estadística.

TABLA 22. Influencia del tratamiento sobre los distintos tipos de complicaciones obstétricas analizadas en 92 embarazos de 39 mujeres embarazadas, antes y después de la serología positiva.

	TRATAMIENTO				OR(IC)	p
	NO		SI			
	N	%	N	%		
<b>Aborto &lt; 10 semanas</b>	20	83,3	1	25	0,12 (0,02-0,95)	0,019
<b>Pérdida fetal &gt; 10 semanas</b>	1	4,17	0	0	0,76 (0,66-0,85)	1,0
<b>Parto pretérmino &lt; 34 semanas</b>	0	0	1	25	0,23 (0,16-0,34)	0,239
<b>CIR</b>	1	4,17	2	50	6,9 (0,60-80,08)	0,141
<b>Preeclampsia</b>	2	8,33	0	0	0,76 (0,67-0,85)	1,0
<b>Complicaciones totales (n=28)</b>	24	100	4	100		

N: número; OR: odds Ratio; p: significación estadística.

## 5.2.2 Análisis de resultados mediante inclusión de los embarazos ocurridos después de presentar serología positiva para aFL

### 5.2.2.1 Unidad de análisis en número de mujeres embarazadas (n=15)

Las **tabla 23** muestra las complicaciones obstétricas desarrolladas sobre 15 mujeres que se quedaron embarazadas después de conocer la serología para aFL positiva. Cuatro de las pacientes tuvieron 1 aborto precoz, dos mujeres desarrollaron 2 abortos precoces (ninguna más de dos), una 1 pérdida fetal, una 1 parto pretérmino, dos CIR y ninguna mujer desarrolló preeclampsia. La **figura 3** muestra la distribución de los diferentes tipos de aFL entre las mujeres que desarrollaron complicaciones obstétricas y las que no. Se llevó a cabo un análisis univariante de cada uno de ellos sin encontrar significación estadística (**tabla 24**). Por otro lado, se analizó el papel de la carga de autoanticuerpos en el desarrollo de la clínica obstétrica asociada a SAF (**tabla 25**), sin encontrar asociación. Sólo una paciente tuvo AL positivo y no desarrolló patología obstétrica. Cabe señalar que ninguna paciente presentó positividad para los 3 tipos de anticuerpos y que se observó, de manera paradójica, más complicaciones entre aquellas con un solo tipo de anticuerpos positivos ( $p=0,070$ ). Respecto al tratamiento profiláctico, se observa una tendencia a la protección no significativa, con una OR de 0,67 (IC 95% 0,07-5,88;  $p= 1,0$ ) (**tabla 26**), aunque la potencia de comparación fue del 8%. Transformado en riesgo, las pacientes que no recibieron profilaxis tuvieron un riesgo no significativo 1,5 veces mayor de sufrir una complicación obstétrica (IC 95% 0,17-13,23,  $p=0,715$ ).

Tabla 23. Descriptivo de las complicaciones obstétricas de 15 mujeres embarazadas después de la serología para anticuerpos antifosfolípido positiva.

<b>Mujeres embarazadas (N=15)</b>		
	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>ABORTO &lt; 10 SEMANAS</b>		
1 Aborto	4	26,6
2 Abortos	2	13,3
<b>PÉRDIDA FETAL &gt; 10 SEMANAS</b>		
	1	6,6
<b>PARTO &lt; 34 SEMANAS</b>		
	1	6,6
<b>CIR</b>		
	2	13,3
<b>PREECLAMPSIA</b>		
	0	0
<b>NORMALES</b>		
	5	33,3

N: número; CIR: crecimiento intrauterino retardado.

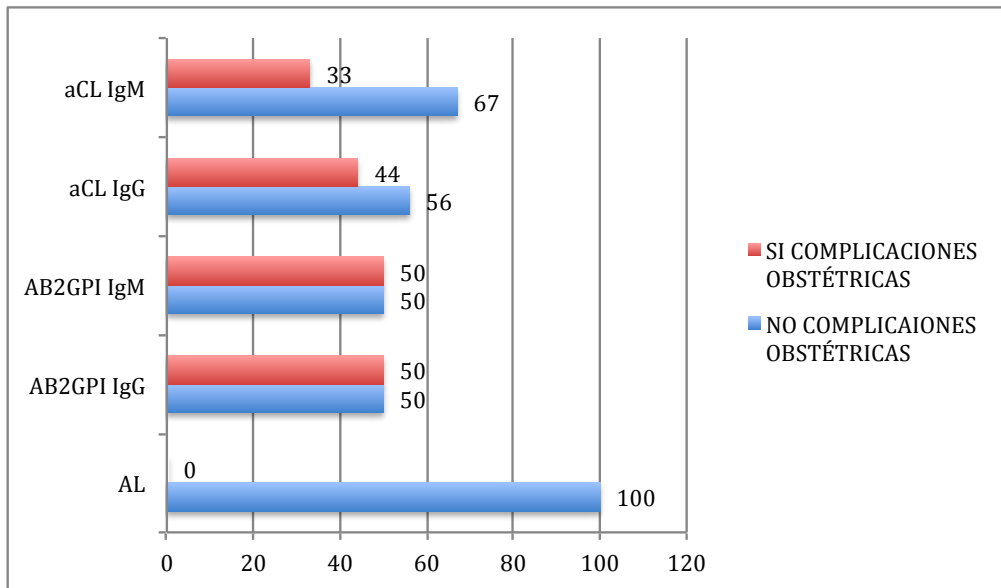


Figura 3. Distribución de anticuerpos entre las 15 pacientes que desarrollaron complicaciones obstétricas después de la serología positiva frente a las que no. Resultados numéricos expresados en %.

AL: anticoagulante lúpico; aCL: anticuerpos anticardiolipina;  
AB2GPI: anticuerpos anti-beta2-glicoproteína I.

Tabla 24. Relación entre el tipo de anticuerpo antifosfolípido y las complicaciones obstétricas en el análisis de 15 mujeres embarazadas después de la determinación serológica positiva

aCL Ig M							
Complicaciones Obstétricas	NO		SI		OR (IC 95%)	P	
	N	%	N	%			
NO	4	44	4	67	0,40 (0,05-3,42)	0,608	
SI	5	56	2	33			

aCL Ig G							
Complicaciones Obstétricas	NO		SI		OR (IC 95%)	P	
	N	%	N	%			
NO	3	50	5	56	0,80 (0,10-6,35)	1,0	
SI	3	50	4	44			

AB2GPI Ig M							
Complicaciones Obstétricas	NO		SI		OR (IC 95%)	P	
	N	%	N	%			
NO	6	54,5	2	50	1,2 (0,12-11,87)	1,0	
SI	5	45,5	2	50			

AB2GPI Ig G							
Complicaciones Obstétricas	NO		SI		OR (IC 95%)	P	
	N	%	N	%			
NO	7	54	1	50	1,17 (0,06-22,34)	1,0	
SI	6	46	1	50			

AL								
Complicaciones Obstétricas	NEGATIVO		POSITIVO		DUDOSO		OR (IC 95%)	P
	N	%	N	%	N	%		
NO	6	60	1	100	0	0	0,86 (0,63-1,16)	0,188
SI	4	40	0	0	2*	100		

OR: odds ratio; p: significación estadística; aCL: anticuerpos anticardiolipina; AB2GPI: anticuerpos anti-beta2-glicoproteína I; AL: anticoagulante lúpico.

\*De las 15 embarazadas 2 no tienen AL y 2 son dudosos. Se muestra la OR para las 11 mujeres restantes.

TABLA 25. Relación entre la carga de autoanticuerpos y el número de complicaciones obstétricas sobre 15 mujeres embarazadas después de la serología de anticuerpos antifosfolípido positiva.

Complicaciones obstétricas	NÚMERO DE ANTICUERPOS				OR (IC 95%)	P
	UNO		DOS			
	N	%	N	%		
<b>NO</b>	5	41,7	3	100		
<b>SI</b>	7	58,3	0	0	0,63 (0,37-1,10)	0,070
<b>Total (n=15)</b>	12		3			

N: número; OR: odds ratio; p: significación estadística.

TABLA 26. Influencia del tratamiento en el desarrollo de complicaciones obstétricas de 15 mujeres embarazadas después de la serología para anticuerpos antifosfolípidos positiva.

	TRATAMIENTO				OR (IC 95%)	P
	NO		SI			
	N	%	N	%		
<b>No complicaciones</b>	5	50	3	60		
<b>Si complicaciones</b>	5	50	2	40	0,67 (0,07-5,88)	1,0
<b>Total</b>	10	100	5	100		

N: número; OR: odds Ratio; p: significación estadística.

5.2.2.2 Unidad de análisis el total de embarazos (n=38) de las 15 mujeres embarazadas  
Se detectaron un total de 12 complicaciones obstétricas entre los 38 embarazos, consistentes en 8 abortos precoces, una pérdida fetal, un parto pretérmino, dos CIR y ninguna preeclampsia (**tabla 27**). A la hora de evaluar la influencia del tratamiento sobre el desarrollo de complicaciones en el embarazo, obtuvimos en esta ocasión una protección significativa, con un OR de 0,15 (IC 95% 0,02-0,85; p=0,021) (**tabla 28**). Expresado en riesgo, las pacientes no tratadas tendrían un riesgo significativo 6,55 veces mayor de sufrir una complicación obstétrica (IC 95% 1,2-36,33; p=0,032) frente a las tratadas. La **tabla 29** muestra el análisis del papel del tratamiento sobre

cada complicación, obteniendo significación estadística en la protección de abortos precoces, con un OR de 0,40 (IC 95% 0,26-0,62; p=0,003). Hubo un caso de pérdida fetal > de 10 semanas de edad gestacional entre los no tratados. Se encontraron dos casos de CIR y un parto pretérmino < 34 semanas de edad gestacional entre los tratados.

Sólo dos pacientes evolucionaron a SAF obstétrico y ninguna desarrolló trombosis. La **tabla 13** muestra las características clínicas y analíticas de estas dos pacientes. Ambas tenían 31 años, sin factores de riesgo cardiovasculares asociados y con aCL Ig M a títulos altos. Una de las pacientes tenía síndrome de Sjögren.

Tabla 27. Descriptivo de las complicaciones obstétricas en el total de 38 embarazos de 15 mujeres posteriores a la serología positiva.

	Embarazos (N=38)	
	N	%
<b>ABORTO &lt; 10 SEMANAS</b>	8	21
<b>PÉRDIDA FETAL &gt; 10 SEMANAS</b>	1	2,6
<b>PARTO &lt; 34 SEMANAS</b>	1	2,6
<b>CIR</b>	2	5,3
<b>PREECLAMPSIA</b>	0	0
<b>NORMALES</b>	26	68,4

N: número; CIR: crecimiento intrauterino retardado.

TABLA 28. Influencia del tratamiento en el desarrollo de complicaciones obstétricas sobre 38 embarazos de 15 mujeres embarazadas después de la serología para anticuerpos antifosfolípidos positiva.

	TRATAMIENTO				OR (IC 95%)	p
	NO		SI			
	N	%	N	%		
<b>No complicaciones</b>	11	55	16	89		
<b>Si complicaciones</b>	9	45	2	11	0,15 (0,02-0,85)	0,021
<b>Total</b>	20	100	18	100		

N: número; OR: odds Ratio; p: significación estadística.

TABLA 29. Influencia del tratamiento sobre los distintos tipos de complicaciones obstétricas en 38 embarazos de 15 mujeres embarazadas después de la serología para anticuerpos antifosfolípidos positiva.

	TRATAMIENTO				OR(IC)	p
	NO		SI			
	N	%	N	%		
<b>Aborto &lt; 10 semanas</b>	8	89	0		0,40 (0,26-0,62)	0,003
<b>Pérdida fetal &gt; 10 semanas</b>	1	11	0	0	0,51 (0,38-0,70)	1,0
<b>Parto pretérmino &lt; 34 semanas</b>	0	0	1	33,3	0,46 (0,32-0,65)	0,474
<b>CIR</b>	0	0	2	66,6	0,44 (0,31-0,64)	0,218
<b>Preeclampsia</b>	0	0	0	0		
<b>Complicaciones totales (n=12)</b>	9	100	3	100		

N: número; OR: odds Ratio; p: significación estadística.



### 5.3 RESULTADOS OBTENIDOS EN EL ANÁLISIS DE TROMBOPENIA

Analizamos 17 pacientes de los 138 pacientes con serología para aFL positiva a títulos medios o altos en al menos dos ocasiones que además asocian trombopenia. La **tabla 30** muestra las características demográficas de los pacientes con cifras de plaquetas normales frente a aquellos con trombopenia. En ambos grupos la mayoría fueron mujeres. La media de edad de los pacientes con trombopenia fue  $36,8 \pm 14,6$  años y de  $42,0 \pm 16,2$  años en los no trombopénicos. Como factores de riesgo cardiovasculares, el tabaco, la HTA y la DLP fueron los más frecuentes en ambos grupos. El tabaco tuvo una frecuencia del 24% en el grupo control y del 47,1% en el grupo de trombopenia ( $p=0,044$ ). La **tabla 31** muestra un aumento de riesgo para desarrollar trombopenia casi 3 veces mayor entre los pacientes fumadores (OR 2,8; IC 95% 1,0-8,0;  $p=0,044$ ). Como enfermedades asociadas, el LES fue la más relevante, con una frecuencia de 19,8% en no trombopénicos y de 17,6% en trombopénicos ( $p=0,831$ ). La **tabla 32** refleja los datos clínicos y analíticos de los 17 pacientes que tuvieron trombopenia. El 76% de los pacientes eran mujeres y la edad media fue de  $36,8 \pm 14,6$  años. Tres de estos pacientes tenían LES. La cifra media de plaquetas fue 60.000/mm<sup>3</sup>. Se trataron con corticoides orales a dosis medias-altas 10 de los 17 pacientes (60%). Únicamente 2 pacientes con cifras menores a 5.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> precisaron la administración de gammaglobulina endovenosa. Se observa una relación entre la trombopenia y el número de anticuerpos positivos, de manera que aquellos con 2 y 3 anticuerpos positivos eran especialmente susceptibles a desarrollar trombopenia frente a aquellos con un solo tipo de anticuerpo positivo, con un OR de 12,4 y 50,8 respectivamente ( $p=0,002$  y  $p<0,001$ ) (**tabla 33** y **figura 4**).

Tabla 30. Características demográficas del grupo de pacientes con trombopenia frente al grupo sin trombopenia

	TROMBOPENIA				
	No		Sí		p
	N	%	N	%	
<b>Nº de Pacientes</b>	121	88	17	12	
<b>Número de mujeres</b>	106	87,6	13	76,5	0,212
<b>Edad Media (años)</b>	42,0 ± 16,2		36,8 ± 14,6		0,215
<b>COMORBILIDADES</b>					
<b>Diabetes</b>	2	1,6	0	0	0,593
<b>Fumadores</b>	29	24	8	47,1	0,044
<b>Hipertensión</b>	23	19,2	3	17,6	0,881
<b>Dislipemia</b>	9	7,4	3	17,6	0,162
<b>ENFERMEDADES CONCOMITANTES</b>					
<b>LES</b>	24	19,8	3	17,6	0,831
<b>Neoplasia</b>	9	7,4	0	0	0,245
<b>Patología tiroidea</b>	7	5,7	3	17,7	0,201

p: significación estadística; LES: lupus eritematoso sistémico

Tabla 31. Asociación entre tabaco y trombopenia.

TABACO	TROMBOPENIA				OR (IC 95%)	p
	NO (N=121)		SI (N=17)			
	N	%	N	%		
NO (N=101)	92	76,0	9	52,9		
SI (N=37)	29	24,0	8	47,1	2,8 (1,0-8,0)	0,042

n=número de pacientes; OR: odds ratio; p: significación estadística; IC: intervalo de confianza

Tabla 32. Características demográficas, analíticas y clínicas de los pacientes con trombopenia (n=17).

SEXO	EDAD (años)	PLAQUETAS	ENFERMEDAD ASOCIADA	ANTICUERPOS	CLÍNICA OBSTÉTRICA	CLÍNICA TROMBÓTICA	TIEMPO HASTA LA CLÍNICA	TRATAMIENTO DE LA TROMBOPENIA
Mujer	44	99000	No	aCL IgG AB2GPI IgG AL	No	No	-	No
Mujer	33	54000	No	aCL IgG AL	No	No	-	No
Mujer	29	100000	No	aCL IgM AB2GPI IgM	No	No	-	No
Mujer	40	98000	BMN	aCL IgM+IgG AL	No	No	-	Prednisona dosis medias Antipalúdicos
Mujer	17	50000	LES	aCL IgM+IgG AL	No	No	-	Prednisona dosis medias Antipalúdicos
Mujer	29	20000	Hipertiroidismo	aCL IgM+IgG AL	No	No	-	Prednisona dosis medias Antipalúdicos
Mujer	29	90000	LES Déficit Proteína S	aCL IgM+IgG	No	Si (AIT)	7 años	Metilprednisolona dosis bajas Antipalúdicos
Mujer	19	80000	No	aCL IgG AB2GPI IgM+IgG	No (no embarazo)	No	-	No
Mujer	22	2000	No	aCL IgM AB2GPI IgM AL	No (no embarazo)	Si (NOIA)	7 años	Gammaglobulina Prednisona altas dosis Antipalúdicos
Mujer	23	62000	LES	aCL IgM+IgG AB2GPI IgM+IgG AL	No (no embarazo)	No	-	Prednisona altas dosis Antipalúdicos
Mujer	43	42000	Hipotiroidismo	aCL IgG	No (no embarazo)	No	-	No
Mujer	31	55000	No	aCL IgG	No (no embarazo)	No	-	Prednisona altas dosis Antipalúdicos

Tabla 32. Características demográficas, analíticas y clínicas de los pacientes con trombopenia (n=17). (continuación)

SEXO	EDAD (años)	PLAQUETAS	ENFERMEDAD ASOCIADA	ANTICUERPOS	CLÍNICA OBSTÉTRICA	CLÍNICA TROMBÓTICA	TIEMPO HASTA LA CLÍNICA	TRATAMIENTO DE LA TROMBOPENIA
Mujer	43	42000	Hipotiroidismo	aCL IgG	No (no embarazo)	No	-	No
Mujer	31	55000	No	aCL IgG	No (no embarazo)	No	-	Prednisona altas dosis Antipalúdicos
Mujer	59	40000	No	aCL IgM AL	No (no embarazo)	Si (IAM)	6 años	Prednisona dosis medias
Varón	56	100000	No	aCL IgM+IgG AL	-	No	-	Antipalúdicos
Varón	45	13000	TBC	aCL IgM+IgG AB2GPI IgG AL	-	Si (ACVA)	3 años	Prednisona altas dosis Antipalúdicos
Varón	69	76000	No	aCL IgG AB2GPI IgG AL	-	No	-	No
Varón	38	1000	Mutación heterocigota Factor V Leiden	aCL IgM AB2GPI IgM	-	TEP	5 meses	Gammaglobulina Prednisona altas dosis

aCL: anticuerpos anticardiolipina; AB2GPI: anticuerpos anti-beta2 glicoproteína I; AL: anticoagulante lúpico; BMN: bocio multinodular; LES: lupus eritematoso sistémico; TBC: tuberculosis; AIT: accidente isquémico transitorio; NOIA: neuropatía óptica isquémica anterior; IAM: infarto agudo de miocardio; ACVA: accidente cerebrovascular agudo; TEP: tromboembolismo pulmonar.

TABLA 33. Asociación entre número de anticuerpos positivos y trombopenia.

Número de anticuerpos positivos	No trombopenia (N=121)		Sí trombopenia (N=17)		OR (IC)	p
	N	%	N	%		
Uno	87	71,9	2	11,8		
Dos	28	23,1	8	47,1	12,4 (2,5-62,0)	0.002
Tres	6	5,0	7	41,2	50,8 (8,6-299,7)	<0.001

N: numero de pacientes; OR: Odds Ratio; IC: intervalo de confianza; p: significación estadística.

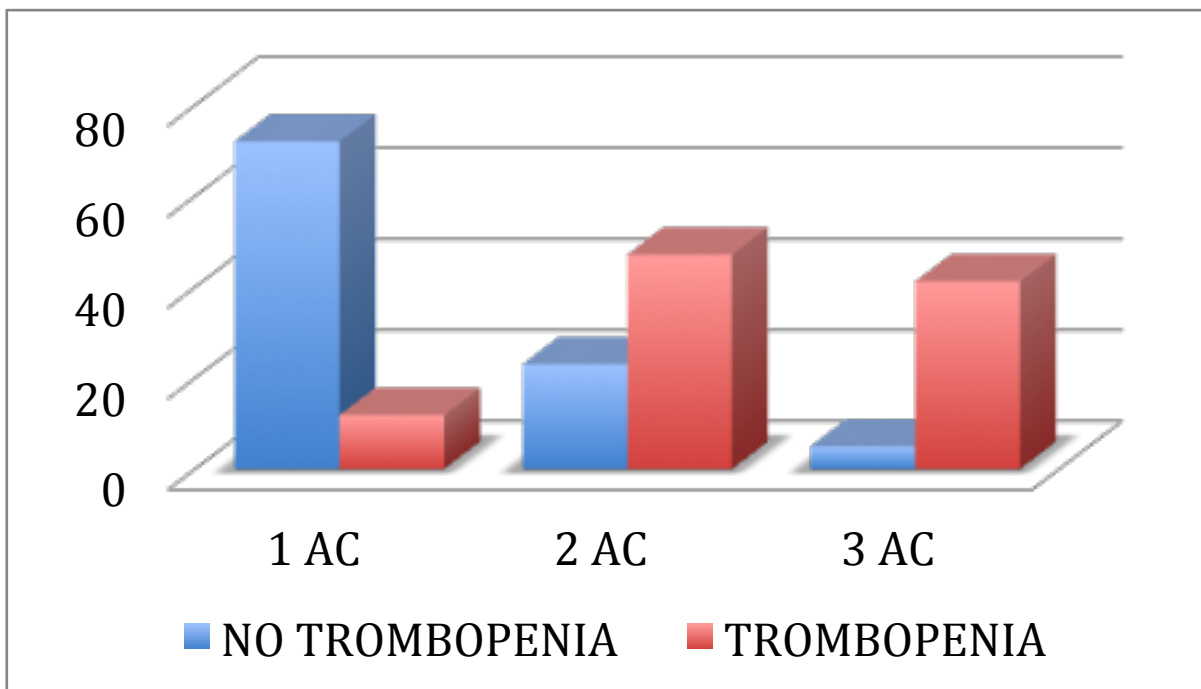


Figura 4. Asociación entre número de anticuerpos antifosfolípidos positivos y trombopenia.

AC: anticuerpos

Por otra parte, la **figura 5** refleja la distribución de los distintos anticuerpos en el grupo de trombopenia frente al de no trombopenia, sin encontrar relación estadísticamente significativa excepto para el AL donde se encuentra un OR de 13,5 (IC 95%: 3,8-47,6; p<0,001) para el grupo de trombopenia (**tabla 34**).

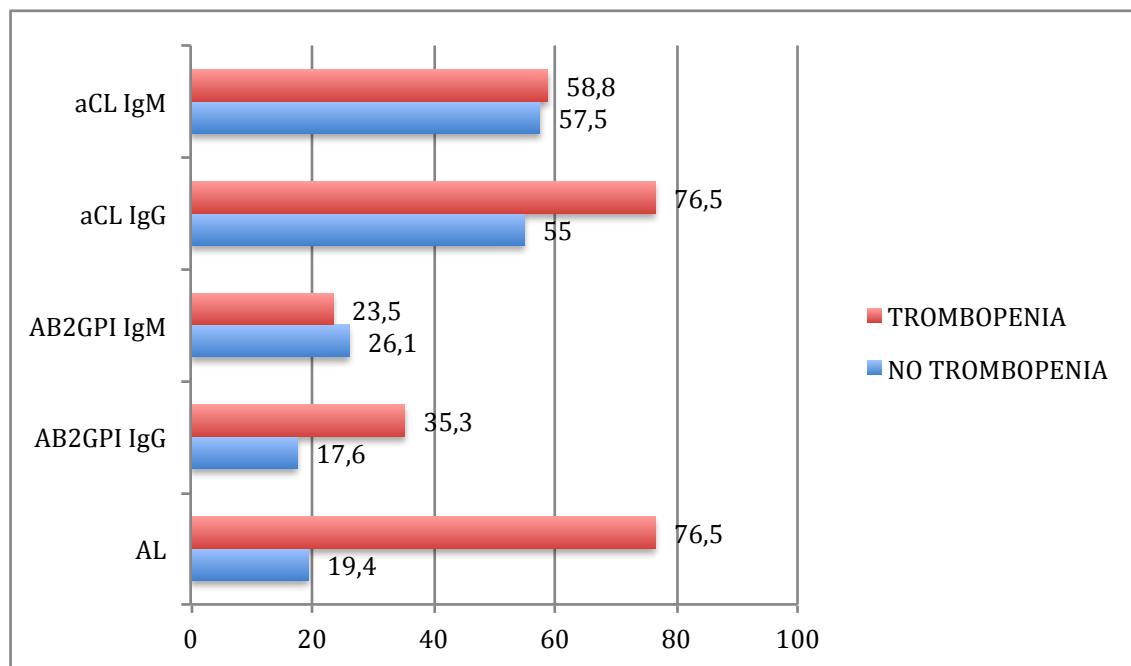


Figura 5. Relación de los distintos tipos de anticuerpos antifosfolípido entre el grupo con trombopenia y el grupo sin trombopenia.

AL: anticoagulante lúpico; aCL: anticuerpos anticardiolipina; AB2GPI: anti beta2-glicoproteína I.

Tabla 34. Asociación entre Anticoagulante Lúpico y trombopenia.

	No trombopenia		Sí trombopenia		OR (IC)	p
	N	%	N	%		
<b>AL negativo (N=62)</b>	58	80,6	4	23,5		
<b>AL positivo (N=27)</b>	14	19,4	13	76,5	13,5 (3,8-47,6)	0.001

N: numero de pacientes; OR: Odds Ratio; IC: intervalo de confianza;

---

p: significación estadística; AL: anticoagulante lúpico

De los 17 pacientes con trombopenia, 5 (29.4%) desarrollaron trombosis, siendo 4 de ellas arteriales (una neuropatía óptica isquémica anterior, un accidente cerebral isquémico transitorio, un ictus isquémico y un infarto de miocardio) (80%) y 1 venosa ( trombosis venosa profunda de miembros inferiores con tromboembolismo pulmonar secundario) (20%), pasando a cumplir criterios clínicos de SAF. La media de tiempo de hasta el diagnóstico de SAF fue de 73 +/- 61,5 meses. Los pacientes con trombopenia presentaron mayor número de trombosis, encontrándose en un 29,4% frente a un 6,6% de los pacientes con cifras de plaquetas normales, con un OR de 5,9 (IC 95%: 1,7-20,9; p=0.003) (**tabla 35**).

Tabla 35. Asociación entre trombopenia y trombosis.

	No trombopenia (N=121)		Sí trombopenia (N=17)		OR (IC)	p
	N	%	N	%		
<b>Trombosis</b>	9	6,6	5	29,4	5,9 (1,7-20,9)	0.003

N: numero de pacientes; OR: Odds Ratio; IC: intervalo de confianza; p: significación estadística.

De la población susceptible a desarrollar complicaciones obstétricas (un total de 92 embarazos de 39 mujeres que se quedaron embarazadas), dos pacientes sin trombopenia asociada llegaron a cumplir criterios diagnósticos de SAF por la clínica obstétrica, una por una pérdida fetal > de 10 semanas y otra por un parto pretérmino < de 34 semanas. La **tabla 36** refleja los 75 embarazos del las pacientes con plaquetas normales frente a los 17 embarazos de mujeres con trombopenia. Ninguno de los 21 abortos < de 10 semanas tuvo lugar en la misma mujeres en 3 ocasiones. Hubo 3 casos de CIR en pacientes no trombopénicas y un caso de preclampsia en cada grupo. La preclampsia en el grupo de pacientes con trombopenia tuvo lugar en el contexto de un síndrome de HELLP. Se analizaron todos los embarazos de las mujeres con aFL positivos de nuestra base de datos, comparando las complicaciones obstétricas de las trombopénicas frente a las no trombopénicas. No se encontró significación estadística en el análisis, aunque si, de manera



paradójica, una tendencia de mayores complicaciones en aquellas que no presentaban trombopenia.

Tabla 36. Resultado obstétrico de gestantes trombopénicas frente a no trombopénicas en un total de 92 embarazos.

	No Trombopenia (n=75)		Trombopenia (n=17)		p
	N	%	N	%	
<b>Embarazos normales (n=64)</b>	49	65,3	15	88,2	0,119
<b>Aborto &lt; 10 semanas (n=21)</b>	20	26,6	1	5,9	0,065
<b>Pérdida fetal &gt; 10 semanas (n=1)</b>	1	1,3	0	0	0,632
<b>Parto &lt; 34 semanas (n=1)</b>	1	1,3	0	0	0,632
<b>CIR (n=3)</b>	3	4	0	0	0.402
<b>Preclampsia (n=2)</b>	1	1,3	1	5,9	0.246

CIR: crecimiento intrauterino retardado. p: significación estadística.



## 6. DISCUSIÓN

### 6.1 A NIVEL VASCULAR

Aún no se ha establecido de forma clara el curso clínico de los pacientes asintomáticos que presentan serología positiva para aFL, es decir, pacientes que cumplan criterio analítico pero no clínico dentro de los criterios diagnósticos de SAF. En la bibliografía, las tasas de trombosis en estos pacientes son variables entre los estudios publicados, habiéndose descrito desde 0% a 3,8%, probablemente debido a la heterogenicidad de los grupos estudiados o los distintos perfiles de anticuerpos incluidos en ellos. La **tabla 2** refleja la variabilidad en las tasas de trombosis así como las distintas estrategias terapéuticas llevadas a cabo por los distintos autores.

Por otro lado, no está claro el papel de los FRCV concomitantes en el desarrollo de la trombosis. Algunos autores sostienen la teoría de que la presencia de aFL no es el único factor de riesgo necesario para desarrollar trombosis. La coexistencia de factores de riesgo clásicos como el tabaco o la HTA (42,44,45,47,48,50,51) podrían actuar como factores desencadenantes o “gatillo”. Basados en estudios retrospectivos y transversales, más de la mitad de los SAF con eventos vasculares tienen un factor pro-trombótico añadido en el momento del evento. Por lo tanto, la presencia de aFL es condición necesaria pero no suficiente para inducir un evento trombotico, pudiendo requerir un factor desencadenante. En nuestro estudio se mostraron factores de riesgo

---

independientes para trombosis el tabaquismo, la HTA, la DLP y la aCL IgM mediante el análisis multivariante, todos ellos con significación estadística. Estos resultados van acorde con los distintos estudios publicados (15-18, 20, 21,156), muchos de ellos sobre poblaciones con enfermedades autoinmunes. Entre ellos, Ruffatti et al. en 2009 y 2011 identifican la HTA como factor de riesgo independiente.

Otro aspecto a tener en cuenta es el riesgo de trombosis atribuible a la carga de autoanticuerpos, de tal manera que el título de anticuerpos (bajo, medio, alto), la persistencia de su positividad y el número de anticuerpos positivos (carga de auto-anticuerpos) podrían ser responsables de la variabilidad en las tasas de trombosis publicadas. Así, la conjunción de estas variables podrían cambiar el riesgo individual de cada paciente. Pengo et al. (22), en un estudio prospectivo multicéntrico, evaluaron la incidencia de una primera trombosis en 104 pacientes asintomáticos con positividad para los tres tipos de anticuerpos: aCL, AL y AB2GPI, en al menos dos ocasiones separadas al menos 12 semanas y seguimiento de 4,5 años. En dicha cohorte el 47% tenían enfermedades autoinmunes, siendo el 13% LES. La incidencia acumulada a los dos años fue del 9,8% (IC 95%: 3,7-15,9). Se compararon 25 pacientes que tuvieron trombosis con 79 controles que no tuvieron dicho evento. En el análisis multivariante, el sexo masculino (OR: 4,4 IC 95%: 1,5-13,1  $p<0.007$ ) y la presencia de factores de riesgo cardiovasculares clásicos (OR: 3,3 IC 95%: 1,5-13,1  $p=0.01$ ) fueron factores de riesgo independientes para trombosis. El tratamiento preventivo con AAS no resultó estadísticamente significativo en la reducción de eventos (OR:0,5 IC 95%: 0,2-1,5  $p=0,2$ ). Este aumento de riesgo en función del número de anticuerpos positivos ya se había descrito por Neville et al. (157) en un estudio de 416 pacientes (41% diagnosticados de LES) pero donde no se excluían aquellos con historia de trombosis. Concluyeron que la serología múltiple para aFL se asocia con riesgo de trombosis previa, siendo la combinación de aCL y AL la de mayor riesgo. Recientemente Mustonen et al. (24) publicaron un estudio prospectivo sobre 119 pacientes con criterio analítico pero no clínico de SAF, de los cuales el 61% presentaban enfermedades autoinmunes (37% LES) con un seguimiento de 9,1 años. El 7,6% (9 pacientes) desarrollaron trombosis a los 7,2 años de media, todos ellos con enfermedades autoinmunes asociadas. La tasa anual de trombosis aumentó con la carga de autoanticuerpos y 4 pacientes evolu-

cionaron a SAF obstétrico. Nuestro estudio tiene la peculiaridad, al igual que el de Mustonen y otros autores, de estudiar pacientes asintomáticos o que no reúnen criterios de enfermedad, con un tamaño muestral de 138 pacientes y un seguimiento medio de  $146 \pm 60,3$  meses. Se comparó el riesgo de trombosis de la carga de autoanticuerpos en aquellos que presentaban positividad para los tres tipos de anticuerpos frente aquellos con una positividad doble o simple. Obtuvimos, al igual que Pengo et al. (22), Mustonen et al. (24) y Sciascia et al. (31), un aumento de riesgo estadísticamente significativo entre aquellos que eran positivos para los 3 tipos de anticuerpos, con un OR de 7,3 (IC 95%: 1,9-28,5;  $p=0,004$ ). Como factores de riesgo independientes predictivos de trombosis identificamos la HTA, el tabaco y la DLP con resultados significativos. Los eventos trombóticos, como para Pengo et al. (22), fueron más frecuentes entre los varones, pero sin significación estadística ( $p=0,308$ ). En el estudio de Girón et al. (15) sobre una cohorte retrospectiva de 178 pacientes asintomáticos positivos para aFL en al menos 2 ocasiones, con un seguimiento de 36 meses, ninguno desarrolló trombosis. Esta es la única cohorte publicada donde no asocian enfermedades autoinmunes, sin embargo el seguimiento es corto. En nuestro estudio la media de tiempo hasta la aparición de clínica vascular de SAF fueron  $73 \pm 61,5$  meses, es decir, 6 años.

Respecto a las escalas de riesgo, hay tres descritas en la literatura. La primera publicada por Sciascia et al. en 2011 (31) en un estudio retrospectivo de 3088 pacientes a los que se determinaron aFL por sospecha de trombofilia, sospecha de SAF obstétrico, Tiempo de Tromboplastina Parcial activado (TTPa) prolongado o screening de enfermedad autoinmune. De estos pacientes, 76 cumplían criterios de SAF. Configuraron un modelo de riesgo para SAF basado en la positividad para aFL mediante ecuaciones de regresión logística, obteniendo un riesgo alto (OR=9) para aquellos con positividad para los 3 tipos de aFL. La segunda escala publicada se llevó a cabo por Otomo et al. en 2012 (32) mediante el análisis retrospectivo de 2 cohortes de 233 y 296 pacientes con enfermedades autoinmunes, de las cuales 43 eran SAF. Describieron una escala llamada APS-S que valora AL, aCL, AB2GPI y el complejo anti-fosfatidilserina/protrombina (PS/PT) y una segunda escala (APS-S parcial) donde se incluyen únicamente aquellos que son criterio analítico de SAF. Hallaron una OR de 13,6 (IC 95%: 4,81-38,7) para una puntuación

---

> de 30 en el APS-S y una OR de 7,85 (IC 95%: 2,99-20,7) para una puntuación > de 20 en el APS-S parcial. Éste mostró también un valor predictivo positivo para el desarrollo de trombosis pero sin correlación lineal significativa. Sciascia et al. en 2013 (33) llevaron a cabo un estudio transversal donde aplican el APS-S a una población de 211 LES, de los cuales 81 eran SAF, obteniendo resultados estadísticamente significativos en la predicción de trombosis y abortos. Este mismo año y por este mismo grupo se publicó una tercera escala de riesgo (35), el GAPSS, que incluía hipertensión arterial y dislipemia además del perfil de autoanticuerpos. Encontraron valores mayores de GAPSS en aquellos con trombosis o clínica obstétrica ( $p < 0.001$ ). Un GAPSS  $\geq 10$  resultó factor de riesgo independiente para trombosis. De nuevo Sciascia et al. en 2015 (37) publicaron un estudio transversal en esta ocasión en 62 pacientes con SAF primario, con resultados que apoyarían la utilidad de esta escala no solo en pacientes con LES, si no también en SAF primario. Hallaron que los valores de GAPSS son mayores en aquellos con criterio clínico trombotico u obstétrico ( $p=0,004$ ), siendo aún mayor en aquellos que asocian ambas ( $p=0,02$ ). Además, un GAPSS  $\geq 11$  implicó una OR de 18,27 (IC 95%: 3,74-114,5) para recurrencias. Todos estos autores mencionaban la necesidad de un seguimiento prospectivo de los pacientes que validara la escala diseñada, siendo realizados en 2014 por Sciascia (36) y en 2015 por Zuily (38). Sciascia et al. aplicaron la escala GAPSS a 51 pacientes con LES y les siguieron durante 33 meses, valorando únicamente el desarrollo de trombosis. Encontraron que el riesgo de trombosis aumentaba a medida que lo hacía el GAPSS con una OR de 12,3 (IC 95%: 1,43-106,3) y que el incremento de su valor durante el seguimiento también aumentaba el riesgo de trombosis con una OR de 8,6 (IC 95%: 1,64-88,90). Por otro lado, Zuily et al. (38) estudiaron prospectivamente a 137 pacientes con enfermedades autoinmunes, de los cuales 67 tenían SAF y 121 presentaban aFL +. En el análisis multivariante, un GAPSS > de 16 fue factor de riesgo independiente para trombosis con una OR de 6,17 (IC 95%: 1,70-22,40). La **tabla 37** refleja los estudios publicados.



---

Todos estos hallazgos apoyan estas escalas como herramienta útil en la predicción de riesgo de trombosis o clínica obstétrica, sin embargo la población en la que se han llevado a cabo es muy heterogénea, incluyendo pacientes con trombosis previa, con LES, con SAF primarios y secundarios y otras enfermedades autoinmunes. Por lo tanto habría que ser cautos a la hora de aplicarlo a la población general o a pacientes, como en el presente estudio, que presentan serología positiva para SAF pero sin criterio clínico. Por otro lado, la escala GAPSS incluye hipertensión arterial y dislipemia, lo que va acorde con nuestros resultados donde ambas, junto con el tabaco, resultaron factores de riesgo independiente para trombosis. Nosotros hemos aplicado esta escala, a excepción del valor de complejo anti-PS/PT por no disponer de él, en estos pacientes con una significación estadística en la predicción de trombosis, sin obtener esta significación para la escala APS-S. Aunque serían necesarios estudios prospectivos que validasen estos resultados, dada la mayor sencillez de la escala GAPSS frente a la escala APS-S, además de la inclusión de factores de riesgo cardiovasculares, nos parece una herramienta más práctica a la hora de individualizar el riesgo de nuestros pacientes, pudiendo además ayudar en la toma de decisiones terapéuticas como la profilaxis primaria. Además nuestro estudio aporta pacientes donde únicamente 27 de los 138 pacientes (19,6%) tenían LES, y ninguno presentaba diagnóstico de SAF. Esta frecuencia no es habitual en la bibliografía, donde todos los estudios, a excepción de Pengo et al. (22), presentaron frecuencias de LES mayores entre los pacientes estudiados. Por otro lado realizamos un seguimiento de  $146 \pm 60,3$  meses, el mayor hasta ahora publicado. Esto es importante a la hora de analizar pacientes con patologías crónicas, siendo la cronología crucial para un buen registro del comportamiento clínico de estos pacientes a lo largo de los años.

Estas conclusiones abren una puerta de debate hacia la posibilidad de profilaxis primaria de estos pacientes. Hay un acuerdo general en tratar SAF que han tenido trombosis o pérdidas fetales para evitar recurrencias (158). Sin embargo, no está claro qué hacer en aquellos pacientes donde se encuentra incidentalmente aFL positivos y no tienen historia de trombosis ni morbilidad obstétrica. Únicamente ha sido estudiado de forma más amplia en pacientes con LES, donde se acepta la profilaxis primaria de estos pacientes. Recientemente, Cuadrado MJ et al. (40) publican un ensayo clínico donde no encuentran diferencias significativas entre pacientes tratados con



dosis bajas de ácido acetil salicílico (AAS) frente a aquellos tratados con dosis bajas de AAS más dosis bajas de Warfarina. Se acepta por tanto el AAS como tratamiento trombotoproláctico en pacientes asintomáticos con LES y aFL positivos, dada la menor tasa de sangrado con este régimen terapéutico.

Los distintos estudios acerca de la trombotoprolaxis primaria en pacientes con aFL positivos asintomáticos están reflejados en la **tabla 2**. Sólo hay un ensayo clínico que aborde esta cuestión y fue llevado a cabo en 2007 por Erkan et al. (estudio APLASA). Compararon 48 pacientes tratados con AAS frente a 50 que tomaron placebo, concluyendo que AAS no protege de eventos tromboticos futuros. El seguimiento fue de 2 años y medio debido a la baja tasa de eventos que provocó el fin del estudio. El número limitado de pacientes, el seguimiento corto y la baja tasa de eventos hacen que sea difícil sacar conclusiones. Dentro del mismo estudio, analizaron además una cohorte de 74 pacientes que ya tomaban AAS o que rechazaron la aleatorización. Se siguió durante 2,3 años comparando 61 AAS con 13 placebo. Obtuvieron una tasa de trombotosis de 2,20/100 pacientes-año, concluyendo de nuevo que AAS no protege. Describieron además que los pacientes con aFL positivos asintomáticos desarrollan trombotosis cuando coexiste un factor procoagulante. Pengo V et al. (22) en su estudio prospectivo multicéntrico de 104 pacientes, de los cuales 13% tenían LES, y seguimiento 4,5 años, concluyeron que AAS no protege en prevención primaria y que es menos efectiva que la anticoagulación oral en la profilaxis secundaria, debiéndose limitar a situaciones de riesgo (cirugía, periodos largos de inmovilización). Ruffatti et al. (21), en un estudio prospectivo de 258 pacientes y seguimiento 35 meses, de los cuales 27% tenían LES, concluyeron que AAS reduce el riesgo de trombotosis cuando se usa en situaciones de riesgo ( $p < 0,05$ ). Sólo 2 pacientes de 140 recibieron profilaxis con warfarina. Similares resultados obtuvieron Girón et al. (15) en el estudio de una cohorte prospectiva de 178 pacientes seguidos durante 36 meses, donde no se registró ninguna trombotosis. Como tratamiento profiláctico, tres pacientes recibieron AAS y 12 heparina de bajo peso molecular en situaciones de riesgo. Hereng et al. (19), en un estudio de una cohorte retrospectiva de 103 pacientes asintomáticos (36% LES) con serología persistente para aFL y seguimiento 64 meses, hallaron que el uso de AAS en aFL protege de eventos tromboticos ( $p = 0,03$ ). Ruffatti et al. (20), sobre una cohorte de 370 pacientes

---

(36% LES, 62% enfermedad autoinmune), obtuvieron que la profilaxis primaria (135 de ellos con AAS y 5 con Warfarina) protege de trombosis (OR: 0,07; IC 95% 0,02-0,24; p=0,000).

Acorde a nuestros resultados y a otros estudios publicados, parece que el AAS podría tener cierto papel protector en estos pacientes, si bien es cierto que en nuestro estudio no adquiere significación estadística y que otros estudios descartan su efectividad. Desde nuestro punto de vista, dadas las limitaciones del único ensayo clínico publicado, no podemos descartar el AAS dentro de las posibilidades de tratamiento profiláctico en esta población. Por otra parte, en aquellos pacientes con factores de riesgo independientes asociados, o con un APS-Score/GAPSS elevados, deberíamos considerar terapias más potentes como los anticoagulantes orales. En todos los casos habría que actuar sobre aquellos factores de riesgo modificables, independientemente de la asociación farmacológica planteada.

## 6.2 A NIVEL OBSTÉTRICO

Respecto a la evolución obstétrica en pacientes con aFL + que no cumplen el criterio clínico de SAF, la bibliografía al respecto es escasa. Como hemos mencionado, la gran mayoría de los estudios publicados a nivel obstétrico mezclaban pacientes con SAF, con LES, asintomáticos etcétera, encontrando escasos artículos en los que se seleccione únicamente aquellos que cumplan el criterio analítico pero no clínico de SAF.

Algunos autores seleccionaron únicamente pacientes con serología positiva sin clínica asociada o con clínica no criterio de SAF (**tabla 38**). Entre ellos Chauleur et al en 2010 (127) llevaron a cabo un estudio sobre la evolución de un segundo embarazo en mujeres con un aborto previo < a 10 semanas de edad gestacional, en 164 mujeres con aFL+ frente a 173 mujeres con aFL-. Ninguna de las pacientes cumplía criterios de SAF. El AL y la aCL IgM se asociaron con pérdidas embrionarias. Los anticuerpos aCL IgM e IgG se relacionaron con complicaciones tardías, como preclampsia, abrupcio placentario y CIR. No se encontró asociación para la AB2GPI. Los autores no recomiendan screening de aFL en todas las pacientes con un aborto temprano dado que el 70% de los segundos embarazos finalizaron con éxito. Nosotros no obtuvimos ninguna asociación estadísticamente significativa entre los tipos de anticuerpos y la clínica. Cuando ana-

lizamos el total de mujeres que se quedaron embarazadas antes y después de conocer la serología positiva, se observó un aumento de riesgo para la AB2GPI IgM, pero sin significación estadística y sin confirmación posterior en el segundo análisis de las 15 mujeres que se quedaron embarazadas tras la serología aFL positiva. Girón et al. en 2004 (14) mediante un estudio prospectivo de cohortes, una de las cuales constaba de 178 pacientes con aCL o AL sin clínica de SAF, no encontraron ninguna complicación obstétrica entre ellos. Esto podría estar en relación con el escaso seguimiento de los pacientes (36 meses). Hereng et al. en 2008 (19) llevaron a cabo un estudio retrospectivo de 103 pacientes con las mismas características, sin poder sacar conclusiones dado que sólo se registraron dos muertes fetales y 1 preeclampsia. Pengo et al. en 2011 (22) estudiaron prospectivamente 104 pacientes por aFL positivos registrando una morbilidad obstétrica mayor entre aquellos con positividad para los 3 tipos de aFL. Nosotros no podemos sacar conclusiones respecto a la carga de autoanticuerpos dado que el tamaño muestral limitado provoca una ausencia de pacientes con tres tipos de anticuerpos positivos cuando analizamos las mujeres que se quedaron embarazadas después de presentar aFL positivos. May Chi Soh en 2013 (159) estudiaron retrospectivamente 73 pacientes con aFL+ sin clínica comparándolas con 73 pacientes con SAF 1º definido y con 292 controles negativos para aFL. Más del 95% de las pacientes recibieron AAS en ambos grupos. El 64% de las pacientes aFL+ sin clínica y el 81% de las pacientes con SAF recibieron HBPM. Concluyeron que aquellas con SAF definido tienen 4 veces más riesgo de complicaciones obstétricas (IC 95% 1,9-10,3), sin encontrar diferencias entre las pacientes aFL + asintomáticas y los controles. Ninguna paciente desarrolló trombosis en el postparto. Mustonen et al. en 2014 (24) estudiaron prospectivamente 119 pacientes, de las cuales 20% desarrollaron complicaciones obstétricas cumpliendo criterios para SAF 4 de ellas. Entre nuestras pacientes desarrollan SAF obstétrico sólo dos, una por una muerte fetal y otra por un parto pretérmino.

Tabla 38. Estudios con resultados obstétricos en pacientes con criterio analítico pero no clínico para síndrome antifosfolípido.

AUTOR/AÑO	TIPO ESTUDIO	POBLACIÓN	OBJETIVO	SEGUIMIENTO	EDAD DE CONCEPCIÓN (años)	TRATAMIENTO	RESULTADOS
Girón 2004	Prospectivo	2 cohortes: - 208 SAF - 178 aFL+ (aCL/AL) sin criterio clínico de SAF	Análisis prospectivo de los hallazgos clínicos	36 meses	44,4	- ACO en pacientes con trombosis previa del grupo de SAF - En aFL+ sin clínica: heparina o AAS 325 mg/d sólo en situaciones de riesgo . - En 3 de los embarazos se usó AAS dosis bajas.	El 51% de las mujeres susceptibles en el grupo SAF presentaron pérdida fetal. Ninguna en el grupo de aFL+
Hereng T 2008	Retrospectivo	103 pacientes aFL+ sin clínica de SAF	Determinar el papel del AAS en la prevención de clínica de SAF	64 meses	40,1 en el grupo AAS 44,7 en el grupo control	-75 AAS - 28 no tto	Protege de trombosis en pacientes con LES. Hubo 2 muertes fetales y 1 preclampsia. No conclusiones a nivel obstétrico
Pengo V 2011	Prospectivo	104 pacientes aFL+ para aCL, AB2GPI y AL sin clínica de SAF	Evaluar la incidencia de trombosis	4,5 años	45	33% AAS dosis bajas	Mayor morbilidad obstétrica en pacientes con triple positividad para SAF.
Chauleur 2010	prospectivo	Mujeres no SAF con un solo aborto < 10 semanas: -164 aFL+ -173 aFL -	Evolución de un segundo embarazo	Embarazo y postparto	28	Ninguna recibió tratamiento	- Ninguna desarrolló trombosis durante el embarazo y postparto. - AL y aCL/IgM se asociaron con pérdidas embrionarias : *AL: OR 3,69 (IC 95% 1,57-8,68, p=0,003) *aCL/IgM: OR 2,66 (IC 95% 1,06-6,71, p=0,038) - AL y aCL/IgG con CIR: *AL: OR 10,27 (IC 95% 2,37-44,52, p=0,0002) *aCL/IgG: OR 3,55 (IC 95% 1,09-11,58, p=0,036) -aCL/IgG e IgM con preeclampsia: *aCL/IgG: OR 3,09 (IC 95% 1,13-8,48, p=0,03) *aCL/IgM: OR 5,06 (IC 95% 1,15-22,3, p=0,03)
May Chi Soh 2013	Retrospectivo	- 73 aFL+ (aCL/AL) que no cumplen criterios de SAF - 73 SAF 1° - 292 controles	Determinar resultado obstétrico de las embarazadas con aFL+ no cumplidoras de criterios de SAF frente a aquellas con SAF definido (obstétrico o trombótico)	2005-2011. Duración del embarazo y 6 semanas postparto	36	- >95% tto con AAS en ambos grupos - HBPM: 64,4% del grupo aFL+ y 80,8% del grupo SAF	- Mujeres con SAF definido presentan 4 veces más riesgo de complicaciones obstétricas (RR: 4; IC 95% 1,9-10,3) - No hubo diferencias entre aFL+ asintomáticas y los controles. - Ninguna pacientes desarrolló trombosis en el postparto

Tabla 38. Estudios con resultados obstétricos en pacientes con criterio analítico pero no clínico para síndrome antifosfolípido. (continuación)

AUTOR/AÑO	TIPO ESTUDIO	POBLACIÓN	OBJETIVO	SEGUIMIENTO	EDAD DE CONCEPCIÓN (años)	TRATAMIENTO	RESULTADOS
Mustonen 2014	Prospectivo	119 pacientes aFL+ (aCL, AB-2GPI o AL) sin clínica de SAF	Evaluar la incidencia de trombosis	9,1 años	35	- 45 AAS dosis bajas - 25 AAS o HBPM en periodos cortos de riesgo	Se registraron un 20% de complicaciones obstétricas, cumpliendo criterios de SAF 4 de estas pacientes.
Kaaja 1993	EC	6 embarazos de mujeres aFL+ (aCL/AL) sin clínica de SAF. 100% LES	Valorar la eficacia de AAS en la profilaxis primaria de complicaciones obstétricas	Duración del embarazo	ND	- 2 AAS 50mg/d - 4 placebo	No hubo diferencias significativas
Julkunen 1994	Retrospectivo	16 embarazos de 8 mujeres aFL+(AL) sin clínica de SAF. 100% LES	Valorar la eficacia de AAS en la profilaxis primaria de complicaciones obstétricas	Duración del embarazo	ND	- 4 tto - 12 no tto	Resultado significativo
Cowchock 1997	EC	19 mujeres aFL+(aCL/AL) sin clínica de SAF ni trombopeenia	Valorar la eficacia de AAS en la profilaxis primaria de complicaciones obstétricas	ND	ND	- 11 AAS 81 mg/d - 8 cuidados habituales	No hubo diferencias significativas
Kahwa 2006	EC	48 embarazos de 48 primigestas aFL+ (aCL) sin clínica de SAF	Valorar la eficacia de AAS en la profilaxis primaria de complicaciones obstétricas	ND	ND	- 28 AAS 60mg/d - 20 placebo	No hubo diferencias significativas
Del Ross 2013	Retrospectivo	139 pacientes aFL+ sin cumplir criterios de SAF	Valorar la eficacia de AAS en la profilaxis primaria de complicaciones obstétricas	1993 a 2010. Duración del embarazo	34,2	- 104 LDA - 35 no tto	- No concluyente en la evaluación de LDA. - Asociación entre parto pretérmino con AL (p=0,025) y con AB2GPI (p=0,016)
Amengual 2015	Metaanálisis de los 5 estudios anteriores	Mujeres embarazadas aFL+ sin clínica de SAF. Dos estudios en pacientes LES	Valorar la eficacia de AAS en la profilaxis primaria de complicaciones obstétricas			AAS vs placebo o no tto	No se encuentra evidencia del uso de AAS en profilaxis primaria de estos pacientes

EC: ensayo clínico; OR: Odds Ratio; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; p: significación estadística; n: número de pacientes; SAF: síndrome antifosfolípido; LES: lupus eritematoso sistémico; aFL: anticuerpos antifosfolípidos; AL: anticoagulante lúpico; aCL: anticuerpos anticardiolipina; AB2GPI: anticuerpos anti beta-2 glicoproteína I; tto: tratamiento; AAS: ácido acetilsalicílico.

---

Respecto al tratamiento del SAF obstétrico parece que la tendencia actual en aquellos que no hayan tenido trombosis previas es el uso de HBPM a dosis profiláctica + AAS, aunque hay autores que concluyen que no hay suficiente evidencia para llevar a cabo una tromboprofilaxis en aquellos con pérdida de embarazo recurrente precoz (121). Basados en la literatura no hay evidencia que muestre beneficio del tratamiento profiláctico con AAS en la prevención de complicaciones en el embarazo en mujeres portadoras de aFL+ sin otros factores de riesgo. Varios son los autores que han publicado al respecto. Kaaja et al. en 1993 (160) llevaron a cabo un ensayo clínico en 6 embarazos de 6 mujeres con LES y aFL positivos sin clínica asociada, sin encontrar diferencias significativas entre 2 pacientes con AAS 50 mg/día y 4 con placebo. Julkunen et al. en 1994 (161) estudiaron retrospectivamente 16 embarazos de 8 mujeres con LES y aFL +, sin encontrar diferencias en los pacientes con tratamiento frente a aquellos sin él. Cowchock et al. en 1997 (162) mediante un ensayo clínico de 19 mujeres aFL+ no encontraron diferencias entre 11 que recibieron AAS 81 mg/día y 8 que siguieron los cuidados prenatales habituales. Kahwa et al. en 2006 (163) publicaron un ensayo clínico de 48 embarazos en 48 primigestas con aFL+ y sin trombosis previa, sin encontrar diferencias entre 28 pacientes tratadas con AAS 60 mg/día y 20 que recibieron placebo. El primer estudio observacional acerca del tratamiento en embarazadas con aFL+ que no cumplen criterios obstétricos de SAF se llevó a cabo por Del Ross et al. en 2013 (164) mediante una revisión retrospectiva de 139 embarazos en 114 mujeres con aFL+ que no cumplían criterios clínicos de SAF. Ninguna tenía historia previa de trombosis, de muerte fetal o de 3 abortos o más antes de la semana 10. Se midieron los anticuerpos aCL, AB-2GPI y AL con confirmación posterior entre 6 y 12 semanas. La media de edad fue 34,2 años. El 44,7% de las 114 mujeres presentaban enfermedades autoinmunes asociadas (3,9% LES). Ciento cuatro pacientes recibieron AAS dosis bajas y 35 no se trataron. Se registraron 3 casos de preeclampsia, 7 abortos de < 10 semanas y 2 pérdidas fetales de 12 semanas de gestación. Se encontró una asociación significativa entre parto pretérmino antes de la semana 34 y la presencia de AL ( $p=0,025$ ) y de AB2GPI a título alto ( $p=0,016$ ). No hubo diferencias significativas a nivel de tratamiento. Sin embargo, dados los mínimos efectos secundarios maternos y fetales del AAS a dosis bajas, concluyeron que su uso podría estar justificado dado que el propio embarazo y la presencia de aFL son factores de riesgo adicionales para trombosis, aunque en este estudio

ninguna paciente desarrolló trombosis. Amengual et al. en 2015 (165) publicaron una revisión sistemática de la literatura acerca de la profilaxis primaria para prevenir complicaciones obstétricas en mujeres asintomáticas portadoras de aFL+, llevando a cabo un metaanálisis con 3 (162-164) de los 5 estudios incluidos (160-164). Este metaanálisis incluyó dos ensayos clínicos y el estudio observacional de Del Ross (164), con pacientes que no asociaban LES, estudiando el resultado obstétrico de un total de 132 embarazos. El riesgo relativo de las tasas de nacidos vivos en embarazadas tratadas y no tratadas fue de 1,14 (IC 95% 0,18-7,31). El resultado a nivel de complicaciones obstétricas tampoco fue significativo, con un RR de 2,15 (IC 95% 0,63-7,33). Tampoco hubo resultados estadísticamente significativos a nivel de nacimientos pretérmino ni de bajo peso. Basados en la literatura disponible, concluyeron que no hay evidencia suficiente para tratar de manera profiláctica con AAS a estas pacientes en ausencia de otros factores de riesgo. Sin embargo señalaron que esta evidencia no ha sido todavía confirmada. En nuestro estudio encontramos, sin embargo, una protección del tratamiento profiláctico con AAS 100 mg/día +/- HBMP en la prevención de abortos tempranos. Cuando analizamos el total de 92 embarazos antes y después de la serología positiva, obtuvimos un OR de 0,12 ( $p=0,019$ ), siendo de 0,15 ( $p=0,021$ ) cuando analizamos únicamente los 38 embarazos que fueron después de la serología positiva. Sin embargo, se registraron 2 casos de CIR y uno de parto pretérmino en 3 de estos 38 embarazos, todos ellos en pacientes tratadas. Esto podría ser el reflejo de una prevención de malos resultados obstétricos tempranos a expensas de mayores complicaciones tardías. Es decir, el AAS logra un mayor número de nacidos vivos gracias a la prevención de abortos < de 10 semanas de gestación, pudiendo aumentar la morbilidad obstétrica propia de estas pacientes en la fase final del embarazo. Se necesitarían estudios prospectivos de mayor tamaño muestral para corroborar estas observaciones.

Por otra parte, hay autores que han diseñado escalas de riesgo de trombosis en este tipo de pacientes, con conclusiones a nivel obstétrico en algunas de las publicaciones. Otomo et al en 2012 (32) concluyeron en un estudio retrospectivo de 2 cohortes (de 233 y 296 pacientes) que los niveles de APS- S (Antiphospholipid Score) se correlacionan con clínica de SAF, tanto trombótico como obstétrico ( $p<0,00001$ ). Aunque este estudio en concreto incluye 19 pacientes con SAF 1°



---

y 24 con SAF 2°. Sciascia et al. mediante dos estudios transversales en 2013 sobre 211 pacientes con LES, de los cuales 81 cumplían criterios de SAF (33,35), hallaron que los valores de APS-S Y GAPSS (Global Antiphospholipid Score) fueron mayores en pacientes con historia de abortos ( $p=0,029$ ) o trombosis ( $p=0,001$ ). Zuily et al. en 2015 (38) mediante un estudio prospectivo de 137 pacientes con aFL positivos y enfermedades autoinmunes asociadas, 67 de ellos con SAF, encontraron que un valor de GAPSS  $>16$  es factor de riesgo independiente de trombosis y clínica obstétrica ( $p<0,005$ ). Así, respecto a las escalas de riesgo, los estudios mezclan pacientes asintomáticos con pacientes con SAF con o sin enfermedades autoinmunes. Ninguno de los estudios respecto a dichas escalas se realiza sobre pacientes exclusivamente con criterio analítico y no clínico. La **tabla 36** resume los principales estudios acerca de las escalas de riesgo con los resultados a nivel de clínica trombótica y obstétrica. En nuestro estudio las dos pacientes que evolucionan a SAF obstétrico presentaron valores de GAPSS y APS-S bajos, sin encontrar asociación entre dichas escalas y desarrollo de patología obstétrica en nuestra población de mujeres aFL + sin clínica de SAF.

### 6.3 A NIVEL HEMATOLÓGICO

En lo que respecta a la clínica hematológica asociada al SAF la trombopenia adquiere una relevancia especial, encontrándose en un 20-50% de los pacientes con SAF definido (129,130) y habiendo sido propuesta en los criterios clínicos preliminares (131). El significado clínico de la presencia de aFL en pacientes con trombopenia sin otra clínica de SAF es aún controvertido. Algunos estudios han sido publicados con la intención de dar respuesta a esta pregunta. En la **tabla 39** se resumen los principales estudios sobre este aspecto hasta la fecha. Stasi et al. (137) en un estudio prospectivo de 144 pacientes con PTI, analizaron aCL y AL obteniendo una prevalencia del 46%. Ninguno desarrolló trombosis durante el seguimiento de 2,5 años. Funachi et al. (166) analizaron 27 pacientes con PTI siendo positivos para aFL el 26% y desarrollando trombosis el 71% de estos pacientes. Diz-Küçükkaya et al. (136) realizaron un seguimiento de 32 meses en 82 pacientes con PTI, siendo positivos para aFL el 37,8%. Desarrollaron SAF clínico el 45% de los pacientes tras un intervalo de tiempo medio de 38 meses. Sólo una de las pacientes desarrolló SAF obstétrico con pérdida fetal. Pierrot et al. (139) estudiaron retrospectivamente a 215 pacien-



tes con PTI encontrando una prevalencia del 26% para aFL. Tras un periodo de 31 meses de media se registraron trombosis en el 7%. Tampoco hallaron diferencias a nivel obstétrico. Cervera et al. (129) concluyeron de estos 4 artículos que el 69% de los pacientes con trombosis tuvieron aFL positivos con una Sensibilidad (S) y una Especificidad (E) para trombosis de 0,69 y 0,72 respectivamente. Dasanu et al. (167) estudiaron 64 pacientes con PTI resultando positivos para aFL un 14%, de los cuales desarrollaron trombosis un 22%. Yang et al. (168) en 2011 llevaron a cabo un estudio retrospectivo de 165 pacientes donde el 42% resultaron positivos para aFL. El 12,7% de los pacientes desarrollaron trombosis con una OR de 3,15 ( $p < 0,05$ ). Ko Jo Kim et al. en 2013 (169) realizaron un estudio retrospectivo de 165 pacientes con PTI, de los cuales el 41.6% fueron positivos para aFL. La OR para trombosis fue de 3,15 (IC 1,21-8,17;  $p < 0,05$ ). Se mostraron como factores de riesgo independientes para trombosis únicamente la hipertensión (RR 4,1; IC 1,4-11,9;  $p = 0,009$ ) y el AL (RR 5,6; IC 1.9-15.8;  $p = 0,001$ ).

Tabla 39. Comparativa de los distintos estudios publicados en población con PTI y población con serología positiva para SAF.

ESTUDIO	SEGUIMIENTO	NÚMERO PACIENTES	EDAD MEDIA (años)	NÚMERO DE MUJERES	PATOLOGÍA	TIPO DE ANTICUERPOS ANALIZADOS	TROMBOPENIA	TROMBOSIS	PATOLOGÍA OBSTÉTRICA
Stasi 1994	Prospectivo	149	49	95	PTI	AL y aCL (46%)	100%	Ninguno	
Funauchi 1997	Retrospectivo	27	40	22	PTI	AL y aCL (26%)	100%	71%	42%
Diz-Küçükka-ya 2001	Prospectivo	82	31	66	PTI	AL y aCL (38%)	100%	61% en aFL+ frente a 2,3% de aFL- (p 0,0004)	
Krause 2005	Retrospectivo	307	40	259	SAF definido	AL, aCL y AB2GPI	29,3%	No diferencias significativas	No diferencias significativas
Pierrot 2008	Retrospectivo	215	44	142	PTI	AL y aCL (26%)	100%	7% OR (AL)=9,9 (p 0,06) OR(aCL)=7,5 (p 0,05)	No diferencias significativas
Comellas 2010	Retrospectivo	55	40	44	SAF analítico	AL, aCL y AB2GPI	64%	24% OR (AL)=3,5 (p 0,02)	22%
Cervera 2011	Metanálisis	474	41	326	PTI	AL y aCL (34%)	100%	21% aFL S 0,69 E 0,72	
Yang YJ 2011	Prospectivo	70	48	45	PTI	AL y aCL (28%)	100%	11% de los aFL+, ninguno en aFL- (p 0,0023)	No hubo casos
Dasanu CA 2011	Prospectivo y Retrospectivo	64	ND	De los 9 aFL+: 7	PTI	AL, aCL y B2GPI (14%)	100%	22% en los aFL+	
Kim KJ 2013	Retrospectivo	165	34	126	PTI	AL y aCL (42%)	100%	12,7% OR (aFL+)=3,15 (p<0,05) OR (LA)= 5,6 (p=0,001)	

SAF: síndrome antifosfolípido; AL: anticoagulante lúpico; aCL: anticuerpos anticardiolipina; AB2GPI: anticuerpos anti beta-2 glicoproteína I; PTI: púrpura trombocitopénica idiopática; OR: odds ratio; p: significación estadística.

En nuestro estudio partimos de 138 pacientes positivos para aFL, de los cuales tuvieron trombopenia 17 (12.2%), algo menor que lo descrito en la bibliografía, que se estima entre el 20% y el 56% (129-134). Ningún paciente cumplía criterio clínico de SAF al inicio del estudio pero todos presentaban criterio analítico. Hay escasa bibliografía que estudie pacientes con serología positiva sin diagnóstico de SAF definitivo, es decir, que no haya desarrollado trombosis o patología obstétrica asociada. Comellas-Kirkerup et al. (170) publicaron un estudio de 55 pacientes con manifestaciones hematológicas y aFL positivos, de los cuales el 64% presentaban trombopenia. Desarrollaron SAF 25 pacientes tras 13,2 años de seguimiento. El AL fue más frecuente entre aquellos que desarrollaron trombosis, al igual que en el presente estudio, con un RR de 3,5 (IC 1,07-11,4;  $p < 0,02$ ). Nosotros partimos de una muestra mayor de serologías positivas, y analizamos, además del perfil de anticuerpos, cuales podrían aumentar el riesgo de trombopenia. Obtuvimos un OR de 13,5 (IC 95%: 3,8-47,6;  $p = 0,001$ ) para AL y trombopenia. También estudiamos el riesgo estimado para trombosis en aquellos pacientes que presentan trombopenia con un resultado de OR de 5,9 (IC 95%: 1,7-20,9;  $p = 0,003$ ). Además, durante el análisis univariante de los factores de riesgo cardiovasculares, encontramos una asociación entre el tabaco y el riesgo de trombopenia, con un OR 2,8 (IC 95%: 1,0-8,0;  $p = 0,042$ ). Todos estos resultados presentaron significación estadística con una  $p < 0,05$ .

Tres de los pacientes con trombopenia presentaban criterios diagnósticos de LES en el momento de la determinación positiva de aFL, uno de ellos desarrolló un AIT, hallando además en dicho paciente un déficit de Proteína S. Ningún paciente con trombopenia y aFL desarrolló LES de nuevo diagnóstico durante el seguimiento, lo que va acorde con los resultados de Gómez-Puerta et al. (133), donde la trombopenia no se encuentra como factor predictivo para el desarrollo de LES, si bien es cierto que parten de pacientes ya diagnosticados de SAF primario. Lo que si es sabido es que la trombopenia es más frecuente en pacientes con SAF secundario a LES que en pacientes con SAF primario. Así queda reflejado en el estudio de 1000 casos de SAF llevado a cabo por Cervera et al. (128) y en el estudio de 307 pacientes con SAF de Krause et al. (171), aunque estudios previos no hallasen esta diferencia (134).

---

Respecto al desarrollo de SAF obstétrico en pacientes con aFL positivos y trombopenia, la escasa bibliografía no permite obtener resultados concluyentes. Krause et al (171) no encontraron diferencias en las complicaciones obstétricas o trombóticas entre pacientes diagnosticados de SAF con cifras de plaquetas normales y aquellos que presentaban trombopenia. Sin embargo, para nosotros, el SAF definido es un criterio de exclusión en el presente estudio. Diz Küçükaya (136) en su estudio de 82 pacientes con PTI y aFL positivos, 14 pacientes desarrollan SAF en una media de 38 meses. De estos, 5 pacientes tuvieron abortos, dos de ellas llegaron a tener 3 abortos de < 10 semanas, 2 tuvieron pérdida fetal de > 10 semanas y una de ellas un parto pretérmino. Funauchi et al. (166) estudiaron dos cohortes de PTI con y sin aFL positivos desarrollando SAF 3 de 7 pacientes por trombosis cerebral y por pérdida fetal recurrente (no detalla edad gestacional ni número de abortos). En nuestro estudio ninguna paciente desarrolló criterio clínico obstétrico. Se registraron las siguientes complicaciones obstétricas no incluidas en los criterios diagnósticos de SAF: un síndrome de HELLP, un parto pretérmino de 36 semanas de edad gestacional y 3 abortos de < 10 semanas, sin ser significativos en su análisis.

El síndrome HELLP y la preeclampsia tienen características clínicas y fisiopatológicas comunes basadas en el deficiente remodelado de los vasos uterinos por las células trofoblásticas, lo cual conlleva una isquemia progresiva con disfunción endotelial, que puede afectar a múltiples órganos. El síndrome HELLP es una enfermedad multisistémica que acompaña a los cuadros graves de preeclampsia, presentando como características: anemia hemolítica microangiopática, disfunción hepática con elevación enzimática y trombopenia. (172). Más del 50% de los pacientes con preeclampsia tienen trombopenia que podría ser previa y, a su vez, hay varios estudios que apoyan la asociación de preeclampsia con aFL, pero con resultados no del todo concluyentes. Según afirma el estudio Task Force (129), la trombopenia en los embarazos puede aparecer en más del 10% de los mismos, atribuyéndose varias causas, entre otras los aFL. Los aFL pueden asociarse con preeclampsia, además de la trombosis y la pérdida fetal, y pueden encontrarse también en síndromes microangiopáticos como el síndrome de HELLP. De tal manera que parece existir un riesgo mayor de síndrome HELLP en pacientes con SAF y, además, mayor riesgo de evolución a SAF catastrófico (173). Harris et al. encontraron que títulos altos de aCL IgG tienen un valor

predictivo para pérdida fetal recurrente de un 44% (frente al 78% y 77% que encontraron para la trombosis y la trombopenia respectivamente) (174), pero no estudiaron la relación entre trombopenia y complicaciones obstétricas, sino de los anticuerpos con cada una de ellas por separado. Así, cuando nos encontramos una trombopenia con aFL positivos, no podemos predecir con exactitud si desarrollará SAF definido a lo largo del tiempo. Desde nuestro punto de vista el AL es la clave. Algunos estudios (135,136,169,170) identifican al AL como un factor de riesgo para desarrollar trombosis o patología obstétrica relacionada con SAF. Estos datos son acordes con nuestros resultados, donde encontramos una alta asociación para trombosis (no así para patología obstétrica). Otros autores, sin embargo, no obtienen estos resultados. Atsumi y el estudio Task Force denominaron a esta entidad de "anticuerpos asociados a trombopenia" como "SAF hematológico" haciendo referencia a estos pacientes que, sin cumplir criterios clínicos de SAF, cumplen criterios analíticos y además asocian manifestaciones hematológicas como la trombopenia. Este grupo de pacientes podría identificar un estado pretrombótico que precede al SAF.

#### 6.4 LIMITACIONES

Las principales limitaciones de nuestro estudio residieron en su carácter retrospectivo y su naturaleza observacional, pudiendo presentar sesgos de selección e información al depender de datos de la historia clínica y no de eventos actuales.

Además, no se analizaron todos los 138 pacientes para los distintos subtipos de aFL, pues la rutina en la práctica clínica ha variado a lo largo de los años. Así, la falta de determinación de algunos test, especialmente el anticoagulante lúpico, conlleva datos perdidos o "missing" en el análisis estadístico. Entre las determinaciones de aFL no disponemos de la determinación del complejo anti PS/PT, motivo por el cual calculamos el GAPSS de forma incompleta. Uno de los posibles límites de esta escala es el uso de variables dicotómicas, lo cual simplifica su cálculo, pero el uso de variables continuas podría proporcionar más información.

Respecto a los criterios de laboratorio, la falta de estandarización universal hace que puedan depender de la población del estudio y del kit empleado. Muchos laboratorios usan 40 unidades de fosfolípidos, otros definen como 2 a 2,5 veces el título promedio y otros como el percentil 99 de títulos de aCL o AB2GPI dentro de una población normal. Nosotros hemos usado un test

---

de ELISA transformando los datos cuantitativos en semicuantitativos según lo establecido en los consensos internacionales y ratificado en la revisión de criterios de Sapporo. A diferencia de otras publicaciones, todos los test de nuestra cohorte se llevaron a cabo en el mismo laboratorio especializado de inmunología y de hematología, con actualizaciones en las guías, seguimiento de los consensos internacionales y con cuidadosas consideraciones pre-analíticas. Por otra parte, se revisaron las historias de serologías positivas para aFL entre 1999 y 2004, momento en que estaban en vigor los criterios diagnósticos de Sapporo y, sin embargo, al revisar la historia del paciente a lo largo de los años utilizamos los criterios diagnósticos de Sydney. La nueva clasificación cambió el intervalo de confirmación de 6 semanas a 12 semanas y se incluyeron los anticuerpos AB2GPI en los criterios analíticos.

En cuanto a las estimaciones en las tasas de trombosis, la naturaleza multifactorial de la misma podría dar resultados imprecisos. Tanto los factores de riesgo cardiovasculares clásicos como la asociación de trombofilias pueden influir en el resultado vascular de estos pacientes. No todos los pacientes tenían realizado el despistaje de enfermedades hematológicas pro-trombóticas. Además, podría ser interesante el estudio de trombosis venosa y arterial por separado, aunque el escaso número de las mismas no lo hizo posible en este estudio.

Al margen de que el estudio no fue diseñado para evaluar el efecto profiláctico del AAS de manera randomizada y aleatorizada, se observó una tendencia no significativa a la protección de trombosis que podría enmascarar alguna clínica. Además, el efecto de otras terapias no evaluadas, como las estatinas, los antihipertensivos o los antipalúdicos, podrían dar lugar al mismo sesgo. Otros datos dependientes de los informes de otros centros o de informes antiguos fueron los obstétricos, habiendo variado las definiciones de aborto precoz y preeclampsia. Para algunos obstetras el aborto precoz fue aquel que tuvo lugar antes de la semana 10 de gestación, mientras que para otros fue aquel ocurrido antes de la semana 12, incluso 14. Además, a nivel obstétrico, la determinación de los aFL se llevó a cabo, en la mayoría de las pacientes, tras uno o dos abortos, desconociendo su valor en el momento basal. Esto, sumado a la fluctuación de la positividad en los mismos, que llegan a negativizarse en muchos casos, podría haber influido en la información obtenida. En lo que respecta al tratamiento con AAS, la población obstétrica analizada tras el conocimiento de la serología positiva recibieron más AAS, con o sin heparina asociada.

Otra limitación importante fue el pequeño número muestral a la hora de analizar cada tipo de anticuerpo por separado y la carga de autoanticuerpos. Esto fue más marcado aún en el análisis de la patología obstétrica debido al menor número de pacientes disponibles. En este grupo la potencia del análisis fue baja dado que sólo una paciente tuvo AL positivo y ninguna presentó positividad para los tres tipos de aFL cuando analizamos los embarazos ocurridos después de conocer la serología positiva.

Por último, a pesar del intento de analizar una población lo más homogénea posible para el estudio de pacientes con criterio analítico pero no clínico de SAF, el 19,5% de los pacientes asociaba LES. Aunque no obtuvimos en nuestros resultados un aumento de riesgo debido al LES, éste es para muchos autores un factor de riesgo vascular independiente. Serían necesarios estudios sobre población sin enfermedades autoinmunes asociadas para valorar el papel de estos anticuerpos en población sana, pero la dificultad de reclutar pacientes hace que nuestra muestra haya resultado heterogénea, aunque claramente menor que en la mayoría de estudios publicados. Serían necesarios estudios prospectivos de mayor homogeneidad y tamaño muestral para confirmar los datos obtenidos.

En resumen, serían necesarios estudios prospectivos de mayor homogeneidad y tamaño muestral para comprender la patogénesis de esta entidad e identificar individualmente la trombo- genicidad de los pacientes, incluyendo la identificación de futuros marcadores de riesgo. La actitud terapéutica en pacientes asintomáticos con aFL persistentemente positivos sigue sin estar claramente establecida. Desde nuestro punto de vista en primer lugar deberían ser corregidos los factores de riesgo modificables, especialmente el abandono tabáquico y el control estricto de la HTA y la DLP. Por otra parte, la coexistencia de enfermedades autoinmunes, la concomitan- cia de factores procoagulantes no modificables, la presencia de 3 tipos de aFL positivos y la trombopenia constituyen claves a favor de una profilaxis primaria. El uso de HBPM en situacio- nes de riesgo añadidas, como cirugía o inmovilización, es una estrategia adecuada en aquellos que no se traten o que reciban tratamiento con AAS sólo. Por último, aquellos pacientes con una puntuación alta en el GAPSS, podrían beneficiarse de una profilaxis primaria con anticoa-

---

gulación oral, individualizando cada caso. Cuando se trate de una mujer embarazada sin clínica diagnóstica previa de SAF, recomendamos la profilaxis primaria en la prevención de abortos precoces, no habiéndose demostrado su beneficio en las complicaciones tardías del embarazo. Además, se identifica el tabaco como posible factor de riesgo para trombopenia, planteando una nueva hipótesis que sería necesario estudiar de manera prospectiva con mayor tamaño muestral.



## 7. CONCLUSIONES

### 7.1 CONCLUSIONES A NIVEL VASCULAR:

1. La incidencia de trombosis en los pacientes con aFL positivos que no cumplen criterios diagnósticos de SAF es de 9,4% en el presente estudio.
2. El tabaco, la DLP Y la HTA son factores de riesgo independientes para el desarrollo de trombosis en esta población.
3. La carga de autoanticuerpos aumenta el riesgo de trombosis en estos pacientes, de tal manera que la presencia de 3 tipos de anticuerpos positivos incrementa 7 veces más la probabilidad de desarrollo de SAF.
4. La aCL IgM se ha mostrado factor de riesgo independiente.
5. El uso del GAPSS podría ser útil en la predicción de desarrollo de SAF en pacientes que no cumplen criterio clínico pero sí analítico.
6. El papel protector del AAS en esta población parece limitado. El manejo trombotoprolíptico de dichos pacientes puede apoyarse en la terapia antiagregante o incluso anticoagulante especialmente en aquellos que presenten la asociación de:

- 
- Trombopenia.
  - Triple o doble positividad frente a simple.
  - Presencia de aCL IgM entre ellos.
  - Factores de riesgo cardiovasculares.

## **7.2 CONCLUSIONES A NIVEL OBSTÉTRICO:**

1. La incidencia de complicaciones obstétricas en pacientes con criterio analítico pero no clínico de SAF es de 31,6% (12 complicaciones en 38 embarazos) cuando consideramos el total de embarazos posteriores a la serología positiva.
2. No encontramos un perfil autoanticuerpos asociado a las diferentes complicaciones obstétricas.
3. No podemos sacar resultados concluyentes acerca del papel de la carga de autoanticuerpos en el desarrollo de patología obstétrica de estas pacientes, probablemente debido al escaso tamaño muestral.
4. El tratamiento profiláctico es efectivo en la prevención de abortos tempranos, logrando una mayor tasa de nacidos vivos. El aumento de complicaciones obstétricas tardías en pacientes tratadas podría estar en relación con una mayor tasas de progresión del embarazo gracias a la prevención de pérdidas tempranas.

## **7.3 CONCLUSIONES A NIVEL HEMATOLÓGICO:**

1. La frecuencia de trombopenia en nuestros pacientes es menor a la descrita en la literatura, siendo del 12,2%.
2. EL tabaco podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de trombopenia.

3. Los pacientes con aFL positivos que desarrollan trombopenia tienen cinco veces más riesgo de desarrollar SAF en el futuro que aquellos con cifras de plaquetas normales.
4. La determinación de aFL en pacientes con PTI recidivante puede identificar pacientes con SAF hematológico sin cumplir criterios de Sydney actuales.
5. La carga de autoanticuerpos parece ser un factor de riesgo para el desarrollo de trombopenia, de tal manera que el riesgo aumenta en pacientes con dos y tres tipos de anticuerpos positivos.



## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid síndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309-1311.
2. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid síndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295-306.
3. Shi W, Krilis SA, Chong BH, et al. Prevalence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a healthy population. *Aust N Z J Med* 1990; 20: 231-236.
4. Vila P, Hernández MC, López-Fernández MF, Batlle J. Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects. *Thromb Haemost* 1994; 72: 209-213.
5. Long AA, Ginsberg JS, Brill-Edwards P, et al. The relationship of antiphospholipid antibodies to thromboembolic disease in systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Thromb Haemost* 1991; 66: 520-524.
6. Mok CC, Poon WL, Lai JP, Wong CK, Chiu SM, Wong CK, Lun SW, Ko GT, Lam CW, Lam CS. Metabolic syndrome, endothelial injury, and subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2010;39:42-49.

- 
7. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and non-SLE disorders. *Ann Intern Med* 1990; 112: 682-698.
  8. Ginsburg KS, Liang MH, Newcemer L, et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1992; 117: 997-1002.
  9. No authors listed. Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemic stroke. The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study (APASS) Group. *Neurology* 1993; 43: 2069-2073 .
  10. Cojocaru IM, Cojocaru M, Burcin C, et al. Evaluation of antiphospholipid antibodies in young women with ischemic stroke. *Rom J Intern Med* 2007; 45: 201-204.
  11. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood* 1995; 86: 3685-3691.
  12. Mateo J, Oliver A, Borrel M, et al. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism-results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study). *Thromb Haemost* 1997; 77: 444-451.
  13. Erkan D, Merrill JT, Yazzici Y, et al. High thrombosis rate after fetal loss in antiphospholipid syndrome: effective prophylaxis with aspirin. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1466-1469.
  14. Shah NM, Khamashta MA, Atsumi T, Hugues GR. Outcome patients with anticardiolipin antibodies: a 10 follow-up of 52 patients. *Lupus* 1998; 7: 3-6.
  15. Giron-Gonzalez JA, Garcia del Rio E, Rodriguez C, et al. Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals. *J Rheumatol* 2004; 31: 1560-1567.
  16. Finazzi G, Brancaccio V, Moia M, 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: 530-536.
  17. Forastiero R, Martinuzzo M, Pombo G, et al. A prospective study of antibodies to B2-glycoprotein and prothrombin, a risk of thrombosis: *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1231-1238.
  18. Erkan D, Harrison MJ, Levy R, et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo controlled trial in asymptomatic

- antiphospholipid antibody-positive individuals. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2382-2391.
19. Hereng T, Lambert M, Hachulla E, et al. Influence of aspirin on the clinical outcomes of 103 antiphospholipid antibodies-positive patients. *Lupus* 2008; 17: 11-15.
20. Ruffati A, Del Ross T, Ciprian M, et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers. A multicentre, retrospective follow-up study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 397-399.
21. Ruffati A, Del Ross T, Ciprian M, et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers: a prospective multicentre follow-up study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1083-1086.
22. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicentre prospective study. *Blood* 2011; 118: 4714-4718.
23. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester Study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933-938.
24. Mustonen P, Lehtonen KV, 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: 1468-1476.
25. Erkan D. Lupus and thrombosis. *J Rheumatol* 2006; 33: 1715-1717.
26. 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 literatura. *Blood* 2003; 101: 1827-1832.
27. Naess IA, Christiansen SC, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstroem J. A prospective study of anticardiolipin antibodies as a risk factor for venous thrombosis in a general population (the HUNT study). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 44-49.
28. Galli M, Reber G, de Moerloose P, de Groot PG. Invitation to a debate on the serological criteria that define the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 399-401.
29. Tincani A, Filippini M, Scarsi M, Galli M, Meroni PL. European attempts for the standardisation of the antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2009; 18: 913-919.

- 
30. De Groot PG, Derksen RH, de Laat B. Twenty-two years of failure to set up undisputed assays to detect patients with the antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2008; 34: 347-355.
31. Sciascia S, Cosseddu D, Montaruli B, Kuzenko A, Bertero MT. Risk Scale for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1517-1518.
32. Otomo K, Atsumi T, Amengual O, Fujieda Y, Kato M, Oku K, Horita T, Yasuda S, Koike T. Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 504-512.
33. Sciascia S, Bertolaccini ML, Roccatello D, Khamashta MA. Independent validation of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 142-143.
34. Oku K, Amengual O, Atsumi T. Antiphospholipid scoring: significance in diagnosis and prognosis. *Lupus* 2014; 23: 1269-1272.
35. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello MA, Bertolaccini M. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology* 2013; 52: 1397-1403.
36. Sciascia S, Cuadrado MJ, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. Thrombotic risk assessment in systemic lupus erythematosus: validation of the global antiphospholipid syndrome score in a prospective cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66: 1915-1920.
37. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. The global anti-phospholipid syndrome score in primary APS. *Rheumatology* 2015; 54: 134-138.
38. 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. Validity of the global anti-phospholipid syndrome score to predict thrombosis: a prospective multicentre cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2015; pii:Kev238.
39. Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, et al. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 29-36.



- 
40. Cuadrado MJ, Bertolaccini ML, Seed PT, Tektonidou MG, Aguirre A, Mico L, Gordon C, Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Gil A, Espinosa G, Houssiau F, Rahman A, Martin H, McHugh N, Galindo M, Akil M, Amigo MC, Murru V, Khamashta MA. Low-dose aspirin vs low dose aspirin plus low-intensity warfarin in thromboprophylaxis: a prospective, multicentre, randomized, open, controlled trial in patients positive for antiphospholipid antibodies (ALIWAPAS). *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 201-202.
41. Asherson RA, Galarza-Maldonado C, Sanin-Blair J. The HELLP syndrome, antiphospholipid antibodies, and syndromes. *Clin Rheumatol* 2008; 27:1-4.
42. De Wolf F, Carreras LO, Moerman P, Vermeylen J, Van Assche A, Renaer M. Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss, and lupus anticoagulant. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 829-834.
43. Khamashta MA, Asherson RA, Hugues GR. Possible mechanism of action of the antiphospholipid binding antibodies. *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7 (Suppl.3): S85-S89.
44. Pierangeli SS, Harris EN. In vivo models of thrombosis for the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1996; 5:247-251.
45. Out HJ, Kooijman CD, Bruinse HW, Derksen RH. Histopathological findings in placentae from patients with intra-uterine fetal death and antiphospholipid antibodies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio* 1991; 8: 179-186.
46. Magid MS, Kaplan C, Sammaritano LR, Ptereson M, Druzin ML, Lockshin MD. Placental pathology in systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Am J Gynecol* 1996; 179: 226-234.
47. Abramowsky CR, Vegas ME, Swinehart G, Gyves MT. Decidual vasculopathy for the placenta in lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1980; 303: 668-672.
48. Hanly JG, Glandman DD, Rose TH, Laskin CA, Urowitz MB. Lupus pregnancy. A prospective study of placental changes. *Arthritis Rheum* 1988; 358-366.
49. Halperin R, Hadas Ehinnar N, Bukovsky I, Schneider D. Fetal survival in the rat as affected by intrauterine injection of serum containing antiphospholipid antibodies. *Am J Reprod Immunol* 2002; 48: 291-295.

- 
50. Silver RK, Russell TL, Brodin AG, Check IJ, Helfand BT, Caplan MS. Variability of murine pregnancy outcome resulting from passive immunization with anticardiolipin antibody-positive immunoglobulin G. *J Matern Fetal Invest* 1998; 8: 35-38.
  51. Rand JH. The antiphospholipid syndrome. *Annu Rev Med* 2003; 54: 409-424.
  52. Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med* 2004; 10: 1222-1226.
  53. Salmon JE, Giraldi G. The role of complement in the antiphospholipid syndrome. *Curr Dir Autoimmun* 2004; 7: 113-148.
  54. Singh AK. Immunopathogenesis of the antiphospholipid antibody syndrome: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 355-358.
  55. Hills FA, Abrahams VM, González-Timón B, Francis J, Cloke B, Hinkson L, Rai R, Mor G, Regan L, Sullivan M et al. Heparin prevents programmed cell death in human trophoblast. *Mol Hum Reprod* 2006; 12: 237-243.
  56. Franco C, Walker M, Robertson J, Fitzgerald B, Keating S, McLeod A, Kingdom JC. Placental infarction and thrombophilia. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 929-934.
  57. Sebire NJ, Backos M, El Gaddal S, Goldin RD, Regan L. Placental pathology, antiphospholipid antibodies, and pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients. *Obstet Gynecol* 2003;101:258-263.
  58. Van Horn JT, Craven C, Ward K, DW, Silver RM. Histologic features of placentas and abortion specimens from with antiphospholipid and antiphospholipid-like syndromes. *Placenta* 2004; 25: 642-648.
  59. Weiler H. Tracing the molecular pathogenesis of antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest* 2008; 118: 3276-3278.
  60. 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; 80: 614-620.
  61. Van Pampus MG, Dekker GA, Wolf H, Huijgens PC, Koopman MM, von Blomberg BM, Buller HR. High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1146-1150.

62. Von Tempelhoff GF, Heilmann L, Spanuth E, Kunzmann E, Hommel G. Incidence of the factor V Leiden-mutation, coagulation inhibitor deficiency, and elevated antiphospholipid antibodies in patients with preeclampsia or HELLP-syndrome. Hemolysis, elevated liver-enzymes, low platelets. *Thromb Res* 2000; 100: 363-365.
63. Pattison NH, Chamley LW, McKay EJ, Liggins GC, Butler WS. Antiphospholipid antibodies in pregnancy: prevalence and clinical associations. *Br J Obstet Gynecol* 1993; 100: 909-913.
64. Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, Tanaka K. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 555-559.
65. Katano K, Aoki K, Sasa H, Ogasawara M, Matsuura E, Yagami Y. Beta 2-Glycoprotein I-dependent anticardiolipin antibodies as a predictor of adverse pregnancy outcomes in healthy pregnant women. *Hum Reprod* 1996; 11: 509-512.
66. Dreyfus M, Hedelin G, Kutnahorsky R, Lehmann M, Viville B, Langer B, Fleury A, M'Barrek M, Treisser A, Wiesel ML, Pasquali JL. Antiphospholipid antibodies and preeclampsia: a case-control study. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 29-34.
67. Branch DW, Porter TF, Rittenhouse L, Caritis S, Sibai B, Hogg B, Lindheimer MD, Klebanoff M, MacPherson C, VanDorsten JP, Landon M, Paul R, Miodovnik M, Meis P, Thurnau G. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network Antiphospholipid antibodies in women at risk for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 825-834.
68. Yamada H, Atsumi T, Kobashi G, Ota C, Kato EH, Tsuruga N, Ohta K, Yasuda S, Koike T, Minakami H. Antiphospholipid antibodies increase the risk of pregnancy-induced hypertension and adverse pregnancy outcomes. *J Reprod Immunol* 2009; 79: 188-195.
69. Ruffatti A, Calligaro A, Hoxha A, Trevisanuto D, Ruffatti AT, Gervasi MT, et al. Laboratory and clinical features of pregnant women with antiphospholipid syndrome and neonatal outcome. *Arthritis Care Res* 2010; 62: 302-307.
70. Ruffatti A, Tonello M, Visentin MD, Bontadi A, Hoxha A, De Carolis S, et al. Risk factors for pregnancy failure in patients with antiphospholipid syndrome treated with conventional therapies: a multicentre, case-control study. *Rheumatology* 2011; 50: 1684-1689.

- 
71. Do Prado AD, Piovesan DM, Staub HL, Horta BL. Association of anticardiolipin antibodies with preeclampsia. A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 1433-1443.
72. Branch DW, Andres R, Digre KB y cols. The association of antiphospholipid antibodies with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1989; 73:541-545.
73. Lee RM, Brown MA, Branch DW, Ward K, Silver RM. Anticardiolipin antibodies and anti-beta2-glycoprotein I antibodies in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 294-300.
74. Allen JY, Tapia-Santiago C, Kutteh WH. Antiphospholipid antibodies in patients with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1996; 36: 81-85.
75. Facchinetti F, Marozio L, Frusca T, Grandone E, Venturini P, Tiscia GL, et al. Maternal thrombophilia and the risk of recurrence of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 46e1-5.
76. Mello G, Parretti E, Marozio L, Pizzi C, Lojacono A, Frusca T, et al. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large-scale, case-controlled study. *Hypertension* 2005; 46: 1270-1274.
77. Faden D, Tincani A, Tanzi P, Spatola L, Lojacono A, Tarantini M, Balestrieri G. Anti-beta 2 glycoprotein I antibodies in a general obstetric population: preliminary results on the prevalence and correlation with pregnancy outcome. Anti-beta2 glycoprotein I antibodies are associated with some obstetrical complications, mainly preeclampsia/eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 73:37-42.
78. Bowen RS, Moodley J, Dutton MF, Fickl H. Antibodies to oxidised low-density lipoproteins and cardiolipin in preeclampsia and eclampsia. *J Obstet Gynaecol* 2002; 22: 123-126.
79. Harris EN, Spinnato JA. Should anticardiolipin test be performed in otherwise healthy pregnant women? *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1272-1277.
80. Kupfermine MJ, Fait G, Many A, Gordon D, Eldor A, Lessing JB. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 45-49.
81. Out HJ1, Bruinse HW, Christiaens GC, van Vliet M, de Groot PG, Nieuwenhuis HK, Derksen RH. A prospective, controlled multicenter study on the obstetric risks of pregnant women with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol*. 1992; 167: 26-32.

- 
82. Ruffatti A, Tonello M, Del Ross T, et al. Antibody profile and clinical course in primary antiphospholipid syndrome with pregnancy morbidity. *Thromb Haemost* 2006; 96: 337-341.
83. Opatrny L, David M, Kahn SR, Shrier I, Rey E. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J Rheumatol* 2006; 33: 2214-2221.
84. Deleze M, Alarcon-Segovia D, Valdez-Macho E, Oria C, Ponce de Leon S. Relationship between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in patients with systemic lupus erythematosus and apparently healthy women. *J Rheumatol* 1989; 16: 768-772.
85. Gris J, Quere I, Monpeyroux F, et al. Case-control study of the frequency of thrombotic disorders in couples with late foetal loss and no thrombotic antecedent. *Thromb Haemost* 1999; 81: 891-899.
86. Gris J, Ripart-Neveu S, Maugard C, et al. Prospective evaluation of the prevalence of haemostasis abnormalities in unexplained primary early recurrent miscarriages. *Thromb Haemost* 1997; 77: 1096-1103.
87. Balasch J, Creus M, Fabregues F, et al. Antiphospholipid antibodies and human reproductive failure. *Hum Reprod* 1996; 11: 2310-2315.
88. Barbui T, Cortelazzo S, Galli M, et al. Antiphospholipid antibodies in early repeated abortions: a case-control study. *Fertil Steril* 1988; 50: 589-592.
89. Das I, Vasishta K, Dash S. Study of lupus anticoagulant in pregnant women with recurrent abortion. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1993; 31: 323-326.
90. Edelman P, Rouquette A, Verdy E, et al. Autoimmunity, fetal losses, lupus anticoagulant: beginning of systemic lupus erythematosus or new autoimmune entity with gynaeco-obstetrical expression? *Hum Reprod* 1986; 1: 295-297.
91. Howard M, Firkin B, Healy D, Choong S. Lupus anticoagulant in women with multiple spontaneous miscarriages. *Am J Hematol* 1987; 26: 175-178.
92. Maier D, Parke A. Subclinical autoimmunity in recurrent aborters. *Fertil Steril* 1989; 51: 280-284.
93. Parazzini F, Acaia B, Faden D, Lovotti A, Marelli G, Cortelazzo S. Antiphospholipid antibodies and recurrent abortion. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 854-858.

- 
94. Parke A, Wilson D, Maier D. The prevalence of antiphospholipid antibodies in women with recurrent spontaneous abortion, women with successful pregnancies, and women who have never been pregnant. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1231-1235.
95. Bahar A, Kwak J, Beer A, et al. Antibodies to phospholipid and nuclear antigens in non-pregnant women with unexplained spontaneous recurrent abortions. *J Reprod Immunol* 1993; 24: 213-222.
96. De carolis S, Caruso A, Ferrazzani S, Carducci B, De Santis L, Mancuso S. Poor pregnancy outcome and anticardiolipin antibodies. *Fetal Diag Ther* 1994; 9: 296-299.
97. Higashino M, Takakuwa K, Arakawa M, Tmura M, Yasuda M, Tanaka K. Anticardiolipin antibody and anticardiolipin beta 2 glycoprotein I antibody in patients with recurrent fetal miscarriage. *J Perinat Med* 1998; 26: 384-389.
98. Kutteh W, Park V, Deitcher S. Hypercoagulable state mutation analysis in white patients with early first-trimester recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 1999; 71: 1048-1053.
99. Kawak J, Gilman-Sachs A, Beaman K, Beer A. Autoantibodies in women with primary recurrent spontaneous abortion of unknown etiology. *J Repro Immunol* 1992; 22: 15-31.
100. Melk A, Mueller-Eckhardt G, Polten B, Latterman A, Heine O, Hoffman O. Diagnostic and prognostic significance of anticardiolipin antibodies in patients with recurrent spontaneous abortions. *Am J Reprod Immunol* 1995; 33: 228-233.
101. Out H, Bruinse H, Christiaens G, et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies in patients with fetal loss. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 553-557.
102. Panton J, Kilpatrick D. Anti-cardiolipin antibodies in sexual partners of recurrent aborters. *Hum Reprod* 1997; 12: 464-467.
103. Ruiz J, Cubillos J, Mendoza J, Espinel F, Kwak J, Beer A. Autoantibodies to phospholipids and nuclear antigens in non-pregnant and pregnant Colombian women with recurrent spontaneous abortions. *J Reprod Immunol* 1995; 28: 41-51.
104. Stern C, Chamley L, Hale L, Kloss M, Speirs A, Baker H. Antibodies to beta 2 glycoprotein I are associated with in vitro fertilization implantation failure as well as recurrent miscarriage: results of a prevalence study. *Fertil Steril* 1998; 70: 938-944.

- 
105. Yetman D, Kutteh W. Antiphospholipid antibody panels and recurrent pregnancy loss: prevalence of anticardiolipin antibodies compared with other antiphospholipid antibodies. *Fertil Steril* 1996; 66: 540-546.
106. Maejima M, Fuji T, Okai T, Kozuma S, Shibata Y, Taketani Y. Beta 2 dependent anticardiolipin antibody in early recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 1997; 12: 2140-2142.
107. Matsubayashi H, Sugi T, Arai T, et al. Different antiphospholipid antibody specificities are found in association with early repeated pregnancy loss versus recurrent IVF-failure patients. *Am J Reprod Immunol* 2001; 46: 323-329.
108. Costa H, deMoura M, Ferraini R, Anceschi M, Barbosa J. Prevalence of anti-cardiolipin antibody in habitual aborters. *Gynecol Obstet Invest* 1993; 36: 221-225.
109. Lockshin MD, Kim M, Laskin CA, Guerra M, Branch DW, Merrill J, Petri M, Porter F, Sammaritano L, Stephenson MD et al. Lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, predicts adverse pregnancy outcome in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2311-2318.
110. Lockshin MD, Druzin ML, Qamar T. Prednisone does not prevent recurrent fetal death in women with antiphospholipid antibody. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 439-443.
111. Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, Branch DW, Plouffe L. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1318-1323.
112. Harger JH, Laifer SA, Bontempo FA, Senich LA, Church C. Low-dose aspirin and prednisone treatment of pregnancy loss caused by lupus anticoagulants. *J Perinatal* 1995; 15: 463-469.
113. Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, Mandel FP, Ritchie JW, Farewell V, Farine D, Spitzer K, Fielding L, Soloninka CA et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med* 1997b; 337: 148-153.
114. Bramham K, Thomas M, Nelson-Piercy K, Khamashta M, Hunt BJ. First-trimester low-dose prednisolone in refractory antiphospholipid antibody-related pregnancy loss. *Blood* 2011; 117: 6948-6951.
115. Mak A, Cheung MW-L, Cheak AA, Ho RC. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive



---

anti-phospholipid antibodies: a metaanalysis of randomized controlled trials and metaregression. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49:281-288.

116. Clark CA, Laskin CA, Spitzer KA. Anticardiolipin antibodies and recurrent early pregnancy loss: a century of equivocal evidence. *Hum Reprod Update* 2012; 18: 474-484.

117. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1584-1589.

118. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997; 314: 253-257.

119. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 2002; 100:408-413.

120. Gates S, Brockenlhurst P, Davis LJ. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postpartum period. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2: CD001689.

121. Franklin RD, Kutteh WH. Antiphospholipid antibodies (APA) and recurrent pregnancy loss: treating a unique APA positive population. *Hum Reprod* 2002; 17: 2981-2985.

122. Noble LS, Kutteh WH, Lashey N, Franklin RD, Herrada J. Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin. *Fertil Steril* 2005; 83: 684-690.

123. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled Hep/ASA trial. *J Rheumatol* 2009; 36: 279-287.

124. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott JR. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD00285.pub2.

125. Dendrinou S, Sakkas E, Makrakis E. Low-molecular-weight heparin versus intravenous immunoglobulin for recurrent abortion associated with antiphospholipid antibody syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 104: 223-225.



- 
126. Nodler J, Moolamalla SR, Ledger EM, Nuwayhid BS, Mulla ZD. Elevated antiphospholipid antibody titers and adverse pregnancy outcomes: analysis of a population-based hospital dataset. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009; 9: 11.
127. Chauleur C, Galanaud JP, Alonso S, Cochery-Nouvellon E, Balducchi JP, Mare's P, Fabbro-Peray P, Gris JC. Observational study of pregnant women with a previous spontaneous abortion before the 10th gestation week with and without antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 699-706.
128. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1019-1027.
129. Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-Criteria APS Manifestations (II): thrombocytopenia and skin manifestations. *Lupus* 2011; 20: 174-181.
130. Uthman I, Godeau B, Taher A, Khamashta M. The hematologic manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev* 2008; 22: 187-194.
131. Alarcón-Segovia D, Pérez-Vázquez ME, Villa AR, et al. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 21: 275-826.
132. Cervera R, Boffa MC, Khamashta MA, Hugues GR. The Euro- Phospholipid Project: epidemiology of the antiphospholipid síndrome in Europe. *Lupus* 2009; 18: 889-893.
133. Gomez- Puerta JA, Martín H, Amigo HC, et al. Long-term follow up in 128 patients with primary antiphospholipid syndrome: do they develop lupus? *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 225-230.
134. Cuadrado MJ, Mujic F, Munoz E, Khamashta MA, Hugues GR. Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 194-196.
135. Bidot CJ, Jy W, Horstman LL, Ahn ER, Yaniz M, Ahn YS. Antiphospholipid antibodies (APLA) in immune thrombocytopenic purpura (ITP) and antiphospholipid syndrome (APS). *Am J Hematol* 2006; 81: 391-396.

- 
136. Diz- Küçükaya R, Hacıhanefioglu A, Yenerel M, Turgut M, Keskin H, Nalcaci M, Inanc M. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura: a prospective cohort study. *Blood* 2001; 98: 1760-1764.
137. Stasi R, Stipa E, Masi M, Oliva F, Sciarra A, Perrotti A, Olivieri M, Zaccari G, Gandolfo GM, Galli M, Barbui T, Papa G. Prevalence and clinical significance of elevated antiphospholipid antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1994; 84: 4203-4208.
138. Bidot CJ, Jy W, Horstman LL, Ahn ER, Jimenez JJ, Yaniz M, Lander G, Ahn YS. Antiphospholipid antibodies in immune thrombocytopenic purpura tend to emerge in exacerbation and decline in remission. *Br J Haematol* 2005; 128: 366-372.
139. Pierrot-Deseilligny Despujol C, Michel M, Khellaf M, Gouault M, Intrator L, Bierling P, Goudeau B. Antiphospholipid antibodies in adults with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2008; 142: 638-643.
140. Morrell CN, Aggrey AA, Chapman LM, et al. Emerging roles for platelets as immune and inflammatory cells. *Blood* 2014; 123: 2579-2767.
141. Stasi R, Amadori S, Osborn J, et al. Long- term outcome of otherwise healthy individuals with incidentally discovered borderline thrombocytopenia. *PLoS Med* 2006; 3: e24.
142. Artim-Esen B, Diz Küçükaya R, Inanç M. The significance and management of thrombocytopenia in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2015; 17: 14.
143. Vázquez-Mellado J, Llorente L, Richaud-Patin Y, Alarcon-Segovia D. Exposure of anionic phospholipids upon platelet activation permits binding of b<sub>2</sub>-glycoprotein-I and through it IgG antiphospholipid antibodies. Studies in platelets from patients with antiphospholipid syndrome and normal subjects. *J Autoimmunity* 1994; 7: 335-348.
144. Lutters BC, Meijers JC, Derksen RH, et al. Dimers of beta 2-glycoprotein I mimic the in vitro effects of beta 2-glycoprotein I –anti-beta 2-glycoprotein I antibody complexes. *J Biol Chem* 2001; 276: 3060-3067.
145. Galli M, Daldossi M, Barbui T. Anti-glycoprotein Ib/IX and IIb/IIIa antibodies in patients with antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost* 1994; 71: 571-575.
146. Godeau B, Piette JC, Fromont P, et al. Specific antiplatelet glycoprotein autoantibodies are associated with the thrombocytopenia of primary antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 1997; 98: 873-879.

- 
147. Kuter DJ. Milestones in understanding platelet production: a historical overview. *Br J Haematol* 2014; 165: 248-258.
148. Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117: 4190-4207.
149. Godeau B. B-cell depletion in immune thrombocytopenia. *Semin Hematol* 2013; 50 suppl 1: S75-82.
150. Kumar D, Roubey RA. Use of rituximab in the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2010; 12: 40-44.
151. Erkan-D, Vega J, Ramón G, et al. A pilot open-label phase II trial of rituximab for non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 464-471.
152. Ghanima W, Khelif A, Waage A, Michel M et al. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385(9978): 1599-1601.
153. Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): update from the "CAPS Registry". *Lupus* 2010; 19: 412-418.
154. Exner T, Triplett DA, Taberner D, Machin SJ. Guidelines for testing and revised criteria for lupus anticoagulants. SSC Subcommittee for the Standardization of Lupus Anticoagulants. *Thromb Haemost*. 1991; 65: 320-322.
155. Ortel TL. Laboratory Diagnosis of the Lupus Anticoagulant. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14: 64-70.
156. 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 (Oxford)* 2002; 41: 924-929.
157. Neville C, Rauch J, Kassis J, Chang ER, Joseph L, Le comte M, Fortin PR. Thromboembolic risk in patients with high titre anticardiolipin and multiple antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost* 2003; 90: 108-115.
158. Ruiz-Irastorza G, Hunt BT, Khamashta MA. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1487-1495.

- 
159. Soh MC, Pasupathy D, Gray G, Nelson-Piercy C. Persistent antiphospholipid antibodies do not contribute to adverse pregnancy outcomes. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 1642-1647.
160. Kaaja R, Julkunen H, Viinikka L, Ylikorkala O. Production of prostacyclin and thromboxane in lupus pregnancies: effect of small dose of aspirin. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 327-331.
161. Julkunen H, Jouhikainen T, Kaaja R. Fetal outcome in lupus pregnancy: the prognostic significance of an untreated and treated lupus anticoagulant. *J Rheumatol* 1994; 21: 970-971.
162. Cowchock S, Reece EA. Do low-risk pregnant women with antiphospholipid antibodies need to be treated? Organizing Group of the Antiphospholipid Antibody Treatment Trial. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 1099-1100.
163. Kahwa EK, Sargeant LA, McCaw-Binns A, et al. Anticardiolipin antibodies in Jamaican Primiparae. *J Obstet Gynaecol* 2006; 26: 122-126.
164. Del Ross T, Ruffatti A, Visentin MS, et al. Treatment of 139 pregnancies in antiphospholipid-positive women not fulfilling criteria for antiphospholipid syndrome: a retrospective study. *J Rheumatol* 2013; 40: 425-429.
165. Amengual O, Fujita D, Ota E, Carmona L, Oku K, Sugiura-Ogasawara M, Murashima A, Atsumi T. Primary prophylaxis to prevent obstetric complications in asymptomatic women with antiphospholipid antibodies: a systematic review. *Lupus* 2015; 24: 1135-1142.
166. Funachi M, Hamada K, Enomoto H, et al. Characteristics of the clinical findings in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura who are positive for anti-phospholipid antibodies. *Intern Med* 1997; 36: 882-885.
167. Dasanu CA, Codreanu I. Isolated thrombocytopenia: should we routinely screen for antiphospholipid antibodies? *Conn Med* 2011; 75: 281-284.
168. Yang YJ, Yun GW, Song IC, Baek SW, Lee KS, Ryu HW, Lee MW, Lee HJ, Yun HJ, Kim S, Jo DY. Clinical implications of elevated antiphospholipid antibodies in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Korean J Intern Med* 2011; 26: 449-454.
169. Kim KJ, Baek IW, Yoon CH, Kim WU, Cho CS. Thrombotic risk in patients with immune thrombocytopenia and its association with antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol* 2013; 161: 706-714.

170. Comellas-Kirkerup L, Hernandez-Molina G, Cabral AR. Antiphospholipid-associated thrombocytopenia or autoimmune hemolytic anemia in patients with or without definite primary antiphospholipid syndrome according to the Sapporo revised classification criteria: a 6-year follow-up study. *Blood* 2010; 116: 3058-3063.
171. Krause I, Blank M, Fraser A, Lorber M, Stojanovich L, Rovinsky J, Shoenfeld Y. The association of thrombocytopenia with systemic manifestations in the antiphospholipid syndrome. *Immunobiology* 2005; 210: 749-754.
172. McCrac KR. Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis, and management. *Blood Rev* 2003; 17: 7-14.
173. Tsirigotis P, Mantzios G, Pappa V et al. Antiphospholipid syndrome: a predisposing factor for early onset HELLP syndrome. *Rheumatol Int.* 2007; 28: 171-174.
174. Harris EN, Chan JKH, Asherson RA, Aber VR, Gharavi AE, Hugues GRV. Thrombosis, recurrent fetal loss and thrombocytopenia. Predictive value of the anticardiolipin antibody test. *Arch Intern Med* 1986; 146: 2153-2156.

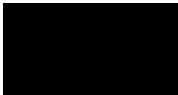




## 9. APÉNDICES

### 9.1 APÉNDICE 1: ESCALA DE RIESGO TROMBÓTICO SEGÚN CARGA DE AUTOANTICUERPOS

		aCL+	aCL-
AL +	a $\beta$ 2GPI +	Riesgo alto OR > 9	Riesgo medio OR 5-9
	A $\beta$ 2GPI -	Riesgo medio OR 5-9	Riesgo medio OR 5-9
AL -	A $\beta$ 2GPI +	Riesgo medio OR 5-9	Riesgo bajo OR 1-5
	A $\beta$ 2GPI -	Riesgo bajo OR 1-5	Riesgo bajo OR 1-5

**LEYENDA**

-  Riesgo alto  
OR > 9
-  Riesgo medio  
OR 5-9
-  Riesgo bajo  
OR 1-5

Métodos de detección de AL	Títulos de aCL y AB2GPI			
	NEGATIVO < 10 U	BAJO 10-30 U	MEDIO 30-50 U	ALTO > 50 U
SCT				
KCT				
DRVVT				
PTT-LA \ STACLOT LA				

AL: anticoagulante lúpico; aCL: anticuerpos anticardiolipina;  
 AB2GPI: anticuerpos anti beta 2- glicoproteína I; SCR: tiempo de silica;  
 KCT: tiempo de Kaolín; DRVVT: tiempo de dilución de veneno de víbora de Rusell;  
 PTT: tiempo de tromboplastina parcial; U: unidades; OR: odds ratio

*Sciascia et al. Ann Rheum Dis 2011.*

## 9.2 APÉNDICE 2: APS- S: ANTIPHOSPHOLIPID SCORE

Escala Global de Síndrome Antifosfolípido: GAPSS (Global antiphospholipid syndrome score)	
FACTOR	VALOR
aCL Ig M/Ig G	5
AB2GPI Ig M/ Ig G	4
AL	4
Anti PS/PT	3
HTA	3
DLP	1

aCL: anticuerpos anticardiolipina; AB2GPI: anticuerpos anti beta-2 glicoproteína I;  
 AL: anticoagulante lúpico; Anti PS/PT: anticuerpos anti fosfatidilserina/protrombina;  
 HTA: hipertensión arterial; DLP: dislipemia.

*Sciascia et al. Rheumatology 2015.*



## 9.3 APÉNDICE 3: GAPSS: GLOBAL ANTIPHOSPHOLIPID SCORE

Escala antifosfolípido: APL-S (antiphospholipid Score)		
Test	Valor de corte	Puntuación
<b>APTT</b>	> 49 s	5
<b>Test de confirmación, ratio</b>	> 1,3	2
	> 1,1	1
<b>KCT</b>	> 29 s	8
<b>dRVVT</b>	> 45 s	4
<b>Test de confirmación</b>	> 1,3	2
	> 1,1	1
<b>aCL Ig G</b>		
<b>Títulos altos</b>	> 30	20
<b>Títulos medios y bajos</b>	> 18,5	4
<b>aCL Ig M</b>	> 7	2
<b>AB2GPI Ig G</b>		
<b>Títulos altos</b>	> 15	20
<b>Títulos medios, bajos</b>	> 2,2	6
<b>AB2GPI Ig M</b>	> 6	1
<b>Anti PS/PT Ig G</b>		
<b>Títulos altos</b>	> 10	20
<b>Títulos medios, bajos</b>	> 2	13
<b>AB2GPI Ig M</b>	> 9,2	8

aCL: anticuerpos anticardiolipina; AB2GPI: anticuerpos anti beta-2 glicoproteína I; KCT: test de Kaolín; dRVVT: test de dilución de veneno de víbora de Rusell; APTT: tiempo de trombo-plastina parcial activada; Anti PS/PT: anticuerpos anti fosfatidilserina/protrombina.

*Oku et al. Lupus 2014.*

---

## 9.4 APÉNDICE 4: CONSENTIMIENTO COMITÉ DE ÉTICA



### COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE CANTABRIA IDIVAL



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

CERTIFICA

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

**TÍTULO: Pronóstico de pacientes con serología positiva de síndrome antifosfolípido sin criterios de enfermedad.**

**TIPO DE ESTUDIO: Proyecto de Investigación (Código interno: 2015.061)**

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- 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 puede realizar el proyecto sin necesidad de obtener un consentimiento informado individualizado.

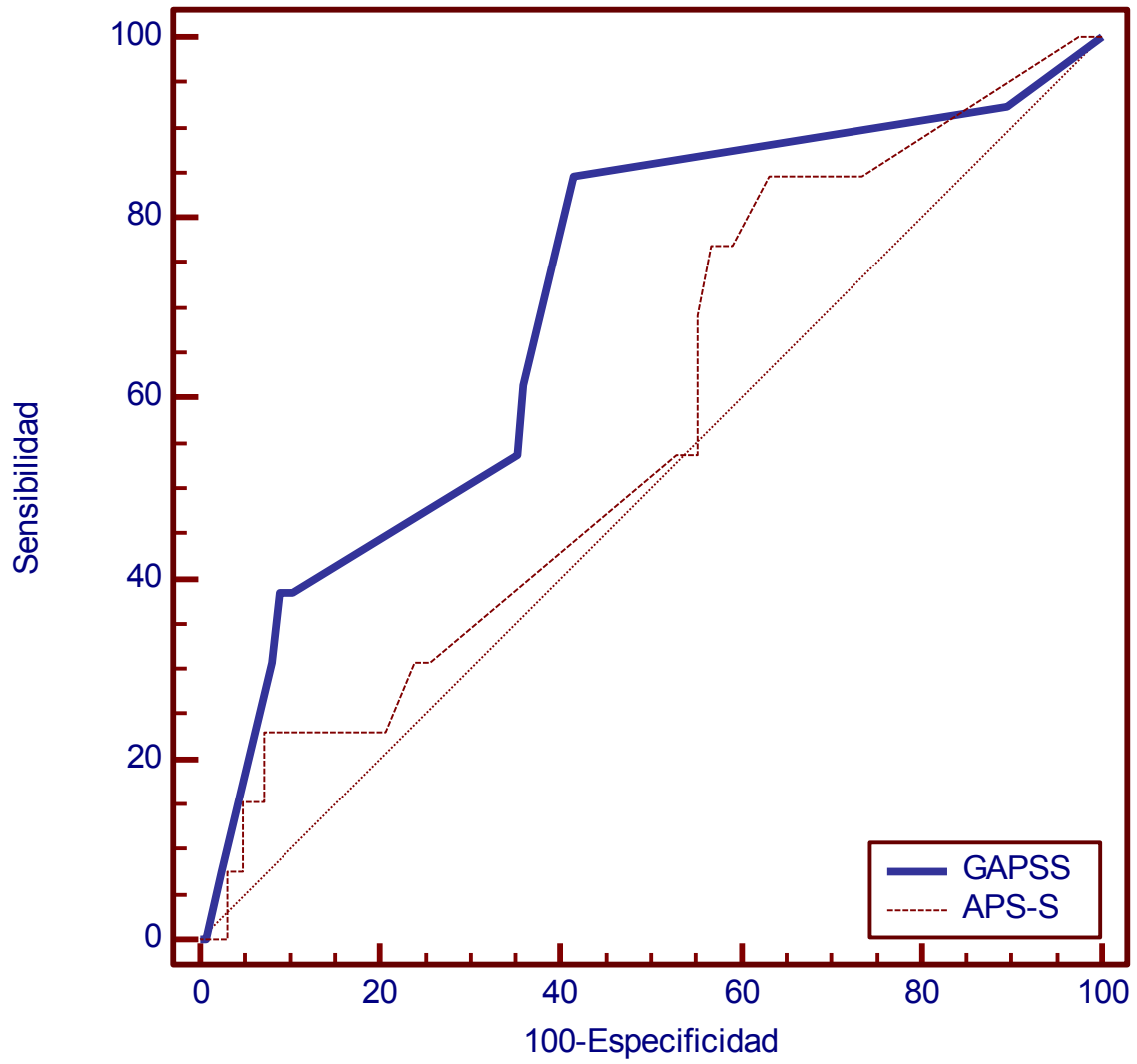
Este CEIC, emite un informe **FAVORABLE** para que dicho Estudio sea realizado en el **HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA**, actuando como investigador principal el Dr. **VICTOR MANUEL MARTÍNEZ TABOADA**.

Como queda reflejado en el Acta: **10/2015**.

Lo que firmo en Santander, a **10 de abril de 2015**

**T. CONCEPCION SOLANAS GUERRERO**  
Secretaria del CEIC

9.5 APÉNDICE 5: CURVAS ROC APS-S Y GAPSS



---

---

---



