

Nuria Fernández Mosteirín

Perfil clínico-analítico y riesgo trombótico en pacientes con síndrome antifosfolípido y/o conectivopatía

Departamento
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es
Velilla Marco, José
Rubio Félix, Manuel

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

PERFIL CLÍNICO-ANALÍTICO Y RIESGO
TROMBÓTICO EN PACIENTES CON SÍNDROME
ANTIFOSFOLÍPIDO Y/O CONECTIVOPATÍA

Autor

Nuria Fernández Mosteirín

Director/es

Velilla Marco, José
Rubio Félix, Manuel

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2014

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

FACULTAD DE MEDICINA

“PERFIL CLÍNICO-ANALÍTICO Y RIESGO
TROMBÓTICO EN PACIENTES CON SÍNDROME
ANTIFOSFOLÍPIDO Y/O CONECTIVOPATÍA”

Tesis presentada por Nuria Fernández Mosteirín para aspirar al grado de
Doctora en Medicina

Zaragoza

2014

D. JOSÉ VELILLA MARCO, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Zaragoza,

CERTIFICA: que el presente trabajo titulado "PERFIL CLÍNICO-ANALÍTICO Y RIESGO TROMBÓTICO EN PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO Y/O CONECTIVOPATÍA" ha sido realizado bajo mi dirección por D^a Nuria Fernández Mosteirín en el Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, por lo que avalo y autorizo su presentación como Tesis Doctoral para optar al Grado de Doctora en Medicina.

Y, para que así conste, expido y firmo el siguiente certificado.

Zaragoza, Marzo de 2014

Fdo.: Dr. D. José Velilla Marco

D. DANIEL RUBIO FÉLIX, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Zaragoza,

CERTIFICA: que el presente trabajo titulado "PERFIL CLÍNICO-ANALÍTICO Y RIESGO TROMBÓTICO EN PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO Y/O CONECTIVOPATÍA" ha sido realizado bajo mi dirección por D^a Nuria Fernández Mosteirín en el Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, por lo que avalo y autorizo su presentación como Tesis Doctoral para optar al Grado de Doctora en Medicina.

Y, para que así conste, expido y firmo el siguiente certificado.

Zaragoza,

Fdo.: Dr. D. Daniel Rubio Félix

“Aprende del día de ayer, vive para el día de hoy y ten esperanzas para el día de mañana, pero nunca dejes de hacer preguntas y de aprender cada día algo nuevo”.

-Albert Einstein-

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero dar las gracias a mi familia, especialmente a mi madre, a mi hermana y a mi tío, que me han apoyado de forma incondicional y han hecho grandes esfuerzos para que yo haya podido seguir el camino que había elegido.

Por supuesto mi más sincero agradecimiento a mis directores de tesis. Al Dr. Pepe Velilla por haber confiado en mí desde el principio y animarme a seguir adelante con su energía inagotable, y al Dr. Daniel Rubio por sus críticas siempre constructivas y sus sabios consejos.

A todos los miembros del Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Miguel Servet, los que se han ido y los que están, de todos y cada uno he aprendido y aprendo algo todos los días. Especialmente quiero dar las gracias a Carmen, María, Natalia y Silvia ya que sin su maestría en el laboratorio de Hemostasia este proyecto no habría salido adelante.

También a los componentes de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, en especial al Dr. Luis Sáez, a la Dra. Merche Pérez-Conesa y a Lola por su enorme amabilidad siempre, y por supuesto a los pacientes de la unidad ya que sin ellos este proyecto no tendría sentido.

A Bea, María, Mariola, Cristina y Ana, gracias por todos esos buenos momentos que hemos compartido juntas y con nuestras familias. El grupo se hace cada vez más grande y es estupendo.

A mi marido por el amor que me demuestras cada día, no existe un compañero de viaje en la vida mejor que tú. A mi hijo que cada día me sorprende y me hace reír, y me recuerda lo que de verdad importa en la vida.

Por último, pero no menos importante, quiero dar las gracias a la persona que me enseñó a entender y a disfrutar de la coagulación, y también me enseñó mucho de la vida. Alguien que estós últimos ocho años no ha sido un compañero sino un amigo, un maestro y muchas veces un padre. No hay día que no recuerde alguna de sus famosas citas y le sigo echando de menos. Gracias Manolo.

ÍNDICE

ÍNDICE	6
1. INTRODUCCIÓN	¡Error! Marcador no definido.
1.1. Perspectiva histórica:	¡Error! Marcador no definido.
1.2. Serología falsa positiva:	¡Error! Marcador no definido.
1.3. Anticoagulantes circulantes. Anticuerpos anticardiolipina:	¡Error! Marcador no definido.
1.3.1. Anticoagulantes circulantes:	¡Error! Marcador no definido.
1.3.2. Origen de la anticardiolipina:	¡Error! Marcador no definido.
1.4. Primeras referencias de correlación clínico-analítica:..	¡Error! Marcador no definido.
2. SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO (SAF).	¡Error! Marcador no definido.
2.1. Aspectos geoepidemiológicos del SAF:.....	¡Error! Marcador no definido.
2.1.1. Anticuerpos Antifosfolípidos (AAF).....	¡Error! Marcador no definido.
2.1.2. Asociación con el complejo mayor de histocompatibilidad (sistema HLA).	¡Error! Marcador no definido.
2.2. Mecanismos fisiopatológicos del SAF:.....	¡Error! Marcador no definido.
2.2.1. Trombosis.	¡Error! Marcador no definido.
2.2.1.1. Activación celular y AAF.	¡Error! Marcador no definido.
2.2.1.2. AAF y Activación del Complemento.....	¡Error! Marcador no definido.
2.2.1.3. Papel del Factor Tisular.....	¡Error! Marcador no definido.
2.2.1.4. Resistencia a los anticoagulantes naturales..	¡Error! Marcador no definido.
2.2.1.5. Bloqueo de la fibrinólisis:	¡Error! Marcador no definido.
2.2.1.6. Papel de otros AAF y trombosis en el SAF:..	¡Error! Marcador no definido.
2.2.1.6.1. Anticuerpos Antiprotrombina y Antifosfatidilserina: ..	¡Error! Marcador no definido.
2.2.1.6.2. Anticuerpos Antifosfatidiletanolamina: ...	¡Error! Marcador no definido.

- 2.2.1.6.3. Otros autoanticuerpos y SAF: ¡Error! Marcador no definido.
- 2.2.2. Mecanismos fisiopatológicos: Patología obstétrica..... ¡Error! Marcador no definido.
 - 2.2.2.1. Trombosis placentaria: ¡Error! Marcador no definido.
 - 2.2.2.2. Mecanismos inflamatorios: ¡Error! Marcador no definido.
 - 2.2.2.3. Disfunción celular:..... ¡Error! Marcador no definido.
- 2.2.3. Hipótesis del "second hit": ¡Error! Marcador no definido.
- 2.3. Criterios de clasificación del SAF: ¡Error! Marcador no definido.
 - 2.3.1. Criterios preliminares: ¡Error! Marcador no definido.
 - 2.3.2. Criterios de Sydney: ¡Error! Marcador no definido.
- 2.4. Nomenclatura del SAF: ¡Error! Marcador no definido.
- 2.5. Formas especiales de SAF: ¡Error! Marcador no definido.
 - 2.5.1. SAF Obstétrico: ¡Error! Marcador no definido.
 - 2.5.2. SAF Catastrófico: ¡Error! Marcador no definido.
 - 2.5.3. SAF Seronegativo: ¡Error! Marcador no definido.
- 2.6. Manifestaciones clínicas no-criterio de SAF. ¡Error! Marcador no definido.
- 2.7. Aspectos generales del tratamiento..... ¡Error! Marcador no definido.
 - 2.7.1. Tratamiento antitrombótico. ¡Error! Marcador no definido.
 - 2.7.2. Tratamiento inmunomodulador:..... ¡Error! Marcador no definido.
 - 2.7.3. Tratamiento del SAF Obstétrico: ¡Error! Marcador no definido.
- 3. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO DEL SAF. ¡Error! Marcador no definido.
 - 3.1. Detección de anticoagulante lúpico (AL): ¡Error! Marcador no definido.
 - 3.1.1. Criterios para el diagnóstico de AL: ¡Error! Marcador no definido.
 - 3.1.2. Interpretación de resultados: ¡Error! Marcador no definido.

- 3.2. Detección de anticuerpos antifosfolípido en fase sólida: ¡Error! Marcador no definido.
- 3.3. Perfiles de AAF: ¡Error! Marcador no definido.
4. SAF Y RIESGO TROMBÓTICO. ¡Error! Marcador no definido.
5. OBJETIVOS: ¡Error! Marcador no definido.
6. PACIENTES Y MÉTODOS:..... ¡Error! Marcador no definido.
- 6.1. Pacientes:..... ¡Error! Marcador no definido.
- 6.1.1. Criterios de selección: ¡Error! Marcador no definido.
- 6.1.1.1. Pacientes con SAFP: ¡Error! Marcador no definido.
- 6.1.1.2. Pacientes con Conectivopatía: SAF Asociado y Conectivopatía No SAF:
..... ¡Error! Marcador no definido.
- 6.1.2. Criterios de exclusión:..... ¡Error! Marcador no definido.
- 6.1.3. Variables demográficas: ¡Error! Marcador no definido.
- 6.1.4. Variables clínicas: ¡Error! Marcador no definido.
- 6.1.4.1. Manifestaciones clínicas trombóticas: ¡Error! Marcador no definido.
- 6.1.4.2. Manifestaciones clínicas obstétricas:..... ¡Error! Marcador no definido.
- 6.1.4.3. Manifestaciones clínicas No SAF: ¡Error! Marcador no definido.
- 6.1.5. Variables analíticas:..... ¡Error! Marcador no definido.
- 6.1.5.1. Perfil de autoinmunidad no AAF: ¡Error! Marcador no definido.
- 6.1.5.2. Estudio básico de hemostasia y anticoagulantes naturales: ¡Error!
Marcador no definido.
- 6.1.5.3. Criterios de laboratorio de SAF: ¡Error! Marcador no definido.
- 6.2. Métodos: ¡Error! Marcador no definido.
- 6.2.1. Determinaciones plasmáticas: ¡Error! Marcador no definido.
- 6.2.1.1. Tipo de Muestra y Variables Preanalíticas:.... ¡Error! Marcador no definido.

- 6.2.1.2. Estudio básico de hemostasia y anticoagulantes naturales: **¡Error! Marcador no definido.**
- 6.2.1.3. Determinación de AL: **¡Error! Marcador no definido.**
 - 6.2.1.3.1. Grado de intensidad de positividad de AL: **¡Error! Marcador no definido.**
 - 6.2.1.3.2. Determinación de los puntos de corte: .. **¡Error! Marcador no definido.**
 - 6.2.1.3.3. Determinación de AL y pacientes anticoagulados: **¡Error! Marcador no definido.**
- 6.2.2. Estudio Autoinmunidad: **¡Error! Marcador no definido.**
 - 6.2.2.1. Tipo de muestra: **¡Error! Marcador no definido.**
 - 6.2.2.2. Técnica de Inmunofluorescencia Indirecta: .. **¡Error! Marcador no definido.**
 - 6.2.2.3. Técnicas de ELISA: **¡Error! Marcador no definido.**
 - 6.2.2.3.1. Determinación de perfil de anticuerpos no AAF: .. **¡Error! Marcador no definido.**
 - 6.2.2.3.1. Determinación de perfil de anticuerpos AAF: aCL y a·2GpI **¡Error! Marcador no definido.**
- 6.2.3. Análisis genético: **¡Error! Marcador no definido.**
 - 6.2.3.1. Tipo de muestra y procesamiento: **¡Error! Marcador no definido.**
 - 6.2.3.2. Estudio de mutaciones de trombofilia: **¡Error! Marcador no definido.**
- 6.2.4. Análisis estadístico: **¡Error! Marcador no definido.**
 - 6.2.4.1. Análisis estadístico descriptivo: **¡Error! Marcador no definido.**
 - 6.2.4.2. Análisis estadístico inferencial: **¡Error! Marcador no definido.**
 - 6.2.4.2.1. Análisis Bivariante: **¡Error! Marcador no definido.**
 - 6.2.4.2.2. Análisis Multivariante: **¡Error! Marcador no definido.**
- 7. RESULTADOS **¡Error! Marcador no definido.**
 - 7. 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES: **¡Error! Marcador no definido.**
 - 7.1.1. Variables demográficas: **¡Error! Marcador no definido.**

- 7.1.1.1. Grupos de pacientes a estudio: ¡Error! Marcador no definido.
- 7.1.1.2. Sexo: ¡Error! Marcador no definido.
- 7.1.1.3. Edad primera visita UEAS (Edad de inclusión): ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.1.1.3.1. Grupos de edad primera visita UEAS:..... ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.1.1.3.2. Grupos de edad primera visita UEAS y Sexo:..... ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.1.1.3.3. Grupos de edad primera visita UEAS agrupados por década: .. ¡Error! Marcador no definido.
- 7.1.1.4. Tiempo de seguimiento: ¡Error! Marcador no definido.
- 7.1.2. Variables Clínicas generales al diagnóstico: ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.1.2.1. Síndrome Inicial: ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.1.2.2. Grupos de pacientes según sospecha clínica:..... ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.1.2.3. Enfermedad autoinmune asociada:..... ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.1.2.3.1. LES:..... ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.1.2.3.2. Síndrome seco: ¡Error! Marcador no definido.
- 7.1.3. Perfil de autoinmunidad no AAF: ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.1.3.1. Anticuerpos antinucleares (ANA):..... ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.1.3.1.1. Patrón de fluorescencia de ANA: ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.1.3.2. Anticuerpos antimitocondriales (AMA):..... ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.1.3.3. Anticuerpos anti-células parietales (PACA): .. ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.1.3.4. Anticuerpos anti-músculo liso (ASMA):..... ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.1.3.5. Anticuerpos extraíbles del núcleo (ENA): ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.1.3.5.1. Anticuerpos anti-Smith (anti-Sm): ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.1.3.5.2. Anticuerpos antirribonucleoproteínas (anti-RNP): ¡Error! Marcador no definido.

- 7.1.3.5.3. Anticuerpos anti-Scl70: **¡Error! Marcador no definido.**
- 7.1.3.5.4. Anticuerpos anti-Jo1: **¡Error! Marcador no definido.**
- 7.1.3.5.5. Anticuerpos anti-Ro: **¡Error! Marcador no definido.**
- 7.1.3.6. Anticuerpos anti-ADN de cadena simple y doble (anti-ADNn): **¡Error! Marcador no definido.**
- 7.1.3.7. Anticuerpos anticentrómero: **¡Error! Marcador no definido.**
- 7.1.3.8. Perfil de autoinmunidad por grupo de pacientes: **¡Error! Marcador no definido.**
- 7.1.4. Otras variables clínicas: **¡Error! Marcador no definido.**
- 7.2. Manifestaciones clínicas trombóticas: **¡Error! Marcador no definido.**
 - 7.2.1. Prevalencia de trombosis: **¡Error! Marcador no definido.**
 - 7.2.2. Tipo de fenómeno trombótico: **¡Error! Marcador no definido.**
 - 7.2.2.1. Trombosis arterial: **¡Error! Marcador no definido.**
 - 7.2.2.2. Trombosis venosa: **¡Error! Marcador no definido.**
 - 7.2.2.3. Trombosis arterial y venosa: **¡Error! Marcador no definido.**
 - 7.2.3. Territorio y Localización de la trombosis: **¡Error! Marcador no definido.**
 - 7.2.4. Edad del primer evento trombótico: **¡Error! Marcador no definido.**
 - 7.2.4.2. Edad del evento trombótico y Trombosis venosa: **¡Error! Marcador no definido.**
 - 7.2.5. Tiempo desde primer evento trombótico hasta primera visita a UEAS: **¡Error! Marcador no definido.**
 - 7.2.6. Número de episodios trombóticos: **¡Error! Marcador no definido.**
 - 7.2.6.1. Número y tipo de episodios trombóticos: **¡Error! Marcador no definido.**
 - 7.2.6.2. Recurrencias trombóticas: **¡Error! Marcador no definido.**
 - 7.2.6.2.1. Sexo y recurrencias trombóticas: **¡Error! Marcador no definido.**
 - 7.2.6.2.2. Tipo de trombosis y recurrencias trombóticas: **¡Error! Marcador no definido.**

- 7.2.6.2.3. Localización de trombosis y recurrencias trombóticas:..... **¡Error! Marcador no definido.**
- 7.2.6.2.4. Edad de recurrencia trombótica: **¡Error! Marcador no definido.**
- 7.2.6.2.5. Meses hasta recurrencia trombótica:..... **¡Error! Marcador no definido.**
- 7.2.7. Trombofilia hereditaria: **¡Error! Marcador no definido.**
 - 7.2.7.1. Mutaciones del FVL y PT-G20210A: **¡Error! Marcador no definido.**
 - 7.2.7.2. Anticoagulantes naturales: Proteína C, Proteína S y Antitrombina: **¡Error! Marcador no definido.**
 - 7.2.7.3. Resistencia a la Proteína C Activada (RPCA): **¡Error! Marcador no definido.**
- 7.2.8. Factores de riesgo trombótico adquiridos: **¡Error! Marcador no definido.**
 - 7.2.8.1. Factores de riesgo trombótico arterial:..... **¡Error! Marcador no definido.**
 - 7.2.8.1.1. HTA:..... **¡Error! Marcador no definido.**
 - 7.2.8.1.2. Tabaquismo:..... **¡Error! Marcador no definido.**
 - 7.2.8.1.3. Hipercolesterolemia:..... **¡Error! Marcador no definido.**
 - 7.2.8.1.4. Hipertrigliceridemia: **¡Error! Marcador no definido.**
 - 7.2.8.1.5. DM y Obesidad:..... **¡Error! Marcador no definido.**
 - 7.2.8.1.6. Combinaciones de factores de riesgo arterial: **¡Error! Marcador no definido.**
 - 7.2.8.2. Factores de riesgo trombótico venoso:..... **¡Error! Marcador no definido.**
 - 7.2.8.2.1. Inmovilización: **¡Error! Marcador no definido.**
 - 7.2.8.2.2. Anticoncepción/Tratamiento hormonal: . **¡Error! Marcador no definido.**
 - 7.2.8.2.3. Cirugía, Neoplasia y Gestación: **¡Error! Marcador no definido.**
 - 7.2.8.2.4. Combinaciones de factores de riesgo venoso: **¡Error! Marcador no definido.**
- 7.2.9. Aspectos terapéuticos:..... **¡Error! Marcador no definido.**
- 7.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS OBSTÉTRICAS:..... **¡Error! Marcador no definido.**

7.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS NO CRITERIO DE SAF:..... ¡Error! Marcador no definido.

7.5. VARIABLES ANALÍTICAS CRITERIO SAF:..... ¡Error! Marcador no definido.

7.5.1. Anticoagulante lúpico (AL):..... ¡Error! Marcador no definido.

7.5.1.1. Test de Veneno de la Víbora de Russell diluído (TVVRd):¡Error! Marcador no definido.

7.5.1.1.1. Media global TVVRd: ¡Error! Marcador no definido.

7.5.1.1.2. Media TVVRd en pacientes positivos: ¡Error! Marcador no definido.

7.5.1.1.3. Media TVVRd en pacientes positivos y Trombosis: ... ¡Error! Marcador no definido.

7.5.1.1.4. Media TVVRd en pacientes positivos y Tipo de Trombosis: ¡Error! Marcador no definido.

7.5.1.1.5. Media TVVRd e Intensidad de positividad: ¡Error! Marcador no definido.

7.5.1.1.6. Número de determinaciones y Persistencia de positividad: ¡Error! Marcador no definido.

7.5.1.2. Sílica Clotting Time (SCT):..... ¡Error! Marcador no definido.

7.5.1.2.1. Media global SCT: ¡Error! Marcador no definido.

7.5.1.2.2. Media SCT en pacientes positivos: ¡Error! Marcador no definido.

7.5.1.2.3. Media SCT en pacientes positivos y Trombosis: ... ¡Error! Marcador no definido.

7.5.1.2.4. Media SCT en pacientes positivos y Tipo de Trombosis: ¡Error! Marcador no definido.

7.5.1.2.5. Media SCT e Intensidad de positividad: ¡Error! Marcador no definido.

7.5.1.2.6. Número de determinaciones y Persistencia de positividad: ¡Error! Marcador no definido.

7.5.1.3. Tipo de positividad de anticoagulante lúpico: ¡Error! Marcador no definido.

- 7.5.1.3.1. Tipo de positividad de anticoagulante lúpico en pacientes con trombosis: **¡Error! Marcador no definido.**
- 7.5.1.3.2. Tipo de positividad de anticoagulante lúpico en pacientes con trombosis y tipo de trombosis: **¡Error! Marcador no definido.**
- 7.5.1.4. Anticoagulante lúpico e Intensidad de positividad global en pacientes positivos: **¡Error! Marcador no definido.**
- 7.5.2. Anticuerpos Anticardiolipina: **¡Error! Marcador no definido.**
 - 7.5.2.1. Anticardiolipina IgG: **¡Error! Marcador no definido.**
 - 7.5.2.1.1. Media aCL IgG en pacientes positivos y Trombosis: . **¡Error! Marcador no definido.**
 - 7.5.2.1.2. Media aCL IgG en pacientes con Trombosis: **¡Error! Marcador no definido.**
 - 7.5.2.1.3. Media aCL IgG y Tipo de Trombosis:..... **¡Error! Marcador no definido.**
 - 7.5.2.1. Anticardiolipina IgM:..... **¡Error! Marcador no definido.**
 - 7.5.2.2.1. Media aCL IgM en pacientes positivos y Trombosis: . **¡Error! Marcador no definido.**
 - 7.5.2.2.2. Media aCL IgM en pacientes con Trombosis: **¡Error! Marcador no definido.**
 - 7.5.2.2.3. Media aCL IgM y Tipo de Trombosis: **¡Error! Marcador no definido.**
- 7.5.2.3. Anticuerpos Anticardiolipina positivos e isotipo: **¡Error! Marcador no definido.**
- 7.5.2.4. Anticuerpos Anticardiolipina positivos e intensidad de positividad en pacientes con trombosis: **¡Error! Marcador no definido.**
- 7.5.3. Anticuerpos Anticuerpos anti β 2-glicoproteína I:.. **¡Error! Marcador no definido.**
 - 7.5.3.1. Anticuerpos anti β 2-glicoproteína I IgG:..... **¡Error! Marcador no definido.**
 - 7.5.3.1.1. Media a β 2GPI IgG en pacientes positivos con Trombosis: **¡Error! Marcador no definido.**
 - 7.5.3.1.2. Media a β 2GPI IgG en pacientes con Trombosis:.. **¡Error! Marcador no definido.**

- 7.5.3.1.3. Media a β 2GPI IgG y Tipo de Trombosis: ¡Error! Marcador no definido.
- 7.5.3.2. Anticuerpos anti β 2-glicoproteína I IgM: ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.5.3.2.1. Media a β 2GPI IgM en pacientes positivos con Trombosis: ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.5.3.2.2. Media a β 2GPI IgM en pacientes con Trombosis:.. ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.5.3.2.3. Media a β 2GPI IgM y Tipo de Trombosis: ¡Error! Marcador no definido.
- 7.5.3.3. Anticuerpos anti β 2-glicoproteína I positivos e isotipo: ¡Error! Marcador no definido.
- 7.5.3.4. Anticuerpos anti β 2-glicoproteína I positivos e intensidad de positividad en pacientes con trombosis: ¡Error! Marcador no definido.
- 7.5.4. Criterios analíticos y positividad global en pacientes con trombosis: ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.5.4.1. Tipo y combinación de test de laboratorio positivos: .. ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.5.4.2. Categorías de laboratorio: ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.5.4.2.1. Grupo de alto riesgo (triple positividad): ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.5.4.3. Test de laboratorio positivos y SAF trombótico-obstétrico: ¡Error! Marcador no definido.
- 7.6. Análisis Bivariante: Curvas ROC: ¡Error! Marcador no definido.
- 7.7. Análisis Multivariante: ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.7.1. Regresión logística: ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.7.1.1. Factores de riesgo arterial y modelo de regresión logística: ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.7.1.2. Factores de riesgo venoso y modelo de regresión logística: ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.7.2. Análisis de supervivencia: ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.7.2.1. Edad hasta Trombosis: ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.7.2.1.1. Kaplan-Meier: ¡Error! Marcador no definido.

- 7.7.2.1.1.1. Grupos de pacientes a estudio:..... ¡Error! Marcador no definido.
- 7.7.2.1.1.2. Sexo: ¡Error! Marcador no definido.
- 7.7.2.1.1.3. LES: ¡Error! Marcador no definido.
- 7.7.2.1.1.4. Síndrome Seco:..... ¡Error! Marcador no definido.
- 7.7.2.1.1.5. Tipo de Trombosis: ¡Error! Marcador no definido.
- 7.7.2.1.1.6. Localización de Trombosis: ¡Error! Marcador no definido.
- 7.7.2.1.1.7. Test TVVRd: ¡Error! Marcador no definido.
- 7.7.2.1.1.8. Test TVVRd e intensidad de positividad: ¡Error! Marcador no definido.
- 7.7.2.1.1.9. Test SCT: ¡Error! Marcador no definido.
- 7.7.2.1.1.10. Isotipo aCL Positivo: ¡Error! Marcador no definido.
- 7.7.2.1.1.11. Isotipo a β 2GPI Positivo: ¡Error! Marcador no definido.
- 7.7.2.1.1.12. Categorías de laboratorio: ¡Error! Marcador no definido.
- 7.7.2.1.1.13. Grupo de alto riesgo: ¡Error! Marcador no definido.
- 7.7.2.1.1.14. Positividad global: ¡Error! Marcador no definido.
- 7.7.2.1.2. Regresión de Cox: ¡Error! Marcador no definido.
- 7.7.2.2. Edad hasta trombosis Grupo SAF: ¡Error! Marcador no definido.
- 7.7.2.3. Edad hasta Trombosis Arterial: ¡Error! Marcador no definido.
- 7.7.2.3.1. Kaplan-Meier: ¡Error! Marcador no definido.
- 7.7.2.3.1.1. HTA: ¡Error! Marcador no definido.
- 7.7.2.3.1.2. DM: ¡Error! Marcador no definido.
- 7.7.2.3.1.3. Tabaquismo: ¡Error! Marcador no definido.
- 7.7.2.3.1.4. Obesidad: ¡Error! Marcador no definido.
- 7.7.2.3.1.5. Hipercolesterolemia: ¡Error! Marcador no definido.
- 7.7.2.3.1.6. Hipertrigliceridemia: ¡Error! Marcador no definido.

- 7.7.2.3.2. Regresión de Cox: ¡Error! Marcador no definido.
- 7.7.2.4. Edad hasta Trombosis Venosa: ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.7.2.4.1. Kaplan-Meier ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.7.2.4.1.1. Inmovilización: ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.7.2.4.1.2. Cirugía: ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.7.2.4.1.3. Anticoncepción/Tratamiento hormonal: ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.7.2.4.1.4. Neoplasia: ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.7.2.4.1.5. Gestación: ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.7.2.4.2. Regresión de Cox: ¡Error! Marcador no definido.
- 7.7.2.5. Meses hasta Recurrencia trombótica: ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.7.2.5.1. Kaplan-Meier: ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.7.2.5.1.1. Grupos de pacientes a estudio: ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.7.2.5.1.2. Sexo: ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.7.2.5.1.3. Grupos de Edad recurrencia: ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.7.2.5.1.4. LES: ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.7.2.5.1.5. Síndrome Seco: ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.7.2.5.1.6. Tipo de Trombosis Recurrencia: ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.7.2.5.1.7. Tratamiento anticoagulante oral: ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.7.2.5.1.8. Test TVVRd: ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.7.2.5.1.9. Test TVVRd e intensidad de positividad: ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.7.2.5.1.10. Test SCT: ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.7.2.5.1.11. Isotipo aCL positivo: ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.7.2.5.1.12. Isotipo a β 2GPI positivo: ¡Error! Marcador no definido.

- 7.7.2.5.1.13. Categorías de laboratorio: ¡Error! Marcador no definido.
- 7.7.2.5.1.14. Grupo de alto riesgo: ¡Error! Marcador no definido.
- 7.7.2.5.1.15. Positividad global: ¡Error! Marcador no definido.
- 7.7.2.5.2. Regresión de Cox: ¡Error! Marcador no definido.
- 7.7.3. Índice global de Riesgo: ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.7.3.1. Índice global de Riesgo GAPSS adaptado: ¡Error! Marcador no definido.
 - 7.7.3.2. Índice global de Riesgo modificado (IGRm): ¡Error! Marcador no definido.
- 8. DISCUSIÓN 8. DISCUSIÓN: ¡Error! Marcador no definido.
- 8. DISCUSIÓN: ¡Error! Marcador no definido.
 - 8.1. Variables demográficas: ¡Error! Marcador no definido.
 - 8.2. Perfil de autoinmunidad no AAF: ¡Error! Marcador no definido.
 - 8.3. Manifestaciones clínicas no trombóticas: ¡Error! Marcador no definido.
 - 8.3.1. Manifestaciones clínicas no criterio de SAF: ¡Error! Marcador no definido.
 - 8.3.2. Manifestaciones clínicas obstétricas: ¡Error! Marcador no definido.
 - 8.4. Manifestaciones clínicas trombóticas: ¡Error! Marcador no definido.
 - 8.4.1. Trombofilia hereditaria: ¡Error! Marcador no definido.
 - 8.4.2. Factores de riesgo trombótico adquiridos: ¡Error! Marcador no definido.
 - 8.4.2.1. Factores de riesgo trombótico arterial: ¡Error! Marcador no definido.
 - 8.4.2.2. Factores de riesgo trombótico venoso: ¡Error! Marcador no definido.
 - 8.4.3. Prevalencia, tipo, territorio y localización de trombosis: ¡Error! Marcador no definido.
 - 8.4.4. Edad del evento trombótico: ¡Error! Marcador no definido.
 - 8.4.5. Recurrencias trombóticas: ¡Error! Marcador no definido.
 - 8.5. Variables analíticas criterio SAF: ¡Error! Marcador no definido.
 - 8.5.1. Anticoagulante lúpico: ¡Error! Marcador no definido.

8.5.2. Anticuerpos anticardiolipina:.....	¡Error! Marcador no definido.
8.5.3. Anticuerpos anti- β 2 glicoproteína I:	¡Error! Marcador no definido.
8.5.4. Categorías de laboratorio:.....	¡Error! Marcador no definido.
8.6. Análisis bivariante: Curvas ROC:	¡Error! Marcador no definido.
8.7. Análisis multivariante: Análisis de supervivencia:	¡Error! Marcador no definido.
8.8. Índice global de riesgo:	¡Error! Marcador no definido.
9. CONCLUSIONES.....	¡Error! Marcador no definido.
BIBLIOGRAFÍA:	¡Error! Marcador no definido.
TABLAS:.....	¡Error! Marcador no definido.
FIGURAS:	¡Error! Marcador no definido.
ABREVIATURAS:.....	¡Error! Marcador no definido.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Perspectiva histórica:

La historia del síndrome antifosfolípido (SAF) refleja el vínculo existente entre un estado protrombótico y la detección in vitro de una tendencia hemorrágica denominada anticoagulante lúpico (AL) (1). Producto de cuidadosas observaciones clínicas combinadas con un análisis riguroso de los estudios y la documentación científica basada en el laboratorio. En 1983 Graham RV Hughes publicó su artículo ya clásico describiendo un grupo de pacientes con lupus, trombosis arterial y venosa, abortos de repetición y AL (2); la información aportada por Hughes permitió correlacionar los hallazgos analíticos con la descripción de los procedimientos diagnósticos que Wasserman había realizado a comienzos del siglo XX.

Augustus von Wassermann (patólogo alemán interesado en el estudio del complemento) desarrolló en 1906 junto con su colaborador Albert Neisser, una prueba para detectar la presencia de anticuerpos producidos por pacientes infectados por el *Treponema pallidum*, agente causal de la sífilis. Dicha técnica, que denominó *reagina*, fue desarrollada a través de una modificación de la técnica de fijación del complemento que había sido descrita por Jules Jean Baptiste Vincent Bordet en 1901, y en la que empleó como antígeno extractos lipídicos de hígados de recién nacidos fallecidos por sífilis (3). La reacción de Wasserman se basa en la acción del complemento que puede mediar la hemólisis de los eritrocitos sensibilizados por los anticuerpos y que cualquier reacción antígeno-anticuerpo puede resultar en una fijación no específica del complemento, de modo que la presencia de un anticuerpo podría detectarse y cuantificarse. Esta técnica permitió por tanto llevar a cabo la primera descripción de un anticuerpo antifosfolípido (AAF) en pacientes con sífilis.

Un año más tarde, en 1907, Karl Landsteiner y sus *et al* (4) demostraron que en la reacción de Wassermann se podían utilizar otros tejidos, particularmente corazón bovino. Entre 1910 y 1920 la prueba serológica para el diagnóstico de sífilis fue modificada mediante técnicas de floculación con el objeto de mejorar su sensibilidad y especificidad, dichas mejoras y otras posteriores han permitido el desarrollo de técnicas diagnósticas como la *Venereal Disease Research Laboratories Test* (VDRL) y la *Rapid Plasma Reagin* (RPR) utilizadas todavía hoy en día. Estos avances técnicos permitieron a Mary Pangborn (5) en 1942 demostrar que el antígeno al cual se unía la

reagina se encontraba en el corazón de buey, por lo que dicho antígeno fue denominado cardiolipina. No obstante, no fue hasta 1961 con el empleo de la cromatografía de columna de celulosa, cuando pudieron ser identificadas las reaginas o anticuerpos de Wassermann como inmunoglobulinas: una de 75 kD de tipo IgG y otra de 19,5 kD de tipo IgM.

A principios de los años 50 J Moore (6) informó de la existencia de pacientes que presentaban reactividad en los test de *VDRL* (técnica descrita por él mismo en 1946) en ausencia de infección por treponemas. Esta falsa positividad fue dividida en aguda y crónica; en el primer grupo se englobaban los casos secundarios a infecciones virales agudas y en el segundo se encontraron pacientes con enfermedades autoinmunes, en particular el lupus eritematoso sistémico (LES) (10-20% de los casos). Por otro lado, en 1952, Haserick y Long (7) demostraron en cinco pacientes que la serología falsa positiva podía preceder al lupus por varios años, antes incluso de la aparición de cualquier manifestación clínica de la enfermedad. El impacto de esta asociación fue tan importante que la presencia de *VDRL* falsamente positivo fue incluida dentro de los criterios diagnósticos de LES a principios de los años 70 (8).

Paralelamente Conley *et al* (9) en 1948 describieron la presencia de un anticoagulante circulante que boqueaba la conversión de protrombina a trombina. En 1952 el propio Conley y Hartmann (10) describieron e introdujeron el término "anticoagulante lúpico" para hacer referencia a una sustancia presente en los pacientes con LES que prolongaba las pruebas de coagulación. Estos autores describieron en dos pacientes con lupus la presencia de un tiempo de coagulación y de protrombina prolongados que no se normalizaban a pesar de diluir el plasma de los pacientes con un pool de plasmas normales, comportándose por tanto como un inhibidor de la coagulación.

Por lo tanto, a comienzos de los años 50, el conocimiento del área clínica del lupus y del laboratorio era muy incipiente, no existiendo una correlación precisa entre las pruebas serológicas y el concepto de anticoagulante con las manifestaciones hematológicas del lupus. Han sido numerosos los investigadores que a lo largo de varias décadas intentaron unificar estos conceptos, siendo Abner McGenee Harvey (11) quien relaciona los aspectos clínico-patológicos serológicos y terapéuticos del lupus en pacientes con esta alteración, permitiendo una mejor comprensión de la enfermedad.

La literatura médica acerca de la asociación entre serología falsa positiva y lupus permanecieron estables hasta la descripción clínica del SAF primario y secundario a comienzos de los años 80.

La revisión de la serie de sucesos iniciada por Wasserman (3), Pangborn (5), Moore (6), Conley y Hartman (10) y especialmente las observaciones realizadas en 1975 por Wendell Wilson (12) (perteneciente al grupo de Graham Hughes) acerca de la coexistencia de una serología falsa positiva y anticuerpos antinucleares (ANA) en pacientes afectos de neuropatía jamaicana, llevaron a Hughes a plantear la posibilidad de que los anticuerpos anticardiolipina (aCL) reaccionasen de forma cruzada con fosfolípidos neuronales y definiendo un subgrupo de pacientes a los que denominó "the anticardiolipin syndrome" (13). El propio Graham RV Hughes presentó en 1982 en el *Heberden Round* de la *British Society of Rheumatology* a una paciente de dieciséis años con aCL positivos y serología negativa para lupus, que aún hoy no tiene datos clínicos ni serológicos de lupus. Dicha paciente presentaba los criterios clínicos y analíticos que posteriormente configurarían el perfil de SAF (14).

Observaciones clínicas posteriores acerca de pacientes que presentaban trombosis arterial, muerte intraútero y AL (15), así como alteraciones de la coagulación en pacientes con LES (16), fueron recopiladas en 1983 por Hughes (liderando el grupo de investigadores de la Unidad de Lupus del Hospital St. Thomas de Londres) demostrando la asociación de trombosis y AL en pacientes con LES y otras conectivopatías (17). Simultáneamente Harris y el propio Hughes (18), describen en la revista *Lancet* una técnica de laboratorio para detectar los aCL asociados a las manifestaciones clínicas como: trombosis a nivel de los diferentes órganos, abortos y presencia de AL circulante. Dicha técnica resultó ser cuatrocientas veces más sensible que la prueba de aglutinación de *VDRL*.

El año 1983 culminó con la conferencia realizada en la Prosser-White Oration en la Sociedad Británica de Dermatología (13), donde Graham Hughes describe un grupo de pacientes con lupus, trombosis arterial y venosa, abortos de repetición y anticoagulante lúpico (17, 19). Hughes enfatizó que muchos de estos pacientes constituían serológicamente un grupo homogéneo y claramente diferenciado de los casos típicos de LES (frecuentemente ANA negativos), como para ser considerados como una entidad diferente.

Las manifestaciones clínicas más características de este grupo de pacientes eran fenómenos trombóticos en ocasiones múltiples, abortos espontáneos (a menudo de repetición), enfermedad neurológica, trombocitopenia y *livedo reticularis* (13). Con esta descripción, producto de cuidadosas observaciones clínicas combinadas con los datos analíticos y de laboratorio asociados, Hughes sentaba el concepto de SAF que, con algunas modificaciones, persiste aún en nuestros días.

Helen Englert, miembro del grupo de St. Thomas, fue quien denominó por primera vez a este síndrome como el "síndrome de Hughes" (1) y el propio Hughes y Genevieve Derue fueron quienes emplearon por primera vez la denominación de "anticuerpos antifosfolípido" en un artículo publicado en la revista Lancet (20). Sin embargo, no fue hasta 1985 cuando Hughes (21) informó que la tríada de trombosis, trombocitopenia y pérdida fetal recurrente se encontraba en pacientes con LES y aCL, estableciéndose así el concepto de "síndrome anticardiolipina" que fue rápidamente redenido como "síndrome antifosfolípido" al observarse que no sólo existían aCL, sino también otros tipos de AAF en estos pacientes (1).

Los años posteriores fueron de enorme interés y un año después de la descripción de Hughes, Ronald Asherson (22), también del grupo de St. Thomas, describió la asociación de trombosis arterial gastrointestinal y alteración de los factores de la coagulación en pacientes con lupus (23). En 1987 Nigel Harris, Asherson y el propio Hughes publicaron en una reseña las características clínicas y serológicas del SAF proponiendo el término "síndrome antifosfolípido" para denominar a esta entidad (24). Ante la heterogeneidad en la expresión clínica y analítica de estos pacientes, surge la necesidad de definir unos criterios que permitan una identificación más adecuada, motivo por el cual a finales de los años 80 se proponen una serie de criterios de SAF basados en la evidencia disponible hasta entonces (25). Así mismo, es Asherson quien en 1988 (26) realiza la primera descripción y definición de los criterios para SAF *primario*. Posteriormente el término SAF *secundario* fue introducido para diferenciar aquellos pacientes con SAF asociado a enfermedades de tipo autoinmune.

El año 1989 es histórico para el conocimiento del SAF ya que en este año se consolidaron los criterios diagnósticos del SAF primario publicándose las primeras grandes series de esta entidad por Asherson (27), Alarcón-Segovia y Sánchez-Guerrero (28) y Mackworth-Young (29).

Ronald Asherson en 1992 (30) describió primera vez un subgrupo de pacientes con una forma de presentación de SAF poco habitual caracterizada por: afectación multiorgánica de aparición en un corto periodo de tiempo, evidencia histológica de afectación múltiple de pequeño vaso y presencia de AAF, y que fue denominada "síndrome antifosfolípido catastrófico" (SAFC).

Simultáneamente a comienzos de los años 90 tiene lugar un importante avance con el reconocimiento por parte de tres grupos independientes (31, 32, 33), de la necesidad por parte de los AAF de la presencia de un "cofactor" proteico plasmático que se une a los aCL en los test de ELISA (*Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay*). La β 2-glicoproteína I (β 2GPI) fue identificada como este cofactor, y desde entonces otros cofactores, entre ellos la protrombina, han sido identificados. Estudios posteriores mostraron la asociación independiente entre los anticuerpos a β 2GPI con trombosis y pérdidas fetales (34, 35), y aunque con frecuencia asocian la presencia de aCL y AL, en algunos pacientes con SAF este tipo de anticuerpos pueden ser los únicos AAF positivos (35).

Los esfuerzos por tratar de estandarizar las pruebas de laboratorio para detección de aCL y AL, que mostraban una importante variabilidad en su metodología así como interlaboratorio, se plasmaron en la elaboración de guías y en la creación de un comité específico de la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) (36, 37).

En 1999 un panel de expertos en el contexto de la Reunión Internacional Bianual sobre AAF celebrado en Sapporo, elaboró los criterios preliminares de clasificación de SAF que fueron denominados inicialmente *criterios de Sapporo* (38), siendo adoptados a partir de ese momento de forma generalizada. Siete años después de su publicación y en una nueva Bienal Internacional, los criterios de Sapporo fueron revisados (39); se introdujeron modificaciones fundamentalmente acerca de los criterios de laboratorio con la incorporación de la positividad para a β 2GPI IgG y/o IgM y la ampliación del intervalo entre muestras repetidamente positivas a 12 semanas, así como cambios en la nomenclatura de SAF *primario* o *secundario* y la clínica no trombótica asociada a AAF en la que no existe suficiente evidencia científica a día de hoy de asociación con SAF.

En definitiva, las diversas clasificaciones y nomenclaturas en el contexto del SAF deben hacernos entender la compleja historia de esta patología, pudiendo dividirla a modo de resumen y de forma arbitraria en tres periodos (36) un periodo "*observacional*" durante los años 1953 a 1983, un periodo de "*crecimiento exponencial de interés sobre el tema*" (1983-1995); y el periodo actual desde 1995 hasta la actualidad de "*consolidación y perfeccionamiento*" en la comprensión de esta enfermedad.

Durante el primer periodo "*observacional*" fueron anecdóticos los casos en los que se correlacionaba la presencia de AL con los hallazgos clínicos, hasta que en 1983 la introducción del test de detección de aCL (18) fundamentada en la creencia de que el AL se trataba de un AAF, permitió una mejor identificación de los pacientes con este trastorno ya que fue ampliamente adoptada por la mayor parte de los investigadores. Esta circunstancia, expresada por un crecimiento en el número de publicaciones permitió identificar varios problemas. En primer lugar, los métodos diagnósticos empleados diferían en cuanto a su elaboración entre los distintos laboratorios; en segundo lugar, la clínica característica de trombosis "no explicada" y pérdidas fetales podría ser debida a otras múltiples causas siendo diagnosticados de SAF pacientes con otras patologías, y que como consecuencia recibían tratamientos (esteroides, anticoagulación) no exentos de importantes efectos secundarios. Otro aspecto importante fue la publicación cada vez más frecuente de series de pacientes con "*clínica no trombótica*" asociada a presencia de AAF, lo que hacía necesario la revisión de la definición del diagnóstico de SAF (36).

En un esfuerzo por resolver estos problemas se tomó hacia mediados de los años 80, la decisión de tratar de estandarizar los test para detección de aCL y elaborar una serie de criterios que pudiesen ser empleados como guía en el diagnóstico e investigación de esta enfermedad (25). El desarrollo de estudios prospectivos a lo largo de los años 90 permitió la introducción de criterios de SAF más documentados y mejor estructurados en 1999, que fueron posteriormente modificados en 2006 y ampliamente adoptados por la comunidad científica (36, 38, 39).

Finalmente, un análisis pormenorizado de los hallazgos clínicos basado en el diseño más adecuado de los ensayos junto con una mejor comprensión acerca de las posibilidades y limitaciones de los test diagnósticos, ha permitido que en la actualidad nos encontremos en un periodo de "*consolidación y perfeccionamiento*" acerca del

conocimiento de esta enfermedad y los pacientes puedan ser clasificados como SAF de una manera más fiable y segura (36).

1.2. Serología falsa positiva:

A comienzos del siglo XX la bacteriología y la microbiología experimentaban un importante desarrollo en Europa, especialmente en Francia y Alemania. Uno de los grupos más importantes era el de Robert Koch, August Paul von Wassermann y Albert Neisser, los cuales se encontraban trabajando en una prueba diagnóstica para la tuberculosis, que junto con la sífilis eran las enfermedades infecciosas predominantes por aquel entonces (14).

En 1905 dos microbiólogos alemanes, Fritz Schaudinn y Paul Hoffman, realizaron las primeras observaciones al microscopio del *Treponema pallidum* y demostraron que la espiroqueta era el agente causal de la sífilis. Un año más tarde Wassermann, Neisser y Buck describieron una modificación de la técnica de fijación del complemento utilizando hígados de recién nacidos fallecidos por sífilis. Karl Landsteiner, en 1906, demostró que en la reacción de Wassermann se podían utilizar otros tejidos, especialmente corazón bovino; luego se le añadió a la técnica original colesterol y lecitina para incrementar la sensibilidad de los antígenos (1).

Aunque años antes se había descrito ya la asociación de la serología para sífilis en los pacientes con LES, fueron Coburn y Moore (40) los que al estudiar en 1943 las proteínas plasmáticas en el lupus eritematoso, demostraron de manera contundente las reacciones falsas positivas para la sífilis, utilizando la prueba anticomplementaria de Wassermann en once de treinta pacientes.

En los primeros años y en pacientes que presentaban una serología positiva, se calentaba el suero a 56° C, si disminuía su potencia se concluía la presencia de anticuerpos relacionados con la lúes, mientras que en los casos de anticuerpos que ocasionaban una serología falsa positiva se incrementaba su potencia. Se trataba de una técnica laboriosa y en ocasiones poco reproducible y, no fue hasta 1949 cuando fue descrita una técnica específica para el diagnóstico de sífilis y otras treponemosis, *The Treponemal Immobilization Test* o TPI, y estableciéndose que la inmovilización del treponema no ocurría en el suero de los pacientes en ausencia de infección (41). Esta técnica permitió en 1952 a JE Moore y CF Mohr (6) dividir a los pacientes con falsa

positividad en dos grupos: agudos y crónicos. Las reacciones agudas ocurrían característicamente durante un proceso infeccioso de tipo bacteriano o viral, y estas reaginas desaparecían espontáneamente del suero en un período inferior a seis meses. Por el contrario, los pacientes que presentaban una reactividad crónica permanecían positivos por un tiempo indefinido, y esto era lo que se observaba en el LES. En una revisión de 148 pacientes sobre la historia natural del lupus y las reacciones falsamente positivas publicado en 1955 (42), se encontró que esta prueba falsa positiva aparecía desde un año hasta veinte años antes de la aparición del lupus.

Así mismo, ya en la década de los 60 se describió la asociación entre ANA y serología falsa positiva, llegando a detectarse en estudios epidemiológicos posteriores una prevalencia de ANA positivos en la mitad de los pacientes con reactividad crónica (43, 44). Paralelamente se describió la asociación con anticuerpos antitiroideos en distintas series de pacientes (14).

Las observaciones publicadas en la literatura médica sobre serología falsa positiva y lupus permanecieron estables hasta el año 1982, cuando se inició la descripción del SAF primario y secundario.

1.3. Anticoagulantes circulantes. Anticuerpos anticardiolipina:

1.3.1. Anticoagulantes circulantes:

Cuando en 1948 se informó de la presencia de anticoagulante circulante en tres pacientes (dos de ellos con posible enfermedad autoinmune), Conley *et al*/reconocieron que este anticoagulante prolongaba el tiempo de protrombina bloqueando la conversión de protrombina a trombina (9). El propio Conley y Hartman informaron por primera vez de la asociación entre anticoagulante circulante y LES. Su primer caso enfatizaba una correlación con el sangrado, si bien, estudios posteriores demostraron que estos pacientes generalmente no tienen tendencia al sangrado atribuible a los inhibidores de la coagulación (10).

El término AL fue acuñado por Feinstein y Rapaport en 1972, sin embargo no existe una correspondencia real entre el efecto in vitro e in vivo, ya que la mayoría de los pacientes no sufren LES y en ausencia de otras anomalías hemostáticas los pacientes no sangran. Paradójicamente, existe una asociación establecida entre AL y trombosis arterial y venosa, así como pérdidas fetales recurrentes.

Durante la primera mitad de la década de los cincuenta fueron numerosas las publicaciones en las que se refería una frecuencia de AL en el contexto de colagenopatías que rondaba el 15-20% de los pacientes estudiados (14).

En 1959, Loeliger describió que la protrombina actuaba como cofactor del anticoagulante circulante en el LES, y un año después, Rapaport describió la presencia de hipoprotrombinemia y actividad de antiprotrombinasa en este tipo de pacientes (45, 46). Margolius *et al*/describieron en 1961 la casuística más grande de esa época; en 40 pacientes con anticoagulantes circulantes, describieron 32 pacientes con LES que tenían un inhibidor, demostrando la actividad anticoagulante en su plasma (47). En 1963, se publicó un artículo considerado fundamental en la descripción del SAF en el que se pone de manifiesto la asociación de trombosis arterial y AL circulante, lo cual hasta entonces parecía incongruente (48).

La gran proliferación científica a lo largo de los años posteriores permitió que a finales de los años 80 se pudieran ensamblar las piezas del rompecabezas que supone el SAF. La primera referencia sobre abortos de repetición, trombosis y accidentes tromboembólicos asociados a un anticoagulante circulante antiromboplastina se descubrió en tres mujeres, en las que se señaló el lupus como el desencadenante de estas manifestaciones clínicas. Una de las pacientes presentó 8 abortos, de los cuales cuatro tuvieron lugar en el primer trimestre (14).

Mención especial merece la descripción de la presencia de AL en lupus inducido por medicamentos y que fue iniciada en el año 1977 por dos grupos, uno en Boston, que describió que la clorpromazina inducía la presencia de un inhibidor de la coagulación; y el otro que informó de la existencia de AL circulante en pacientes en los cuales la procainamida inducía lupus (14).

A mediados de esta década se comunica que la detección del AL podía realizarse a través del Tiempo de Tromboplastina Parcial activada (TTPa) y que los anticoagulantes circulantes eran anticuerpos dirigidos contra los fosfolípidos (49,50).

Como describió Moore a comienzos de los años 50, para determinar si la prueba de cribaje de coagulación prolongada es debida a una deficiencia de factor o a la presencia de un inhibidor, se mezclan volúmenes iguales de plasma del paciente y plasma normal, y se determina nuevamente el tiempo de coagulación (6). El plasma del paciente que es deficitario en un factor de coagulación corregirá el déficit con la

adición de plasma normal, mientras que en presencia de un inhibidor la prueba de cribaje permanecerá alargada, dado que el inhibidor presente en el plasma anormal neutralizará el factor de coagulación presente en el plasma normal aportado. Un alargamiento aislado del TTPa, en ausencia de heparina, que no corrige con una mezcla con plasma normal a volúmenes iguales, sugiere la existencia de un inhibidor específico contra uno o más factores de la coagulación o un AL. Sin embargo esta prueba de cribaje no permite distinguir cuál es el factor que está siendo inactivado, por ello deben hacerse determinaciones de los factores para identificar el factor específico que ha sido neutralizado por el inhibidor, lo cual se verá reflejado en un bajo nivel del factor plasmático (14, 51).

Con el objeto de poner orden a la descripción y al estudio de los inhibidores de los factores de la coagulación, un panel de hematólogos expertos se reunió en un comité que establecería los criterios de laboratorio para el diagnóstico del AL. Así, en 1983 el *Working Party on Acquired Inhibitor of Coagulation of the International Committee on Thrombosis and Haemostasis*, propuso los primeros criterios de laboratorio para el diagnóstico de AL que recibieron numerosas críticas. Posteriormente, el *Scientific and Standardization Committee Subcommittee for the Standardization of Lupus Anticoagulants* publicó sus criterios para la detección en el laboratorio del AL (52). Éstos fueron los siguientes:

- Prolongación de los test de coagulación dependientes de fosfolípidos, tales como el tiempo de coagulación con kaolín, tiempo de veneno de la víbora de Russell diluído, prueba de inhibición de tromboplastina tisular o TTPa sensible.
- Tiempo de coagulación de una mezcla de plasma normal y plasma problema significativamente más prolongado que mezclas de plasma normal con varios plasmas sin AL.
- Presencia de una corrección parcial del defecto por la adición de plaquetas lavadas, lisadas, o preferiblemente liposomas de fosfolípidos conteniendo fosfatidilserina o fosfolípidos en fase hexagonal.

- Ausencia de especificidad para algún factor individual de la coagulación y pérdida rápida de la actividad aparente con la dilución del plasma con solución salina.

Dada la baja sensibilidad de las diferentes pruebas de coagulación empleadas en el cribaje de AL, deben emplearse pruebas que confirmen que el inhibidor es dependiente de fosfolípidos.

1.3.2. Origen de la anticardiolipina:

La prueba de Wassermann (3), que inicialmente fue una prueba de fijación del complemento para detectar la reacción entre un antígeno tisular lipídico y un anticuerpo (reagina) en el suero de pacientes con sífilis, fue la que abrió el camino. Esta prueba utilizaba como antígeno extractos de tejidos humanos con sífilis, aunque tiempo después se demostró la posibilidad de emplear antígenos de órganos humanos o animales, que no disminuía la especificidad de la prueba.

Fue en 1942 cuando se llevó a cabo la descripción del uso de corazón bovino como antígeno de estas pruebas, químicamente fue descrito como un fosfolípido aniónico que se denominó "*cardiolipina*". Mary Pangborn y su equipo emplearon cardiolipina pura mezclada con cantidades equitativas y ajustadas de lecitina y colesterol como agentes sensibilizantes, permitiendo la realización de las pruebas de fijación del complemento y floculación para detectar esta reagina que estaría parcialmente constituida por aCL (5).

Laurell y Malmquist a comienzos de los años 60 demostraron por métodos físico-químicos e inmunológicos que esta reagina o anticuerpo estaba constituida por dos tipos de inmunoglobulinas, IgG e IgM (14).

El comienzo de la década de los 80 trajo consigo un importante avance en el desarrollo de las pruebas de detección de AAF, cuando el grupo de Graham Hughes diseñó una técnica en fase sólida para la detección de aCL y otros anticuerpos contra los fosfolípidos ácidos. Harris introdujo el radioinmunoensayo en fase sólida (18) y Gharavi en 1987, la técnica de ELISA para la detección de AAF (53), facilitando así los estudios clínicos y de investigación. No obstante, estas pruebas de laboratorio no fueron utilizadas inicialmente por laboratorios especializados de coagulación, sino por reumatólogos, neurólogos y obstetras.

Ya en 1986 se intentó estandarizar, a través de reuniones internacionales periódicas de grupos de trabajo, las unidades de medida de aCL con el objeto de unificar los resultados y reducir la variabilidad entre los distintos laboratorios. Más tarde se estandarizaron las unidades y los isotipos de aCL, así mismo, se introdujeron métodos para mejorar la calibración sus títulos y métodos semicuantitativos para el diagnóstico de laboratorio, hasta la introducción finalmente de los kits comerciales de detección de aCL (1, 14).

Estas reuniones o *workshops* permitieron que empezaran a elaborarse las guías para la determinación de aCL y los programas de acreditación para el desarrollo de estas técnicas. El desarrollo de estas técnicas hizo que de manera paralela se trataran de estandarizar los métodos para el estudio del AL. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos para la estandarización de las técnicas, todavía existe alguna variación interlaboratorio (1).

1.4. Primeras referencias de correlación clínico-analítica:

La primera observación acerca de la presencia de anticoagulantes circulantes que ocasionaban diátesis hemorrágica fue realizada en 1948 en dos pacientes, cuando al lupus todavía no se le asociaba alteraciones hematológicas, aunque sí era conocido que ocasionaba alteraciones de la coagulación (9). Posteriormente, en 1951 se describió un paciente inicialmente diagnosticado de endocarditis bacteriana junto con AL, sin embargo tras revisar la autopsia se demostró que se trataba de una endocarditis verrugosa secundaria a un lupus (14).

Ese mismo año se informó de la existencia de una "hipoprotrombinemia idiopática" en dos pacientes que presentaban tiempos de coagulación y protrombina prolongados, así mismo se demostró que una proteína plasmática en la fracción de las gammaglobulinas podía ser el anticuerpo que participaba como anticoagulante circulante en los pacientes con lupus y podría tratarse de aCL (14).

En 1954 AM Harvey *et al* analizaron el tiempo de protrombina a 38 de sus pacientes con LES, en 7 casos se encontró prolongado y el más grave de ellos fue el de un niño de doce años que presentaba tiempos de coagulación y protrombina marcadamente alargados junto con clínica hemorrágica en forma de hematuria y gingivorragias. Con los métodos de laboratorio disponibles en la época no se demostró

un defecto de la coagulación asociado a un problema hemorrágico, aunque probablemente estos casos podrían estar asociados al SAF (11).

Durante la década de los 50 podían afirmarse dos conceptos fundamentales respecto al lupus: en los pacientes afectos era frecuente detectar la presencia de anticoagulantes circulantes (que inhibían fundamentalmente la conversión de protrombina a trombina por la tromboplastina), y que esta sustancia podría ser una proteína localizada en la fracción gamma de las globulinas (14).

En 1960 se demostró que los inhibidores adquiridos de la coagulación sanguínea eran inmunoglobulinas con actividad de anticuerpos que inactivaban factores de coagulación únicos o interferían con la interacción de múltiples factores de coagulación durante la formación de fibrina. La mayoría pueden aparecer en asociación con colagenopatías, como LES, o el SAF, así como tras la administración de determinados fármacos y en individuos sanos (14).

Fue a finales de esta década, cuando ya se disponía de una amplia información acerca de los aspectos clínicos y de laboratorio del lupus, cuando se reunió un grupo de reumatólogos que en 1971 logró establecer los criterios preliminares para la clasificación del LES (54). Sin embargo, los primeros intentos clasificatorios para el lupus fueron ya planteados en 1958 por Winslow *et al* (55), estos autores incluyeron la serología falsa positiva para sífilis que ya había sido informada en pacientes con lupus. Posteriormente, en 1982 (56), con un mayor conocimiento y aplicación de la epidemiología, los criterios de 1971 fueron revisados y empleados desde entonces como criterios de clasificación de pacientes, hasta que finalmente en 1997 los AAF fueron incluidos como parte del diagnóstico de lupus (1).

A comienzos de la década de los 80 Graham Hughes y su equipo del Hospital Hammersmith de Londres, se cuestionaban la frecuente ocurrencia de pruebas serológicas falsas positivas para la sífilis y la presencia de AL en varios pacientes que, de manera inexplicable presentaban episodios de trombosis, abortos espontáneos recurrentes y trombocitopenia (1). Sin embargo, ya en 1963 se había informado por primera vez la relación paradójica entre la prolongación del tiempo de coagulación y la presencia de trombosis, y Nilsson en 1975 había llamado la atención acerca de la asociación entre muerte intraútero y anticoagulantes circulantes (1, 48).

El compendio de conocimientos y experiencias en el ámbito clínico y de laboratorio adquiridos a lo largo de varias décadas, permitió a Hughes organizar en 1983 los diferentes criterios clínicos como trombosis, enfermedad cerebral y AL (19). Entre 1983 y 1985 Graham Hughes y su equipo del *Lupus Research Unit*, en el *St. Thomas Hospital* de Londres, escribieron 36 artículos originales sobre corea, síndrome de Budd-Chiari, síndrome de ANA negativos, trombocitopenia, accidentes cerebrovasculares, *livedo reticularis*, demencia, hipertensión pulmonar, pérdidas fetales recurrentes, migrañas, enfermedad valvular cardíaca, hipertensión renovascular, síndrome de Evans, enfermedad de Addison, úlceras en las piernas y trombosis venosas y arteriales, asociados a la presencia de AAF (1).

En 1987 Nigel Harris introduce el concepto de SAF basándose en el concepto de que aCL y AL formaban parte de una categoría más amplia de AAF. Con la evidencia científica disponible hasta el momento los criterios sugeridos incluían al menos uno de tres criterios clínicos (trombosis venosa y/o arterial, pérdidas fetales o trombocitopenia) y al menos un hallazgo de laboratorio (AL positivo o aCL IgG o IgM en título superior a 20 unidades GPL o 20 unidades MPL respectivamente). Del mismo modo, la positividad debía estar presente en 2 ocasiones en un intervalo de al menos 6 semanas (25).

Tiempo después comenzaron a aparecer publicaciones en las que se sugería que una categoría aparte de estos paciente, en los que no se asociaba LES u otra enfermedad de tipo autoinmune, podía ser identificada y denominada SAF *primario*. Así, podría designarse como SAF *secundario* a aquellos casos asociados a patología autoinmune (26,28). En 1989 se describieron las características clínicas y de laboratorio que se conocían hasta entonces como SAF *primario*, planteando así, si estos AAF eran un epifenómeno que ocurría en un subgrupo de pacientes con predisposición par desarrollar estas complicaciones, o si poseían por sí mismos un potencial patogénico, tal y como empezaron a precisar Alarcón-Segovia y su grupo (1, 28).

A comienzos de los años 90, se informa de la existencia de un grupo de pacientes con un curso clínico agresivo, caracterizado por fenómenos trombóticos múltiples en distintas localizaciones y con frecuencia con un desenlace fatal. El término SAF *catastrófico* fue introducido para denominar a este tipo de pacientes (30, 36).

En esta década y debido al enorme interés científico suscitado, surgen los foros europeos sobre SAF a partir de la experiencia que generó *The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus*, creado en 1990 para promover la investigación en Europa sobre los diferentes aspectos relacionados con la enfermedad e impulsada por Ricard Cervera y Joseph Font de Barcelona y Graham Hughes de Londres.

Posteriormente en 1999, una serie de investigadores europeos en el área del lupus y del SAF diseñaron un proyecto multicéntrico y prospectivo en veinte centros de investigación universitarios de tercer nivel, conformando el *Euro-Phospholipid Project Group*. La cohorte estaba formada por 1000 pacientes (820 mujeres y 120 varones), los pacientes con LES y SAF *secundario* presentaron más episodios de artritis, lívedo reticularies, trombocitopenia y leucopenia. Los varones presentaban más frecuentemente infarto agudo de miocardio (IAM), epilepsia y trombosis arterial en miembros inferiores. En el 2,8% de los pacientes la enfermedad se inició antes de los quince años, y estos pacientes presentaban más corea y trombosis yugular; en 127 pacientes la enfermedad debutó después de los cincuenta años siendo la mayoría fueron hombres y presentando más angina y accidentes cerebrovasculares (1, 57).

Los resultados de esta investigación fueron publicados en 2002, y a partir de ellos se concluyó, de acuerdo con la gama de manifestaciones clínicas observadas, que el SAF *primario* podía comprometer cualquier órgano. Del mismo modo, en cuanto a la asociación con el LES, el sexo y la edad de presentación de la enfermedad podían modificar la expresión del enfermedad y definir de manera específica subgrupos de pacientes con SAF *primario* (57).

2. SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO (SAF).

2.1. Aspectos geoepidemiológicos del SAF:

Según los estudios realizados durante los últimos 25 años sobre AAF y SAF en distintos países y grupos étnicos, los AAF se presentan en todas las poblaciones estudiadas pero con algunas variaciones en su frecuencia y el desarrollo de complicaciones clínicas (58-62). Factores genéticos y ambientales contribuyen a la variabilidad étnica, y estas variaciones pueden ser debidas a factores genéticos o ambientales, o ambos (63).

2.1.1. Anticuerpos Antifosfolípidos (AAF).

En la población general, la presencia de AAF se conoce como un factor de riesgo para: el desarrollo de trombosis venosa profunda (TVP) asociada o no a tromboembolismo pulmonar (TEP), aparición de accidentes cerebrovasculares (ACV) en pacientes de edad inferior a 50 años y pérdidas fetales recurrentes. Además, el SAF *primario* es la causa más frecuente trombofilia adquirida. La prevalencia de TVP asociada a SAF *primario* es del 0,3-1% de la población general, teniendo en cuenta que la prevalencia de TVP en la población general se estima en un 2-5%, y el 25-20% de ellos se asocia a SAF. Por último, aproximadamente entre el 30% y el 40% de los pacientes con LES presentan positividad para AAF y un tercio de estos pacientes (10-15% del total de los pacientes con LES) muestran manifestaciones clínicas propias del SAF, especialmente trombosis venosa y/o arterial (64).

Parece probable que, tanto aspectos metodológicos como factores ambientales, interfieran en la variabilidad observada en las distintas poblaciones estudiadas. Así por ejemplo, a diferencia de lo observado en la mayor parte de los estudios realizados en diferentes países en los que los aCL IgG son el isotipo más frecuente y que presentan una asociación más estrecha con trombosis y pérdidas fetales, en población Afro-Caribeña afectada de LES se ha observado la escasa frecuencia de aCL IgG e IgM (61). Este aspecto contrasta con la mayor prevalencia de autoanticuerpos y peor evolución clínica de pacientes Afro-Americanos y Afro-Caribeños con LES, respecto a otros grupos étnicos (63).

Gharavi *et al*/fueron los primeros en determinar la distribución de los isotipos de las inmunoglobulinas y la especificidad de los aCL en 40 pacientes con una o más de las siguientes complicaciones asociadas a AAF: trombosis, pérdida fetal y trombocitopenia (53). Estos autores detectaron la presencia de aCL IgA en un 52% de su población. En un estudio posterior de 152 pacientes Afro-Americanos, 136 Afro-Caribeños (Jamaicanos) y 163 Hispanos (Colombianos) afectados de LES, se observó una elevada prevalencia de aCL IgA en la población Afro-Caribeña (21%), siendo éste el único isotipo detectado en un 82% de estos pacientes. Este isotipo se detectaba en un título bajo y no parecía asociarse con los hallazgos clínicos característicos del SAF (61). Sin embargo, en una cohorte de 134 pacientes con LES diseñada para determinar la prevalencia de aCL IgA y a β 2GPI, así como su significado clínico, se encontró una baja prevalencia (13%) de pacientes con LES y aCL IgA (65).

Asimismo, en un estudio realizado en Canadá en una cohorte de más de 1000 pacientes diagnosticados de LES la mitad de los pacientes nativos americanos y asiáticos presentaban positividad para aCL, a diferencia de los pacientes Afro-Caribeños y caucásicos en los que eran positivos en un tercio de los casos. Por lo que respecta al AL, éste era más frecuente en pacientes nativos americanos (28%) que en caucásicos (18%), Afro-Caribeños (11%) y asiáticos (10%) (Figura 1) (66).

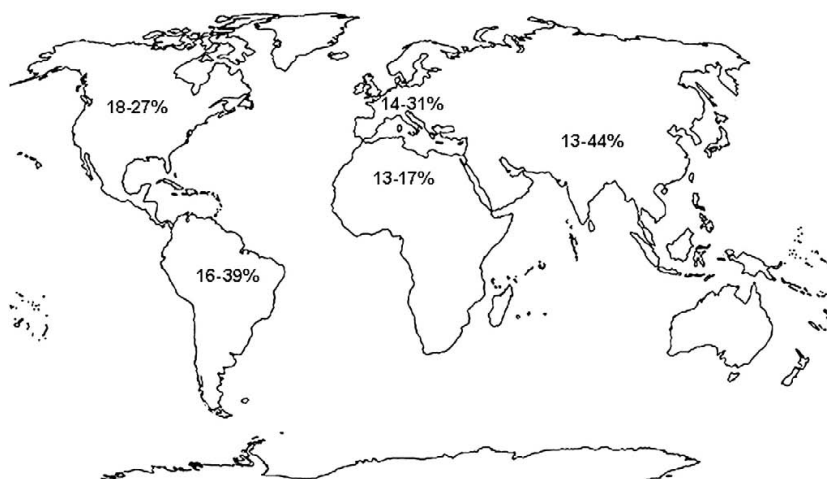


Figura 1. Prevalencia y distribución de AAF en pacientes con LES (M Biggiogero et al. Autoimm Rev; 2012)

Con respecto a la clínica asociada, la TVP es la manifestación más frecuente del SAF, y tiene lugar en más de un 30% de los pacientes. Se ha descrito una frecuencia de AAF en TVP de 5,2-30% para cualquier AAF, del 0,6-16% para AL y del 4-24% para aCL (67). En un metanálisis diseñado por Galli *et al* se señaló la asociación entre los aCL isotipo IgG y TVP, y en otros estudios se informó de la presencia de α 2GPI IgG como factor de riesgo independiente para el desarrollo de TVP (34, 68). Estudios prospectivos realizados en la población general han demostrado que los AAF son predictivos del momento de la primera TVP, de la recurrencia enfermedad tromboembólica venosa (ETE) y de muerte (67).

La trombosis arterial representa el 30% de los episodios de trombosis en pacientes con AAF, siendo la circulación cerebral la localización más frecuente. El *Euro-Phospholipid Group* analizó la prevalencia de los hallazgos clínicos e inmunológicos más relevantes en una cohorte de 1000 pacientes con SAF procedentes de 13 países distintos. Este estudio multicéntrico mostró que el ACV y los accidentes isquémicos transitorios (AITs) eran las manifestaciones clínicas más frecuentes (69). Los pacientes con isquemia cerebral en el contexto de AAF son más jóvenes y la asociación más

fuerte se observa en pacientes menores de 50 años (70). Asimismo, aquellos pacientes con SAF de debut más tardío eran con mayor frecuencia varones y presentaban más angor y ACV que el resto de la cohorte, este hecho se ha asociado a una mayor frecuencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes de mayor edad (69).

Por lo que respecta a la clínica de morbilidad obstétrica, además de los abortos precoces recurrentes cuya especificidad todavía es discutida debido a la dificultad de excluir otras posibles causas conocidas, se han observado otras complicaciones durante la gestación en mujeres con AAF: preeclampsia, eclampsia, retraso del crecimiento intrauterino (CIR), síndrome HELLP (anemia hemolítica, enzimas hepáticas elevadas y recuento plaquetario descendido), oligohidramnios, prematuridad asociada a hipertensión materna e insuficiencia uteroplacentaria (64, 69). En un metanálisis del año 2006 acerca de la asociación entre AAF y pérdidas fetales recurrentes en mujeres sin enfermedad autoinmune, se observó una asociación entre AL y pérdidas fetales tardías recurrentes mayor que con cualquier otro AAF. La presencia de aCL IgG se asoció asimismo a pérdidas fetales recurrentes tanto precoces como tardías, siendo esta asociación más fuerte cuanto mayor era el título de anticuerpos (71). Una revisión reciente ha puesto de manifiesto la existencia de AAF como uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de preeclampsia. En cuanto a los $\alpha\beta 2\text{GPI}$, su prevalencia y asociación con complicaciones obstétricas es más discutida, existiendo informaciones contradictorias al respecto (64, 70).

No hay que olvidar que la presencia de AAF puede detectarse en individuos aparentemente sanos con una prevalencia de entre el 1% al 5% para AL y aCL, y en la mayoría de los casos con títulos bajos de anticuerpos (70), así como en numerosas situaciones clínicas como: procesos infecciosos, administración de vacunas, fármacos, neoplasias (sólidas o hemopatías) (64).

2.1.2. Asociación con el complejo mayor de histocompatibilidad (sistema HLA).

La etiología del SAF está ligada a la predisposición genética determinada en gran parte por los genes del sistema HLA, prueba de ello es la observación de la agrupación de casos de SAF en miembros de la misma familia.

La asociación entre los genes del sistema HLA clase II y la producción de AAF ha sido referida en distintos estudios (62). Ya en 1991 se informa acerca de la correlación entre HLA-DQ7 y AL en 20 pacientes afectados de distintas conectivopatías, sugiriendo la posibilidad de que una secuencia de aminoácidos concreta aumentase el riesgo de desarrollo de AAF (72).

En estudios realizados en población caucásica, la asociación más relevante es la establecida entre el haplotipo DQB1*0604/5/6/7/9-DQA1*0102-DRB1*1302 y SAF. La frecuencia de este haplotipo es mayor en el SAF *primario*, y su asociación más potente si se acompaña de la presencia de a β 2GPI. Dado que las moléculas HLA-DR y DQ llevan a cabo su función a través de la unión a péptidos específicos y su posterior "presentación" a células T reguladoras o efectoras, una posible hipótesis que explicaría lo observado en los estudios previos sería la siguiente: una molécula codificada por el haplotipo DQB1*0604/5/6/7/9-DQA1*0102-DRB1*1302 podría presentar con mayor frecuencia péptidos derivados de la β 2GPI o moléculas similares, y por tanto los pacientes portadores de este haplotipo presentarían un mayor tendencia a desarrollar a β 2GPI, teniendo en cuenta otro tipo de variables ambientales y genéticas asociadas (62, 73, 74).

Del mismo modo, los aCL han sido asociados con DR7 y DR4 en pacientes del Norte de Italia e Inglaterra respectivamente, tanto en pacientes con SAF *primario* y pacientes con LES. Los estudios realizados indican que el LES es genéticamente distinto del SAF *primario*, de hecho, aunque DR3 es un alelo de clase II de gran importancia en el LES su frecuencia se encuentra descendida en el SAF *primario* a diferencia de DR4, DR7 y DRw53 (74).

En resumen, los estudios inmuno genéticos sugieren que el SAF se trata de una entidad distinta del LES, aún cuando puede aparecer en el curso de esta última. La predisposición genética puede ser explicada en parte por la influencia de determinados alelos HLA, aunque la búsqueda de nuevos polimorfismos es necesaria para determinar la influencia real del patrón HLA (74).

2.2. Mecanismos fisiopatológicos del SAF:

El SAF se define como una enfermedad autoinmune de afectación multisistémica caracterizada clínicamente por la presencia de trombosis recurrente y/o

morbilidad gestacional, y serológicamente por la presencia de AAF incluyendo AL, aCL y a β 2GPI. La patogénesis de esta entidad no es del todo conocida, aunque en la actualidad se acepta de manera generalizada que la interacción de los AAF con determinados fosfolípidos (PL), complejos proteína-PL y proteínas de unión a PL como determinantes antigénicos, es la responsable de las manifestaciones clínicas del SAF (64, 75).

No obstante, y a pesar de que el SAF es considerado como una única entidad, las características clínicas y biológicas del daño vascular difieren de aquellas asociadas a patología obstétrica (75).

2.2.1. Trombosis.

El principal determinante antigénico conocido es la β 2GPI, junto con la protrombina (ambas proteínas implicadas en el mantenimiento de la hemostasia) y suponen más del 90% de la actividad de unión antígeno-anticuerpo en pacientes con SAF. Los anticuerpos dirigidos contra ambas se han asociado de forma más específica a actividad AL siendo éste a su vez el predictor de riesgo trombótico más significativo en estos pacientes (64).

La mayor tendencia trombótica en pacientes con SAF se cree es debida a la existencia de un fenotipo procoagulante que resulta del efecto sinérgico de distintos factores. Este hecho ha sido descrito como el "*first hit*", que conllevaría a la aparición de la trombosis sólo en presencia de un factor iniciador o "*second hit*" como es el caso de la respuesta inflamatoria. El mecanismo fisiopatológico que contribuye a esta situación protrombótica latente ("*first hit*") incluye: activación mediada por AAF de plaquetas, monocitos y células endoteliales, así como alteraciones de los mecanismos anticoagulantes naturales y del sistema fibrinolítico (Tabla 1) (75).

2.2.1.1. Activación celular y AAF.

Un avance importante en el conocimiento de cómo los AAF son capaces de provocar trombosis fue la observación de que la β 2GPI puede unirse y activar a la células endoteliales (CE) tras la interacción con su autoanticuerpo (76, 77). Estudios posteriores han demostrado que la β 2GPI, en presencia de estos autoanticuerpos, puede también unirse y activar plaquetas, trofoblastos, monocitos y fibroblastos. Estos

datos sugieren que la causa de las complicaciones trombóticas y obstétricas observadas en el contexto del SAF se deben a la interferencia en la función de diferentes subtipos celulares implicados en el mantenimiento del equilibrio hemostático (77).

A pesar de que la β 2GPI muestra gran afinidad por los PL cargados negativamente, y éstos son el principal componente de las membranas celulares, la unión de la proteína a la superficie celular no es suficiente para desencadenar una activación celular siendo necesaria la presencia de un receptor capaz de iniciar a través de su unión vías de señalización intracelular responsables de su activación. En la última década la lista de potenciales receptores ha ido aumentando e incluyendo distintos candidatos como anexina A2, *low density lipoprotein receptor related protein* (LRP8), $GpI\alpha$, *toll-like receptor 2* (TLR2), TLR4, entre otros (77, 78).

La β 2GPI es una proteína de unión a PL de 50-kDa y de síntesis fundamentalmente hepática presente en el plasma a concentraciones de aproximadamente 200 μ g/mL, se trata de un polipéptido glicosilado de cadena única que contiene cinco dominios homólogos denominados dominios "sushi". Todos los dominios son estructuralmente similares entre sí a excepción del dominio V que presenta una porción extra C-terminal cargada positivamente que interacciona con los PL aniónicos y receptores de superficie celular (79, 80). Estudios realizados empleando formas mutantes de esta proteína con uno o más dominios deletados, han puesto de manifiesto que el dominio I de la β 2GPI alberga el epítipo inmunodominante al que se unen los AAF procedentes de muestras de pacientes con hallazgos clínicos de SAF. Del mismo modo se ha observado la unión de estos AAF al dominio I aislado, tanto en técnicas de fase sólida como líquida (81, 82). No obstante, esto no supone que los AAF no puedan unirse a otros dominios de la β 2GPI, simplemente que la unión al dominio I supone la interacción más relevante desde el punto de vista fisiopatológico en la mayoría de los pacientes (79).

Esta proteína ha sido considerada como un anticoagulante natural dado que inhibe la actividad tenasa y protrombinasa sobre las plaquetas, la activación del FXII, puede modular la activación plaquetaria dependiente de adenosín difosfato (ADP) y a través de su unión directa con el FXI puede disminuir su activación. Sin embargo, puede ejercer también un efecto procoagulante reduciendo la activación de la proteína C (79). Aunque la afinidad de la β 2GPI por los PL aniónicos es menor que por otros

factores de procoagulantes, la unión de los $\alpha\beta$ 2GPI produce una dimerización de la proteína e incrementa la afinidad por los PL cargados negativamente hasta 100 veces. Cuando los dímeros de β 2GPI se unen a los AAF son capaces de unirse a CE, monocitos y plaquetas activándolas. Por tanto, más que un anticuerpo con función inhibitoria, se trata de un anticuerpo que produce una ganancia de función (79, 83).

Plaquetas:

La presencia de trombocitopenia es un hallazgo relativamente frecuente en el contexto del SAF, y la capacidad de los AAF para incrementar la activación y agregación plaquetaria ha sido puesta de manifiesto en estudios tanto in vivo como in vitro. La β 2GPI plasmática no se une a plaquetas, sin embargo, el complejo antígeno-anticuerpo es capaz de unirse a ellas e inducir su activación especialmente en presencia de fosfatidilserina (PS). Tras la estimulación con dosis subóptimas de agonistas se ha observado un incremento en la expresión de glicoproteínas (Gp) de membrana, fundamentalmente GpIIb/IIIa y GpIIIa, a través de la inducción de vías de señalización celular y activación plaquetar (64, 78, 84).

En varios estudios, los investigadores han demostrado el papel que el receptor 2' de la apolipoproteína E (ApoER2' = LRP8) y la subunidad GpI α del receptor GpIb-V-IX de la superficie plaquetaria representan en la activación plaquetar mediada por AAF a través de la vía proteína quinasa activada por mitógeno p38 (MAPK 38), y la consiguiente formación del trombo. En estudios realizados bloqueando el receptor ApoER'2 de la superficie plaquetar, se observó la pérdida del incremento de la adhesión de las plaquetas al colágeno inducida por los complejos $\alpha\beta$ 2GPI/ β 2GPI (85).

Células Endoteliales y Monocitos:

Distintos investigadores han demostrado que las CEs expresan cantidades importantes de moléculas de adhesión celular [*cellular adhesion molecules* (CAM)] como la molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM-1), la molécula de adhesión vascular 1 (VACM-1) y E-selectina, cuando son incubadas con AAF in vitro. Estas moléculas representan un papel principal en la adhesión leucocitaria y la formación del trombo (64, 78).

Asimismo, el incremento de la expresión de factor tisular (FT) se ha propuesto como un importante mecanismo que explicaría los efectos protrombóticos de los AAFs.

Son varios los estudios que han demostrado un incremento de la transcripción, expresión y función del FT en CE y monocitos, así como un marcado aumento de citoquinas proinflamatorias (IL-6 e IL-8) y de la fosforilación de MAPK 38 (86).

Los AAF patogénicos reconocen la β 2GPI unida a las CE y ponen en marcha vías de señalización intracelular dando lugar a un fenotipo procoagulante y proinflamatorio que predispone al desarrollo de fenómenos protrombóticos. La unión de estos anticuerpos al complejo formado por β 2GPI y CE da lugar a disfunciones a nivel celular potencialmente importantes a la hora de determinar el perfil clínico de los pacientes con SAF (64, 78).

La naturaleza de los receptores para β 2GPI es sólo parcialmente conocida. No obstante, investigaciones llevadas a cabo por distintos grupos han demostrado que la Anexina 2 (An2) (un receptor del activador tisular del plasminógeno y del plasminógeno) y el *Toll-like Receptor 4* (TLR-4) pueden unirse a la β 2GPI y activar vías de señalización celular en CE (78, 84, 87). TLR-4 puede actuar como un cofactor de la An2 uniéndose a los complejos $\alpha\beta$ 2GPI/ β 2GPI activando estas vías en CE y monocitos (88). Además, este receptor parece mediar en la activación celular y la expresión del fenotipo procoagulante que se desencadena a través de la unión $\alpha\beta$ 2GPI/ β 2GPI y la activación del factor nuclear- $\kappa\beta$ (87). A estos datos se añade la observación de la presencia de anticuerpos específicos anti-An2 en pacientes con SAF que inducían la activación de CE. Este tipo de anticuerpos se presentaban con similar frecuencia en SAF primario o asociado a enfermedad autoinmune, aunque presentaban una frecuencia superior en aquellos pacientes con SAF asociado a lupus, que en aquellos pacientes con lupus que no habían experimentado clínica trombótica. Los anticuerpos anti-An2 IgG de estos pacientes inducían la activación de CE incrementando la expresión de FT de origen endotelial (89).

2.2.1.2. AAF y Activación del Complemento.

La activación de la cascada del complemento por AAF representa un papel importante en la clínica obstétrica y trombótica en pacientes con SAF. El sistema del complemento está conformado por múltiples proteínas plasmáticas y de membrana que circulan inactivas como precursores enzimáticos y conforman una parte fundamental de la inmunidad innata y mediada por anticuerpos (78, 90). Este sistema consiste en tres vías relacionadas entre sí: la vía clásica, la vía de la lectina y la vía

alternativa. Estas tres vías convergen en la formación de la C3 convertasa, dando lugar al depósito de fragmentos C3b (opsonización) en la superficie bacteriana (90).

En estudios realizados en ratones deficientes en C3 y C5 a los que se administró AAF IgG frente a IgG control y se les sometió a un estímulo trombótico (punción de vena femoral), se observó la formación de trombos de mayor tamaño en el primer grupo. Asimismo, se observó un incremento en la adhesión de los leucocitos al endotelio mayor en el grupo de AAF IgG frente al control (90, 91). Otras observaciones han puesto de manifiesto la activación del complemento por AAF con la formación de C5a que a su vez estimula la expresión de FT en los neutrófilos (92), así como el efecto protrombótico mediado por AAF con especificidad por la β 2GPI dependiente de la activación del complemento (78, 90).

En pacientes con SAF, los estudios realizados muestran niveles menores de C3 y C4 y más elevados de anafilotoxinas C3a y C4a, comparados con pacientes con otro tipo de patología autoinmune o voluntarios sanos. Del mismo modo, se han observado niveles mayores de *complejo de ataque de membrana* en pacientes con SAF (90).

Es probable que la activación del complemento y la subsecuente generación de potentes mediadores vasoactivos tengan lugar como un paso fundamental entre la activación de plaquetas y CEs por parte de los AAF y la trombosis. En un reciente estudio retrospectivo se ha observado la presencia frecuente de hipocomplementemia en los pacientes con SAF, y este hecho podría deberse más a la activación del sistema del complemento que a un déficit subyacente del complemento. No obstante, no se ha encontrado correlación entre niveles descendidos de complemento y manifestaciones obstétricas o trombóticas en estos pacientes (78, 93).

2.2.1.3. Papel del Factor Tisular.

El factor tisular (FT) es una glicoproteína transmembrana de 263 aminoácidos y 45 kDa, miembro de la superfamilia de los receptores de citoquinas, con tres dominios principales: 1) un dominio extracelular que se une al factor VII (FVII)/factor VII activado (FVIIa), 2) un dominio transmembrana que sirve de anclaje de membrana; y 3) un dominio carboxi-terminal citoplasmático. El complejo FT/FVIIa activa a los factores IX y X y conduce a la generación de trombina y generación de fibrina. Aunque

el FVIIa es una serín proteasa débil, a través de su unión al FT, su actividad catalítica se incrementa hasta 2×10^7 veces (94,95).

El FT se expresa de manera constitutiva en las células de la adventicia vascular, especialmente en órganos vitales como pulmones, cerebro, corazón y placenta. En contraste con los altos niveles de FT en las células perivasculares, las células vasculares y las células sanguíneas no expresan FT en condiciones normales. Sin embargo, en determinadas circunstancias como sepsis, cáncer, diabetes mellitus o patología cardiovascular puede tener lugar la expresión intravascular de FT (94, 95).

La mayor parte del FT circulante se encuentra en forma de micropartículas (MP) derivadas de distintos elementos celulares (monocitos, CEs y plaquetas). Estos elementos de muy pequeño tamaño son fragmentos procedentes de membranas celulares derivados de células activadas/apoptóticas que contienen proteínas de membrana que revelan su origen celular (94). Los monocitos expresan FT en respuesta a un número de estímulos incluyendo lipopolisacáridos y citoquinas proinflamatorias, y el incremento de su expresión se asocia con trombosis en situaciones como arterioesclerosis, homocisteinemia y cáncer (94-96).

La función del FT está regulada a distintos niveles incluyendo la transcripción del gen, traducción del ARNm y activación de la proteína en la superficie celular. La transcripción es el mecanismo más importante de regulación de la actividad del FT, y no la liberación de las moléculas de FT preformado como cabría pensar. La cantidad de FT expresado en la superficie celular, de cualquier manera, no se correlaciona necesariamente con la actividad procoagulante del FT (95).

Una vez que tiene lugar el daño vascular, el FT se expone a la circulación desencadenándose una secuencia de reacciones que culmina con la generación de trombina y la formación de fibrinógeno que estabiliza el trombo plaquetario. Tres fases constituyen el proceso de formación del coágulo: a) *iniciación*, donde el FT expuesto a la circulación genera pequeñas trazas de trombina, b) *amplificación*, donde la trombina generada vía FT activa a las plaquetas y otros factores de coagulación y c) *propagación*, en donde la generación de trombina conlleva a la formación de monómeros de fibrina que estabilizan el trombo plaquetario y conducen a la formación del coágulo (96).

El inhibidor natural del FT es el inhibidor de la vía del factor tisular (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*) (TFPI), una proteína de 42 kDa producida por las CEs de la microvascularización. La inhibición de los complejos FVIIa/FT en las superficies fosfolípídicas se lleva a cabo a través de su unión al FXa, regulando la generación de trombina y la formación de fibrina (96).

Además de su papel en la coagulación sanguínea, el complejo FVIIa/FT participa en una serie de procesos biológicos activando mecanismos de señalización celular que incluyen: migración celular, angiogénesis, metástasis tumoral, arterioesclerosis e inflamación (95).

Distintos estudios llevados a cabo fundamentalmente en los últimos quince años, sugieren un papel en el incremento de la expresión de FT mediada por anticuerpos en monocitos y CEs en la patogenia del SAF. Aunque el mecanismo que conduce a este estado de hipercoagulabilidad no se conoce con exactitud, parece que los AAF inducen la expresión de FT en las vasculatura y células sanguíneas dando lugar a un incremento del riesgo de trombosis. Diversos autores han referido un aumento de la expresión de FT en monocitos en pacientes con SAF incrementando así la actividad procoagulante de los monocitos (97-99). Otros estudios *in vitro* han demostrado que los AAF son capaces de inducir la expresión de FT, citoquinas proinflamatorias y moléculas de adhesión en las CEs (100).

Una hipótesis generalmente aceptada para explicar la expresión de FT inducida por AAF implica la interacción de estos anticuerpos con receptores en la superficie celular dado lugar al incremento de la expresión de FT y la liberación de MP ricas en FT. Como ya se ha mencionado previamente, algunos de los posibles candidatos como receptores de superficie celular incluyen: An2 en CEs y monocitos, la familia de las LRP plaquetar, TLR4 en CEs y monocitos y el receptor C5a en neutrófilos (94). Del mismo modo distintas vías de señalización celular, como MAPK 38 y la vía del factor nuclear κ B (NF- κ B) están implicadas en la expresión de FT inducida por AAF en el SAF (101).

Estudios recientes demuestran que la activación del complemento mediada por AAF conduce a activación de vías de señalización a través de receptores C5a en la superficie de los neutrófilos y a la consiguiente expresión de FT en estas células. Además, alguno de estos estudios como el de Redecha et al. sugiere que los efectos

proinflamatorios del FT procedente de los neutrófilos son los causantes del daño a nivel de trofoblasto (92, 102).

Desde el punto de vista de la prevención y tratamiento de la trombosis en el SAF, la inhibición de la expresión de FT, aparece como una atractiva diana terapéutica. En este contexto, las estatinas han mostrado un descenso en la expresión de FT y en la generación de trombina en las CEs en estudios in vitro y en modelos in vivo (94-95).

En resumen, la presencia de AAF que inducen la expresión de FT en las CEs, el mayor número de MP ricas en FT en pacientes con SAF comparados con controles sanos, la detección de anticuerpos anti-TFPI en estos pacientes, y la actividad anti-TFPI asociada a la presencia de $\alpha\beta 2$ GPI que se correlaciona con un incremento de la generación de trombina mediada por FT, junto con la evidencia acumulada en los últimos quince años sugiere que las alteraciones a nivel de la vía del FT juegan un importante papel en la fisiopatología del SAF (96).

2.2.1.4. Resistencia a los anticoagulantes naturales.

El equilibrio entre los mecanismos procoagulantes y anticoagulantes garantizan la estabilidad de la hemostasia. En condiciones fisiológicas los mecanismos anticoagulantes prevalecen sobre los mecanismos procoagulantes, previniendo así el desarrollo de un estado protrombótico.

El sistema de la coagulación consiste en una serie de reacciones enzimáticas que culminan con la formación de grandes cantidades de trombina, y esta enzima además de tener propiedades protrombóticas activando Factor V (FV), FVIII, y plaquetas entre otros, es capaz de activar a la proteína C (PC) (103).

La PC es una proteína plasmática vitamina K dependiente que circula en plasma a una concentración de 70 nM. La proteína C activada (APC) realiza su función anticoagulante mediante la inactivación proteolítica de los cofactores de la coagulación FV y FVIII activados. La trombomodulina endotelial se une a la trombina inhibiendo su capacidad para generar fibrina, este complejo trombina-trombomodulina sobre la superficie endotelial es capaz de convertir el zimógeno PC en APC. El receptor endotelial de la proteína C (EPCR) potencia la formación de APC en la membrana de las CES a través de su unión a la PC y aproximándola al complejo trombina-trombomodulina. La actividad de la APC es potenciada por la proteína S (PtS), otra

proteína plasmática vitamina K dependiente, que disminuye la distancia existente entre el sitio activo de la APC y la membrana fosfolipídica. Los inhibidores de la APC son el inhibidor de la PC, la α 2-macroglobulina, y la α 1-antitripsina (102, 103).

La resistencia a la APC se asocia a un incremento del riesgo de ETEV, aunque su papel en la trombosis arterial está menos claro. Del mismo modo, la APC presenta también propiedades citoprotectoras independientes de su papel en la coagulación (104). La APC regula la expresión de genes y ejerce un papel antiapoptótico y antiinflamatorio a través de la interacción con el EPCR y receptor activado de proteasa-1 (PAR-1) (103).

En 1989 Marciniak describió por primera vez que los AAF podían inhibir el efecto anticoagulante de la APC aunque el mecanismo subyacente era por aquel entonces desconocido (105). Dado que la APC es una serin proteasa que comparte un dominio enzimático homólogo con la trombina, se diseñó un análisis para observar si los AAF reactivos con la trombina podían unirse también a la APC. El análisis de seis AAF monoclonales dirigidos contra la trombina reveló que todos ellos se unían a la APC, y el análisis funcional de estos AAF reactivos con la APC constató que uno de ellos bloqueaba la función anticoagulante de la APC (106). En resumen, la resistencia a la APC presente sólo en algunos pacientes con SAF se explicaría por la gran heterogeneidad de los anticuerpos detectados en estos pacientes (103).

En otros estudios se ha observado que α β 2GPI en presencia de β 2GPI son capaces de inhibir la actividad anticoagulante de la APC in vitro. Se cree que el complejo α β 2GPI/ β 2GPI puede competir con componentes del complejo APC/FVa/FVIIIa por zonas de unión a PL, o bien interrumpir la interacción de dicho complejo (107, 108). El complejo α β 2GPI/ β 2GPI inhibe in vitro otras vías anticoagulantes incluyendo: inhibición del FXa por el complejo proteína Z/proteasa inhibidora dependiente de proteína Z y la vía del inhibidor del FT (109). También se han descrito AAF con afinidad por la PS (110).

Del mismo modo, en pacientes con SAF en los que se ha observado un incremento del aclaramiento de los complejos protrombina-anticuerpo, existe un descenso en la activación de la PC dado que ésta necesita de la formación de trombina para llevar a cabo su función (103).

La antitrombina es otro anticoagulante natural que realiza su función a través de la inactivación del factor XIIa, XIa, Xa, IXa, FVIIa, y trombina, siendo estas acciones potenciadas por la heparina. In vitro los AAF han mostrado capacidad para inhibir la activación de antitrombina dependiente de heparina hasta en un 80%, esta inhibición podría potenciar la existencia de un estado protrombótico (93, 111).

La interrupción de otro mecanismo anticoagulante endógeno, como es la formación de una superficie anticoagulante rica en Anexina 5 (An5) sobre la membrana fosfolipídica, puede propiciar la aparición una situación protrombótica (112). An5 es un potente anticoagulante natural miembro de la familia de las anexinas, proteínas de unión a PL ubicuas en el reino animal y vegetal, con gran afinidad por PL aniónicos sobre los que forma trímeros. La trimerización de estos trímeros da lugar a la formación de un entramado bidimensional sobre la bicapa lipídica que interfiere con la disponibilidad de estos PL en reacciones enzimáticas de la coagulación (112, 113).

La An5 es expresada en una amplia variedad de tipos celulares, incluyendo trofoblastos placentarios y CEs. El descenso de la expresión de esta proteína en cultivos de CEs de vena umbilical humana induce y activa la coagulación plasmática. Asimismo, la reducción de la unión de An5 al endotelio se ha correlacionado con cambios ateroscleróticos en LES (112, 113).

Los AAF interfieren con la unión de An5 a PLs dando lugar al desarrollo de trombosis y a la aparición de pérdidas fetales. La reducción de An5 en las membranas celulares resulta del desplazamiento competitivo por los complejos inmunes $\alpha\beta 2\text{GPI}/\beta 2\text{GPI}$. Esta disrupción mediada por AAF se ha correlacionado con el reconocimiento de una secuencia de aminoácidos específica en el dominio I de la $\beta 2\text{GPI}$ (epítipo que se ha correlacionado en otros estudios con un incremento del riesgo de trombosis). Curiosamente este epítipo no se encuentra expuesto cuando la proteína se encuentra en solución y sólo es expuesto para su reconocimiento por los AAF tras la unión de la $\beta 2\text{GPI}$ a la bicapa lipídica (113).

En resumen, en individuos sanos tras el daño endotelial los PLs aniónicos son expuestos en la superficie de las CEs y plaquetas, la An5 se sitúa sobre la zonas dañadas evitando la activación de la coagulación. La $\beta 2\text{GPI}$ monomérica no tiene suficiente afinidad para competir con la An5 por la unión a PLs. Cuando el daño tisular tiene lugar en la superficie endotelial de un paciente con SAF con AAF contra el epítipo

G40-R43 del dominio I de de la β 2GPI, la β 2GPI se une inicialmente a los PLs aniónicos con baja afinidad, posteriormente sufre un cambio conformacional que permite la unión del anticuerpo al epítipo G40-R43 de dos moléculas β 2GPI. Esta forma dimerizada presenta un alta afinidad por los PLs aniónicos de la superficie celular dañada, siendo capaces de competir con la An5 por estos PLs disminuyendo la concentración de esta proteína en la superficie celular dañada dando lugar a una marcada activación de la coagulación y por lo tanto aumentado el riesgo de trombosis (112).

2.2.1.5. Bloqueo de la fibrinólisis:

El sistema fibrinolítico es activado cuando una proenzima, el plasminógeno, es convertida en plasmina la cual degrada la fibrina. La transformación del plasminógeno en plasmina es mediada por dos activadores inmunológicamente distintos: el activador tisular del plasminógeno (tPA) y el activador del plasminógeno tipo uroquinasa (uPA). La inhibición de este sistema puede tener lugar a nivel de los activadores del plasminógeno, por inhibidores serinproteasa específicos de estos activadores (PAI-1 y PAI-2) o a nivel de la plasmina por la α 2-antiplasmina (64, 108).

AAF policlonales de tipo IgG procedentes de pacientes han mostrado una disminución de la fibrinólisis en CEs *in vitro* (114). Este hallazgo se ha observado en otras series de pacientes, e incluso en un estudio piloto de 25 pacientes con SAF, se ha observado la presencia de anticuerpos antiplasmina IgG en el 28% de estos pacientes (64, 115). El papel de los complejos $\alpha\beta$ 2GPI/ β 2GPI ha sido puesto de manifiesto en distintos estudios en los que se ha observado una inhibición directa de la fibrinólisis o a través del incremento de la actividad PAI-1 (64).

Asimismo, estudios experimentales han demostrado que la An2 en la superficie celular estimula la activación del plasminógeno por el tPA y la presencia de anticuerpos antiAn2 IgG parece bloquear la fibrinólisis en la superficie de las CEs (64, 109).

2.2.1.6. Papel de otros AAF y trombosis en el SAF:

2.2.1.6.1. Anticuerpos Antiprotrombina y Antifosfatidilserina:

Estudios recientes han demostrado que algunos AAF se unen a ciertos epítipo(s) conformacionales de la β 2GPI que son compartidos por dominios homólogos

enzimáticos de diversas serin proteasas implicadas en la hemostasia y la fibrinólisis como son la trombina, la APC, algunos factores procoagulantes (como el factor IX activado), la plasmina y el tPA (116, 117). En 1997, un artículo sugería que la presencia de anticuerpos anti protrombina (aPT) en el SAF suponía un incremento de la unión de la protrombina (PT) a las CEs incrementándose la generación de trombina en la superficie de las mismas. Estos investigadores demostraron que la IgG purificada procedente del plasma de un paciente con AL positivo e hipoprotrombinemia incrementaba la generación de trombina en la superficie de CEs provenientes de vena umbilical humana (118).

Una vez que la trombina es generada *in vivo*, este mecanismo se encuentra estrechamente regulado por la antitrombina que se une a la trombina en presencia de glicosaminoglicanos heparina-like presentes en la superficie de las CEs y la inactiva de forma irreversible. Es probable que algunos aPT que se unen a la trombina en la zona de unión a la antitrombina interfiriendo con la inactivación de la trombina por parte de su inhibidor (116).

A diferencia de la β 2GPI, la PT requiere de iones calcio para su unión a los PL aniónicos. Los aPT se dirigen contra neoepítomos que se exponen cuando la PT se une a PL aniónicos. En cuanto a la unión a superficies ricas en PS en presencia de iones calcio, la PT humana sufre un cambio conformacional que resulta en la exposición de una superficie hidrofóbica crítica para la unión a PL (119).

Los mecanismos a través de los cuales los aPT producen actividad AL no se conocen con exactitud. Podría deberse a que los aPT prolongan *in vitro* los tiempos de coagulación al inhibir la conversión de protrombina en trombina, observándose una inhibición del complejo protrombinasa y tenasa en plasma purificado procedente de pacientes con AL positivo. Por lo tanto, en la vía procoagulante, los aPT pueden incrementar la afinidad de la PT por PL cargados negativamente, mecanismo similar al de los α 2GPI. Este modelo, basado en la un incremento de la afinidad de los complejos proteína-anticuerpo (β 2GPI o PT) por PL de carga negativa, explicaría por qué la actividad AL causada por ambos tipos de anticuerpos puede ser neutralizada por una sobrecarga de PL (119).

En 1995 se describió un ELISA para la detección de aPT utilizando PT como antígeno único en las plaCLs de ensayo. Una año más tarde fueron descritos los

anticuerpos contra el complejo fosfatidilserina /protrombina (aPS/PT) en pacientes AL positivo, además se observó que empleando PT unida a PS como antígeno en el test de ELISA se obtenía una mayor sensibilidad en detectar la presencia de aPT que utilizando PT como antígeno único (120, 121).

No obstante, y a pesar de los distintos estudios realizados, el significado clínico de este tipo de autoanticuerpos en el contexto del SAF no está claro a día de hoy. Así, algunos autores refieren que la presencia de aPT es un factor de riesgo de trombosis tanto arterial como venosa, y en una serie de mujeres afectas de SAF primario o asociado a enfermedad autoinmune, se observó una asociación significativa entre aPT IgG y pérdidas fetales (122, 123, 124). Por el contrario, Pengo et al no detectaron asociaciones significativas entre aPT y clínica sugestiva de SAF en una cohorte de pacientes AL positivos (125), aunque es posible que ésto pueda explicarse en parte debido a la baja sensibilidad de los aPT IgG e IgM con respecto a los aCL y a β 2GPI IgG e IgM limitando su valor diagnóstico en el SAF (126).

Más recientemente, en un estudio que incluía 257 pacientes valorados en la Unidad de Lupus del Hospital St Thomas se confirma que los aPT y los aPS/PT constituyen dos subpoblaciones de autoanticuerpos distintas, y que los aPS/PT son más frecuentes en pacientes con AL. Del mismo modo, en este estudio se observó una asociación entre aPT y aPS/PT y trombosis (especialmente venosa) más significativa en el grupo AL positivo, así como una asociación independiente entre AL y aPS/PT con trombosis y pérdidas fetales después de realizar un análisis multivariante (127).

2.2.1.6.2. Anticuerpos Antifosfatidiletanolamina:

La fosfatidiletanolamina (PE) es uno de los PL más importantes de las biomembranas localizándose fundamentalmente en la cara interna de las membranas celulares constituyendo un 20-50% del total de PL, mientras que el papel de la PS es cuantitativamente menor representando únicamente el 2-10% del total. La molécula de PE consiste en una combinación de glicerol esterificado con dos ácidos grasos y un ácido fosfórico. El grupo fosfato (cargado negativamente) se encuentra unido a la etanolamina, un alcohol con carga positiva (128, 129). Además de su papel estructural en las membranas biológicas, la PE juega un papel relevante en diversas funciones biológicas celulares. En concreto se ha observado que la PE de las membranas

celulares potencia la actividad de la APC e inhibe la actividad procoagulante del sistema factor Xa-PT.

La relación entre PE y trombosis se ha puesto de manifiesto en experimentos en los que se ha observado la neutralización de AL por la PE, así como el hecho de que vesículas fosfolipídicas con alto contenido en PE son capaces de inhibir la actividad AL del plasma AL positivos observándose además una correlación entre los anticuerpos anti PE (aPE) detectados por ELISA y AL (128). Los métodos de detección empleados son test de ELISA que utilizan yema de huevo y cerebro bovino como fuente de PE, aunque la yema de huevo parece obtener niveles más elevados de aPE que el cerebro bovino (130).

Staub *et al* publicaron en 1989 el primer caso de un paciente afecto de un trastorno trombotico grave y AL positivo, en el que el aPE IgM fue el único AAF detectable por ELISA (131). Desde entonces numerosos casos o series de casos, así como estudios de cohortes, han sido publicados poniendo de manifiesto la asociación entre la presencia de aPE y las manifestaciones clínicas características del SAF. Aunque a finales de los años 90 la inclusión de la determinación de los aPE IgG, IgM e IgA en el despistaje de pacientes con clínica sugestiva no demostró incrementar la potencia diagnóstica en el ámbito del SAF (132), en un estudio multicéntrico posterior que incluía 270 pacientes con patología trombotica y 236 controles los aPE fueron los AAF con la mayor odds ratio para trombosis (131, 133).

Del mismo modo, el papel de este tipo de AAF en el SAF "seronegativo" es un punto de gran interés, y recientemente, en un estudio realizado en pacientes con SAF "seronegativo" se ha detectado la presencia de aPE hasta en un 30% de pacientes (134).

Sin embargo a pesar de estos datos, la conveniencia de incluir los aPE como parte del perfil de AAF sigue en estudio, y el papel de estos anticuerpos en el diagnóstico del SAF "seronegativo" es una cuestión todavía no resuelta (129).

2.2.1.6.3. Otros autoanticuerpos y SAF:

Recientemente se ha demostrado que la vimentina es capaz de unirse a la cardiolipina in vitro, posiblemente como resultado de la interacción electrostática entre sus aminoácidos cargados positivamente y la carga negativa aportada por los

aminoácidos de la cardiolipina, y los complejos de anticuerpos antivimentina/cardiolipina fueron encontrados en una proporción importante de pacientes con SAF "seronegativo" y en prácticamente todos aquellos pacientes con diagnóstico de SAF (135).

La vimentina es una proteína que forma parte del citoesqueleto y la presencia de anticuerpos antivimentina puede activar plaquetas y leucocitos incrementándose así la expresión de P-selectina, fibrinógeno, FT y complejos plaqueta-leucocito. Sin embargo, el papel de los anticuerpos antivimentina es todavía objeto de debate (136).

Como ya se ha mencionado previamente, los anticuerpos antiAn2 y antiAn5 pueden inducir la expresión de FT en las CEs y compiten con la β 2GpI cuando tiene lugar el daño endotelial respectivamente (136).

Otros AAF han sido vinculados con el SAF, como por ejemplo aquellos dirigidos contra el fosfatidilglicerol y el fosfatidilinositol. No obstante, dada la ausencia de métodos estandarizados y los costes asociados, a día de hoy no existe justificación de su inclusión en los paneles de estudios rutinarios de AAF (136).

2.2.2. Mecanismos fisiopatológicos: Patología obstétrica.

La presencia de AAF representa la causa tratable adquirida más frecuente de pérdidas fetales recurrentes y de complicaciones obstétricas. Se han propuesto distintos mecanismos responsables de las manifestaciones obstétricas asociadas al SAF basándose en la heterogeneidad de las lesiones histológicas observadas (75, 78).

2.2.2.1. Trombosis placentaria:

Inicialmente, el principal mecanismo patogénico señalado como origen de la morbilidad obstétrica en pacientes con SAF, fue la disfunción del intercambio sanguíneo materno-fetal, como resultado de una tendencia protrombótica a nivel de la vasculatura útero-placentaria. Son numerosos los datos que apoyan esta hipótesis, y que provienen de la observación de trombosis e infartos placentarios en el examen histológico de especímenes procedentes de pacientes con SAF y pérdidas fetales del segundo y tercer trimestre (64).

Estudios in vitro demuestran que los AAF pueden inducir un estado procoagulante a nivel placentario incrementado la síntesis de tromboxano (137). Además, la An5 parece desempeñar un papel fundamental como anticoagulante durante la gestación actuando como un "escudo protector" frente a las superficies de membrana con carga aniónica potencialmente trombogénicas, evitando la activación de la coagulación a través de la inhibición de la unión del factor X activado y la PT (64, 78). Varios estudios han demostrado la asociación de los $\alpha\beta$ 2GPI y los anticuerpos antiAn5 con pérdidas fetales recurrentes en pacientes con SAF (113). Sin embargo, los hallazgos histopatológicos sugestivos de trombosis no se detectan en la mayor parte de las muestras de fetos y placentas procedentes de pacientes con SAF (75).

2.2.2.2. Mecanismos inflamatorios:

La regulación de la respuesta inmune materna tiene lugar durante la implantación embrionaria con el objeto de permitir la adecuada progresión de la gestación. En la gestación normal se establece un equilibrio dinámico entre mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios (75).

En modelos experimentales animales se ha observado que distintos mediadores proinflamatorios solubles como citoquinas proinflamatorias, quemoquinas y complemento, desempeñan un papel fundamental en las pérdidas fetales inducidas por AAF (78). Así, múltiples inyecciones peritoneales de IgG humana con actividad AAF en ratones naïve gestantes impedían la implantación embrionaria e inducían un daño placentario que daba lugar a resorción fetal y retraso del crecimiento (138, 139). En estos modelos la patología obstétrica desaparecía cuando se administraban anticuerpos frente al complemento o existía un déficit del mismo, con lo que se pensó que la activación del complemento constituía un mecanismo importante en la aparición y desarrollo de complicaciones obstétricas (93). Así, la anafilotoxina C5a juega un papel relevante induciendo la expresión de FT en los neutrófilos que infiltran el tejido placentario.

La hipótesis de que el complemento desempeña un papel importante en las pérdidas fetales inducidas por AAF se ve reforzada por la demostración de que el efecto protector ejercido por la heparina en modelos murinos se debe al efecto anticomplemento más que al efecto anticoagulante (140).

Desde el punto de vista clínico, la contribución de los fenómenos inflamatorios en el contexto de las pérdidas fetales recurrentes asociadas a AAF justificaría el efecto beneficioso de los corticoesteroides como tratamiento profiláctico de dichas complicaciones. No obstante, a día de hoy no existen datos inmunohistológicos concluyentes acerca de la activación del complemento en restos placentarios de mujeres con SAF. Además, no parecen existir datos acerca de la participación de mecanismos inflamatorios en modelos murinos de resorción fetal y retraso del crecimiento inducido por pequeñas cantidades de IgG humana previo a la implantación, como indica la escasa evidencia histológica de inflamación a nivel placentario en estos casos (64, 75).

2.2.2.3. Disfunción celular:

Los AAF, en particular los $\alpha\beta$ 2GPI, ejercen también un efecto directo sobre el trofoblasto dando lugar a un incremento de la apoptosis y de proliferación anómala, disminución de la liberación de gonadotropina coriónica humana, de la invasividad y de la expresión de moléculas de adhesión. La β 2GPI se expresa de forma fisiológica en la membrana del trofoblasto; durante la placentación existe una elevada remodelación tisular por lo que el trofoblasto expresa PL aniónicos en la cara externa de la membrana celular, permitiendo así la unión a la β 2GPI (64, 78).

La placentación es un proceso dinámico y complejo caracterizado por: la expresión y regulación de moléculas de adhesión en la superficie celular, activación de una matriz de metaloproteinasas y angiogénesis. Se ha demostrado que la expresión de determinadas integrinas y cadherinas a nivel de trofoblasto puede verse afectada por la acción de los AAF afectando a la invasividad decidual (64, 141).

Asimismo, se ha observado que los AAF, en particular los $\alpha\beta$ 2GPI, reaccionan también con las células del estromales a nivel decidual, afectando por lo tanto también a la cara maternal de la placenta. Los $\alpha\beta$ 2GPI policlonales y monoclonales pueden unirse a las monocapas de células estromales e inducir un fenotipo proinflamatorio. En modelos murinos *in vitro* e *in vivo* se ha observado un efecto de inhibición de la angiogénesis endometrial por parte de los AAF (64).

A la vista de estos hallazgos, los $\alpha\beta$ 2GPI representan los principales autoanticuerpos patogénicos en el contexto del SAF obstétrico. Se ha planteado la

hipótesis de que la mayor parte de estos autoanticuerpos son absorbidos a nivel placentario (donde la β 2GPI es expresada) no siendo transferidos a nivel fetal. Este mecanismo explicaría la baja frecuencia de eventos trombóticos en neonatos de madres con AAF positivos (75, 142).

2.2.3. Hipótesis del "second hit":

Se ha sugerido que la hipótesis del segundo evento o "second hit" explicaría por qué los fenómenos trombóticos ocurren únicamente en determinadas situaciones a pesar de la positividad persistente para AAF. Según esta teoría, la presencia de anticuerpos (primer evento o "first hit") induce un estado protrombótico, sin embargo la activación de la coagulación tiene lugar sólo en presencia de otras condiciones trombofílicas ("second hit") (75). Así, por ejemplo en estudios en ratas, pequeñas cantidades de lipopolisacáridos son necesarios para producir un efecto trombogénico en por parte de los $\alpha\beta$ 2GPI IgG (143).

En consonancia con esta observación, se ha sugerido que los procesos infecciosos pueden constituir este "second hit", dado que con frecuencia preceden al desarrollo completo del SAF y pueden desencadenar la aparición del SAF catastrófico. Además, las infecciones o los fenómenos inflamatorios pueden incrementar la expresión de los antígenos diana de determinados aPL que se encuentran de forma críptica en condiciones de reposo (75).

Sin embargo, la hipótesis del "second hit" no parece correlacionarse con las manifestaciones del SAF obstétrico, a excepción de un incremento del riesgo de trombosis venosa durante la gestación. Se especula que la expresión de β 2GPI a nivel placentario, junto con los cambios hormonales y vasculares que tienen lugar en la gestación, son suficientes para favorecer la actividad patogénica de los autoanticuerpos sin ser precisa la existencia de factores adicionales (64, 75).

2.3. Criterios de clasificación del SAF:

2.3.1. Criterios preliminares:

El análisis prospectivo de una serie de 500 pacientes con diagnóstico de LES llevado a cabo por Donato Alarcón-Segovia *et al* en 1989, permitió determinar aquellas manifestaciones clínicas asociadas a la presencia de AAF. Del mismo modo, se observó

que en aquellos casos que presentaban dos o más de estas manifestaciones asociaban con más frecuencia títulos elevados de AAF (144), y que existía un grupo de estos pacientes que no presentaban hallazgos clínicos y/o serológicos sugestivos de LES y que fueron denominados como SAFP (28).

Como refiere Nigel Harris en su editorial de 1990, la presencia de más de un episodio de TVP sin causa atribuible, uno o más episodios de IAM o ACV u otro evento arterial (en ausencia de factores de riesgo), una o más pérdidas fetales durante el segundo o tercer trimestre o la combinación de cualquiera de las anteriores junto con un título positivo elevado de aCL IgG y/o positividad confirmada para AL (145).

Estas asociaciones junto con el empleo de los calificativos "posible" y "probable" en el contexto del SAF, suponen los primeros intentos de uniformizar y consensuar los criterios que permitían clasificar a los pacientes con sospecha diagnóstica de SAF.

Fue en 1992 cuando Alarcón-Segovia y su grupo publicaron los criterios preliminares de clasificación del SAF en el contexto de pacientes con LES. Estos criterios fueron desarrollados a partir de la estratificación de 617 pacientes con LES en base a hallazgos clínicos y serológicos. Los criterios clínicos fueron definidos como: (1) la presencia de dos o más de las manifestaciones clínicas relacionadas con AAF (Tabla 2); (2) presencia de sólo una manifestación clínica relacionada con AAF; y (3) ausencia de cualquier manifestación clínica relacionada con AAF. Los criterios serológicos fueron establecidos en función del título de AAF: (1) al menos un muestra positiva en un título superior a la media \pm 5 DS de 100 controles sanos (título alto); (2) al menos una muestra positiva en un nivel entre 2 y \leq 5 DS por encima de la media de los controles sanos (título bajo); y (3) ninguna muestra positiva en un título superior a 2 DS respecto a la media de los controles sanos (AAF negativos). A través de la combinación de criterios clínicos y serológicos los pacientes podían ser clasificados en SAF definitivo, probable, dudoso y negativo (Tabla 3) (146).

Como se concluía en este trabajo, los criterios preliminares para el SAF secundario a LES podían ser utilizados en el contexto del SAFP una vez descartados otras condiciones asociadas (146).

Años más tarde, en Sapporo (Japón) y en el emplazamiento del 8º Symposium Internacional sobre AAF, se formularon los criterios preliminares de clasificación para el SAFP en forma de consenso internacional con el objeto de facilitar el desarrollo de

estudios prospectivos multicéntricos relacionados tanto con aspectos terapéuticos como fisiopatológicos. El diagnóstico de SAF "definitivo" era considerado cuando al menos 1 criterio clínico y 1 de laboratorio estaban presentes. El taller constituido por un grupo internacional de expertos consideró si otros hallazgos clínicos sugestivos de SAF como la trombocitopenia, la anemia hemolítica, el AIT, la mielopatía transversa, la lívido reticularis y la valvulopatía entre otras, debían ser considerados como criterios clínicos. Sin embargo, se acordó que no existía una asociación significativa con el SAF basándose en ensayos clínicos y experimentales. Del mismo modo, se acordó que otros hallazgos de laboratorio del SAF como los $\alpha 2$ GPI, los títulos bajos positivos de aCL IgG e IgM, el isotipo IgA de los aCL y anticuerpos contra otros PL o proteínas de unión a PL, requerían más estudios y/o estandarización antes de ser incluidos como criterios de SAF (38).

2.3.2. Criterios de Sydney:

En 2004 en Sydney, y coincidiendo con el 11º Congreso Internacional sobre AAF, los criterios preliminares de clasificación del SAF fueron revisados y posteriormente publicados en 2006 (Tabla 4). Aunque los estudios desarrollados para validar los criterios de Sapporo eran escasos, se evaluó la evidencia clínica y de laboratorio existente hasta el momento proponiéndose una serie de rectificaciones de los criterios de Sapporo, así como algunas definiciones acerca de hallazgos clínicos en el contexto del SAF que no habían sido incluidas previamente (39).

En este sentido, y con objeto de incrementar la especificidad de los criterios previos de Sapporo en el ámbito de la patología trombótica, se recomendaba investigar los posibles factores de riesgo de trombosis congénitos y/o adquiridos. Con respecto a la morbilidad obstétrica y en concreto a la presencia de pre-eclampsia/insuficiencia placentaria, se incluyó el requisito de finalización de la gestación antes de la semana 34 de gestación. Del mismo modo y a la luz de los datos obtenidos a partir de la experiencia clínica y publicaciones al respecto, las pérdidas fetales por encima de la semana 10 de gestación constituyen el criterio más específico, mientras que la pérdidas fetales precoces recurrentes suponen el criterio más sensible (39).

Con respecto a los criterios de laboratorio, los isotipos IgG e IgM de los $\alpha 2$ GPI fueron incluidos y se estableció el umbral de positividad basándose en la evidencia disponible (>40 GPL ó MPL, ó $>$ percentil 99). Además, los criterios revisados

introducen un nuevo concepto, el de la subclasificación de los pacientes en cuatro diferentes categorías, en función de la positividad a los distintos test de laboratorio (Tabla 5).

Otro de los aspectos revisados fue la persistencia de la positividad de los test de laboratorio, los criterios de Sapporo sugerían un intervalo mínimo de 6 semanas entre ambas determinaciones, sin embargo es conocida la presencia transitoria de AAF como epifenómeno de otros procesos conllevando una estratificación errónea del riesgo en estos pacientes. Por este motivo, el comité de expertos propuso aumentar el intervalo entre determinaciones a 12 semanas sin afectar a la sensibilidad (147).

El panel de expertos abordó dentro de los puntos de discusión los hallazgos clínicos y de laboratorio no incluidos dentro de los criterios revisados de SAF incluyendo: valvulopatía, livedo reticularis (LR), trombocitopenia, nefropatía, manifestaciones neurológicas, aCL IgA, a β 2GPI IgA, anticuerpos antiPS, aPE, aPT y anticuerpos antiPS/PT. Algunos de estos hallazgos son frecuentes pero no específicos en el contexto del SAF, por lo que su inclusión dentro de los criterios podía disminuir dicha especificidad. No obstante, se recomienda el empleo de la terminología y definiciones elaboradas de estos "hallazgos no criterio de SAF" con el objeto de clarificar aspectos como la especificidad, asociación de AAF con manifestaciones clínicas, impacto del tratamiento, etc... entre los pacientes con diagnóstico de SAF definitivo y este grupo de pacientes (39).

Por último, el comité recomendaba emplear el término SAF Asociado (a LES o a otra patología relacionada) en lugar de "secundario", dado que no parecían existir diferencias clínicas entre relacionadas con AAF entre SAF primario y secundario (39, 148).

En definitiva, esta versión revisada de los criterios diagnósticos de SAF fue concebida como una herramienta para la estratificación del riesgo, incrementando la especificidad y evitando así el "sobre-diagnóstico" de SAF en la práctica clínica diaria (149).

2.4. Nomenclatura del SAF:

El SAF en su definición inicial se describía como una entidad que ocurría predominantemente en pacientes con LES (24), acorde a los criterios de clasificación

del LES del *American College of Rheumatology* (56). Los primeros editoriales proponiendo la existencia de un SAFP independiente de la existencia de LES, y que según los datos obtenidos de la cohorte de pacientes del *Euro-Phospholipid project* es incluso más frecuente (53%) que el SAF asociado a LES, aparecen a finales de los años 80 y se siguieron de la publicación de distintas series de pacientes afectos de este "nuevo síndrome" (150). Estos pacientes presentaban los mismos hallazgos clínicos que otros pacientes con SAF, fundamentalmente trombosis y pérdidas fetales, y en ocasiones se acompañaban de trombocitopenia (26, 27), así como de otras manifestaciones clínicas presentes también en el LES (lívedo reticularis, afectación renal, clínica neurológica y anemia hemolítica entre otras) haciendo que la distinción entre SAFP y LES no siempre quede claro (151, 152). La estrecha relación entre SAFP y LES queda patente también en el ámbito biológico, ya que los pacientes con SAFP presentan con cierta frecuencia ANA y anti-ADNn, marcadores típicos de LES (152).

Con el objeto de facilitar la distinción entre SAFP y LES, en 1993 Piette *et al* propusieron una serie de criterios de exclusión para la clasificación del SAFP (Tabla 6) (153). Sin embargo la diferenciación entre ambas entidades en la práctica clínica diaria sigue siendo compleja, resultando difícil establecer si el SAF es la primera manifestación del LES, existiendo un riesgo de evolución a un cuadro clínico completo incluso años después del diagnóstico (154).

Paralelamente, existe un gran interés en conocer si la presencia o ausencia de LES puede modificar la expresión clínica o serológica del SAF. Estudios realizados al respecto no han demostrado diferencias entre SAFP y SAF asociado a LES, presentando perfiles clínicos y analíticos similares con excepción de la presencia de anemia hemolítica, valvulopatía, neutropenia y niveles bajos de C4, más frecuentes en pacientes con SAF asociado a LES. Hallazgos similares se observan en la cohorte de 1000 pacientes con SAF del *Euro-Phospholipid project*, donde ambos grupos de pacientes presentan características clínico-analíticas similares a excepción de la trombocitopenia, leucopenia, LR y episodios de artritis, más frecuentes en pacientes con SAF asociado a LES (148, 150). Precisamente la existencia de alguna de estas manifestaciones, fundamentalmente las hematológicas según algunos estudios, podría definir un subgrupo de pacientes con un riesgo significativamente más elevado de desarrollar LES evolutivamente. La incidencia de desarrollo de LES en pacientes con SAFP se ha estimado en un 4%-10% según algunas series de pacientes (155).

La asociación del SAF en su expresión clínica trombótica fundamentalmente, con diferentes situaciones clínicas como conectivopatías distintas de LES, tales como artritis reumatoide, esclerodermia, síndrome de Sjögren, y vasculitis (poliarteritis nodosa, arteritis de Takayasu y enfermedad de Behçet) ha sido ampliamente descrita en la literatura. Otras asociaciones han sido descritas en el contexto de: neoplasias, incluyendo tumores sólidos y de estirpe hematológica; procesos infecciosos; y toma de fármacos (procainamida, etosuximida, tiazidas, fenotiazinas y anticonceptivos orales) en donde se ha observado un incremento en la producción de AAF asociado o no a clínica trombótica (151).

En 1992 Asherson recopiló una serie de pacientes con características clínicas similares consistentes principalmente en la presencia de coagulopatía/vasculopatía de consecuencias clínicas con frecuencia fatales y presencia de AAF. Esta condición clínica fue definida como síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFC) o síndrome de Asherson (30, 151).

Por último, otro subgrupo de pacientes que debe tenerse en cuenta es el formado por aquellos que presentan las manifestaciones clínicas características del SAF con resultado negativo para los aCL y/o a β 2GPI y sus serotipos correspondientes (IgG, IgM e IgA), negatividad de AL o ambas en el momento del evento vascular. El término *SAF seronegativo* fue introducido por McCarty al describir una serie de 53 pacientes que presentaban las características clínico-biológicas mencionadas anteriormente (151).

2.5. Formas especiales de SAF:

2.5.1. SAF Obstétrico:

La relación entre pérdidas mala historia obstétrica y la presencia de AAF fue establecida hace más de 20 años, entre otras causas debido a la observación de la presencia de estos autoanticuerpos en pacientes con abortos del primer trimestre (38). Los AAF pueden ser detectados en un 1-5% de mujeres sanas, esta prevalencia se incrementa hasta el 15% en mujeres con pérdidas fetales recurrentes del primer trimestre y hasta un 20% en mujeres que presentan ACV antes de los 50 años (156). Según algunas series, aproximadamente un 25% de las pacientes con pérdidas fetales

recurrentes, en ausencia de otra causa conocida, presentaban positividad para AAF (157).

La pre-eclampsia y otros trastornos hipertensivos afectan a un 2-8% de todas las gestaciones incrementando la tasa de mortalidad materna. Alrededor de un tercio de pacientes con SAF que no reciben tratamiento pueden desarrollar pre-eclampsia durante la gestación, y más del 10% de estas mujeres alumbrarán recién nacidos de bajo peso (156).

En mujeres con AAF, el riesgo de pérdidas fetales es mayor en el periodo posterior a la semana 10 de gestación, en contraste con lo que sucede en la población general en la que son más frecuentes durante las primeras 9 semanas de gestación. Las anomalías cromosómicas embrionarias suponen más de la mitad de pérdidas de menos de 6 semanas de gestación, mientras que las anomalías genéticas son menos frecuentes en mujeres con al menos tres pérdidas fetales consecutivas. A partir de estas observaciones se establecieron los criterios de Sapporo, posteriormente revisados en Sydney, para definir el SAF obstétrico (SAFO) (Tabla 4) (39, 156, 157).

Según los datos obtenidos del Registro Europeo que incluye pacientes con SAFO y SAFO incompleto (mujeres con morbilidad obstétrica no incluida en los criterios de Sydney: pre-eclampsia tardía, abruptio placentae, nacimientos prematuros tardíos, 2 o más fallos de fecundación in vitro (FIV) no explicados), con los distintos esquemas de tratamiento aplicados se ha conseguido una tasa de recién nacidos vivos de 79,4% en pacientes con SAFO y del 93,7% en pacientes con SAFO incompleto (158).

La instauración precoz de pre-eclampsia grave complicada con hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia (síndrome HELLP) es una asociación frecuente, probablemente debido a que ambas comparten mecanismos patogénicos comunes. La incidencia de síndrome HELLP en población general obstétrica se estima en un 0,01 a 0,2%, llegando a ser de una 10-12% en gestaciones complicadas con pre-eclampsia/eclampsia, aunque la incidencia de síndrome HELLP en el contexto del SAFO resulta difícil de estimar (159).

Un aspecto controvertido es el posible papel de los AAF en el caso de la infertilidad ya que estos autoanticuerpos pueden afectar al crecimiento placentario y a la implantación embrionaria, podrían al menos desde un punto de vista teórico, causar infertilidad, así como los fallos de la implantación tras FIV/transferencia embrionaria.

Sin embargo, los estudios realizados han mostrado informaciones contradictorias al respecto (39).

Además de la morbilidad obstétrica, que incluye complicaciones maternas y fetales, las pacientes con SAF presentan un riesgo de desarrollar pérdidas fetales y trombosis que pueden coexistir en un 2,5-5% de los casos (156).

Desde el punto de vista del diagnóstico de laboratorio del SAFO en un metaanálisis que incluía 25 estudios diseñados para valorar la asociación entre AAF y pérdidas fetales recurrentes, el AL mostró la asociación más potente con pérdidas fetales recurrentes antes de la semana 24 de gestación (71). Estos datos han sido reproducidos en estudios posteriores observándose además, que aquellas mujeres positivas para los tres test de laboratorio (AL, aCL y a β 2GPI) presentan una incidencia superior de pérdidas fetales, comparadas con aquellas mujeres que presentan uno o dos test positivos para AAF (160).

El tratamiento de esta entidad está encaminado a tres aspectos fundamentales: prevenir la trombosis placentaria (heparina y aspirina), mejorar el flujo placentario disminuyendo la ratio entre tromboxano y prostaciclina (aspirina), y en ocasiones suprimir el sistema inmune (prednisona e inmunoglobulinas intravenosas) (157).

2.5.2. SAF Catastrófico:

Tal y como se ha mencionado previamente el SAFC se reconoce como una variante del SAF caracterizada por la presencia de múltiples oclusiones vasculares en un corto periodo de tiempo, fundamentalmente de pequeño vaso, y presencia de AAF. En el año 2003 fueron publicados los criterios preliminares de clasificación del SAFC (Tabla 7) que han permitido desarrollar un algoritmo diagnóstico más consistente a lo largo de la última década (161, 162). Afortunadamente, es una forma de presentación poco frecuente que representa únicamente el 1% de los casos de SAF (163).

Clínicamente el SAFC se caracteriza por la afectación trombótica difusa de la microcirculación con especial predilección por el pulmón, cerebro, corazón, riñón, piel y tracto gastrointestinal. Dicha afectación tiene lugar de forma simultánea o en un corto periodo de tiempo y en localizaciones múltiples. Otra característica especial de esta entidad es la presencia en un 60% de los pacientes de un factor desencadenante, el más comúnmente implicado la etiología infecciosa. Se ha descrito la asociación con

infecciones virales de vías respiratorias altas, infecciones urinarias, malaria, dengue, fiebre tifoidea y sepsis (163). Las manifestaciones clínicas del SAFC dependen de dos factores principales: a) los órganos afectados por el fenómeno trombótico y su extensión, y b) manifestaciones del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, que se cree es debido a la liberación excesiva de citoquinas por parte de los tejidos necróticos afectados (164).

La presencia de microangiopatía trombótica es un sello característico del SAFC. El diagnóstico diferencial incluye entidades que comparten una característica común, la microangiopatía trombótica, como son la púrpura trombótica trombocitopénica, el síndrome hemolítico urémico, la coagulación intravascular diseminada, y el síndrome HELLP. En la mayoría de estas enfermedades, los mecanismos fisiopatológicos implican la presencia de un anticuerpo que reconoce una proteína normal del plasma (163).

De los 280 pacientes incluidos en el *CAPS registry*, un 72% eran mujeres con una media de edad de 37 años, un 46% presentaban antecedente de SAF y un 40% de LES. En un 53% de los casos existía el antecedente de factor desencadenante (infección en un 22% y procedimientos quirúrgicos en un 10%). Desde el punto de vista analítico, la trombocitopenia fue observada en un 46% de los casos y en un tercio de los casos se detectaron parámetros de hemólisis. En estos pacientes los aCL IgG son frecuentemente positivos a diferencia de los de tipo IgM (164).

La presencia de edad superior a 36 años, LES, afectación pulmonar y renal y título de ANA positivos se han asociado a mayor mortalidad en pacientes con SAF. La afectación cerebral se ha descrito como la primera causa de muerte, incluyendo ACV, hemorragia cerebral y encefalopatía, seguida de afectación cardiológica, patología infecciosa y afectación pulmonar (163, 164).

Erkan et al analizaron la evolución a largo plazo de 73 pacientes que había sobrevivido a un SAF. Un 66% de los pacientes no desarrollaron eventos relacionados con SAF en el seguimiento posterior, 19% desarrollaron manifestaciones relacionadas con SAF pero siguen vivos, y un 16% fallecieron. En ninguno de los pacientes se observó recurrencia del SAF, de hecho esta circunstancia ha sido descrita en un escaso número de pacientes (165).

Sin embargo, la razón por la cual un pequeño porcentaje de pacientes con AAF desarrollan un fallo multiorgánico que conduce a la aparición de un SAF sigue siendo

desconocida. Por lo tanto, un elevado índice de sospecha, el diagnóstico precoz, y un tratamiento agresivo son cruciales para la supervivencia de estos pacientes (162).

2.5.3. SAF Seronegativo:

En la práctica clínica no es infrecuente encontrar pacientes con manifestaciones clínicas sugestivas de SAF y que son persistentemente negativos para las pruebas de laboratorio diagnósticas de SAF (AL, aCL y a β 2GPI). Para estos casos se ha acuñado el término SAF seronegativo (SAF-SN) (166). Se han descrito otros anticuerpos en pacientes con SAF dirigidos contra diferentes PLs o cofactores de proteínas tales como PT, PE, AnV o el complejo vimentina/CL, sin embargo, éstos no forman parte de las pruebas de cribado debido a la ausencia de técnicas de laboratorio estandarizadas para cuantificar estos anticuerpos (167).

Desde su descripción, las referencias al SAF-SN se basan en la publicación de casos aislados. Sin embargo, una reciente publicación recoge la experiencia en 67 pacientes con criterios clínicos de SAF y negatividad persistente de los AAF, incluyendo además la presencia de 87 pacientes con diagnóstico de SAF basado en los criterios de Sydney (168). La prevalencia de de las manifestaciones trombóticas y obstétricas fue similar en ambos grupos, incluyendo la recurrencia de eventos trombóticos en pacientes en los que se suspendió el tratamiento anticoagulante. Se observó una menor tasa de embarazos con éxito (recién nacidos vivos/número de embarazos) en el grupo de SAF-SN, lo que pudo estar relacionado con que al tratarse ésta de una entidad poco conocida, estas pacientes no habrían recibido el mismo tratamiento durante el embarazo en relación a las pacientes con SAF seropositivo. Un análisis posterior de los pacientes de este grupo ha mostrado una sensibilidad diagnóstica en el grupo de SAF-SN del 23,5% cuando se determinaron a β 2GpI IgA e IgG e IgM aPE y aPS/aPT (167, 168).

No obstante deben de tenerse en cuenta distintas situaciones en las que puede existir una seronegatividad transitoria para AAF. Así por ejemplo, la determinación de AAF realizada durante o inmediatamente después del evento trombótico puede resultar negativa debido a un "consumo" de estos AAF, así como la toma de determinados fármacos (corticoides o inmunosupresores) (151). O en el caso de muestras de plasma con restos de plaquetas que pueden dar lugar a resultados de AL falsamente negativos (169).

Por tanto, y a pesar de tratarse de un aspecto controvertido, en caso de pacientes con alta sospecha clínica de SAF en los que las pruebas diagnósticas de rutina y las determinaciones de anticuerpos contra otros autoantígenos son negativas, el diagnóstico de SAF-SN debe ser considerado y los pacientes tratados como corresponde en dicho contexto (169).

2.6. Manifestaciones clínicas no-criterio de SAF.

La presencia de valvulopatía, *lívedo reticularis*, trombocitopenia, nefropatía y manifestaciones neurológicas es frecuente en el contexto de pacientes con SAF pudiendo aparecer a lo largo del curso evolutivo de la enfermedad. Sin embargo, el comité de expertos encargado de revisar los criterios de clasificación del SAF consideró que adoptar estos hallazgos clínicos como criterios independientes podría disminuir la especificidad diagnóstica, a pesar de que su asociación es conocida. Este comité propone además una serie de definiciones y términos en relación a estas manifestaciones no-criterio de SAF (39, 170).

Por lo que respecta a la trombocitopenia, ésta se encuentra presente en aproximadamente el 20% de los pacientes con SAF, probablemente debido a la unión de los AAF a la membrana plaquetaria y provocando su destrucción. Los anticuerpos dirigidos contra glicoproteínas plaquetarias se asocian con trombocitopenia (pero no con trombosis) en pacientes con AAF, así como en pacientes con SAF, similar a lo que acontece en pacientes con Púrpura Trombocitopénica Idiopática. La cuantía de la trombocitopenia es con frecuencia moderada (>100.000 plaquetas por microlitro), y es más frecuente en pacientes con SAF asociado a LES que en pacientes con SAF (39, 170).

La nefropatía puede manifestarse en forma de: a) microangiopatía trombótica aguda (trombos de fibrina a nivel glomerular) y/o b) isquemia/infarto cortical crónico (arterioesclerosis, fibrosis intersticial, atrofia tubular, trombos organizados con/sin recanalización). Estas lesiones son similares en el SAF asociado a LES y en el SAF y se han asociado con trombosis vascular extra-renal y complicaciones obstétricas en pacientes con LES. Los pacientes con nefropatía asociada a AAF pueden presentar hipertensión, proteinuria, hematuria, y/o fallo renal progresivo (39, 170).

Independientemente de su asociación al LES, la presencia de valvulopatía es frecuente en el contexto del SAF, siendo la válvula mitral la más frecuentemente afectada y requiriendo recambio valvular hasta en un 5% de los pacientes. El mecanismo exacto por el cual se produce el daño valvular no es del todo conocido, aunque el depósito de inmunoglobulinas, complemento y AAF ha sido demostrado (171).

En cuanto al deterioro cognitivo, los pacientes refieren con frecuencia déficits de memoria, atención y concentración. Es probable que los mecanismos fisiopatológicos sean múltiples, incluyendo trombosis de pequeño vaso y daño cerebral directo por los AAF. Otras manifestaciones clínicas neurológicas son por ejemplo, la migraña, que en estudios prospectivos no ha mostrado asociación con la presencia de AAF. Tampoco puede establecerse una relación clara entre el curso evolutivo de pacientes con esclerosis múltiple y la presencia de AAF. Sin embargo, existen datos contradictorios acerca de la relación entre AAF y la presencia de convulsiones en el LES. No obstante a día de hoy no existe suficiente evidencia para incluir estas manifestaciones clínicas como criterios de clasificación (39, 170).

Por lo que respecta a las manifestaciones cutáneas, la presencia de *livedo reticularis* es más prevalente en pacientes con SAF asociado a LES, y en mujeres (57). En estudios retrospectivos se ha correlacionado con la presencia de aCL y trombosis arterial, no así con a β 2GpI o AL (173). A pesar de no existir hallazgos anatomopatológicos patognomónicos, los comités de expertos recomiendan la realización de biopsia cutánea de manera rutinaria (39). Otras manifestaciones cutáneas incluyen: úlceras (debidas al depósito de fibrina y con frecuencia dolorosas), lesiones pseudo-vasculíticas, gangrena digital, flebitis superficial, hemorragia subungueal (170).

Aunque estas manifestaciones son relativamente comunes, existen pocos estudios prospectivos acerca de su patogénesis o tratamiento (170).

2.7. Aspectos generales del tratamiento.

2.7.1. Tratamiento antitrombótico.

Dado que la existencia de trombosis y/o mala historia obstétrica asociada a la presencia persistentemente positiva de AAF son el sello característico del SAF, el

manejo de estos pacientes se ha centrado en el uso de fármacos antitrombóticos como profilaxis secundaria. Sin embargo, la coexistencia de factores de riesgo cardiovascular y otros factores de riesgo venoso, así como el hecho de que afecta fundamentalmente a pacientes jóvenes y el riesgo hemorrágico inherente al tratamiento anticoagulante, hacen que resulte muy difícil establecer el riesgo trombótico real de estos pacientes (173).

En los últimos quince años el tratamiento del SAF se ha basado en las recomendaciones establecidas a partir de dos publicaciones en las que se concluía que los pacientes con trombosis venosa o arterial deberían recibir tratamiento anticoagulante oral con antagonistas de la vitamina K (AVK) de por vida y con alta intensidad del mismo (INR objetivo ≥ 3) (174, 175). Sin embargo, en los últimos años y basándose en estudios prospectivos y aleatorizados más recientes que comparaban la alta intensidad frente a la moderada (INR 2,5) del tratamiento anticoagulante, se ha establecido la recomendación de mantener una intensidad de tratamiento similar a la población general (INR objetivo 2,0-3,0) (176, 177, 178). En aquellos casos de ETEV recurrente a pesar del tratamiento, se recomienda mantener una alta intensidad de tratamiento anticoagulante oral (179).

No obstante en el ámbito de la trombosis arterial el consenso es menor. Distintos estudios, muchos de ellos observacionales y aislados prospectivos, han mostrado que los eventos arteriales recurrentes eran menos frecuentes en pacientes en tratamiento anticoagulante oral con un INR objetivo $>3,0$ o en tratamiento combinado con warfarina (INR 2,0-3,0) y dosis bajas de aspirina. Sin embargo, algunos de estos estudios presentan importantes limitaciones (falta de datos acerca del perfil de AAF, del tratamiento antitrombótico en el momento de la recurrencia y del número y tipo de eventos trombóticos). Por tanto, cualquiera de las distintas opciones terapéuticas: anticoagulación oral con INR objetivo 2,0-3,0, anticoagulación oral con INR objetivo $>3,0$, terapia combinada antiagregante y anticoagulante (INR 2,0-3,0) o antiagregación aislada, se considera válida en este ámbito (179, 180).

El riesgo de recurrencia de ETEV a los 6 meses de la suspensión del tratamiento anticoagulante oral se incrementa en pacientes con presencia de AAF (175). Según las guías actuales y con respecto a la duración del tratamiento anticoagulante, debe valorarse el tratamiento indefinido en aquellos pacientes con historia de trombosis venosa o arterial sin etiología conocida y bajo riesgo hemorrágico (181). Por ello, la

recomendación de mantener tratamiento antitrombótico indefinido se establece en general en pacientes con SAF y trombosis (venosa o arterial). Sin embargo, en casos de un primer evento trombotico venoso y perfil de AAF de bajo riesgo (títulos bajos-intermedios de aCL o a β 2GpI aislados) con un factor desencadenante transitorio conocido, puede valorarse la posibilidad de mantener anticoagulación durante solo 3-6 meses (180).

En pacientes con LES y presencia de AAF (fundamentalmente con perfil serológico de alto riesgo: AL positivo, triple positividad para AL, aCL y a β 2GpI o títulos medios-elevados de aCL aislados) sin historia previa de trombosis se ha descrito un incremento de este tipo de eventos. Por ello, y basándose en estudios recientes en los que se ha observado que los antimaláricos ejercen un efecto protector frente a la trombosis, se ha establecido la recomendación de iniciar tratamiento profiláctico primario con hidroxicloroquina (HCQ) en estos pacientes (180, 182). Por otro lado, estudios observacionales sugieren que la tromboprofilaxis primaria con dosis bajas de aspirina es efectiva en este grupo de pacientes, aunque no existen estudios que analicen la eficacia de la combinación de ambos tratamientos (antimaláricos y dosis bajas de aspirina) en la profilaxis primaria (180, 183).

En el grupo de pacientes portadores de AAF en ausencia de LES y sin antecedentes de eventos tromboticos previos el riesgo trombotico no está plenamente establecido, y en un reciente ensayo clínico aleatorizado no se encontraron diferencias significativas entre placebo y dosis bajas de aspirina. Por tanto, no puede recomendarse tromboprofilaxis universal en estos pacientes, aunque debe contemplarse esta posibilidad terapéutica en pacientes con perfil serológico de AAF de alto riesgo y factores de riesgo trombotico asociados (180, 184).

Así mismo, como medidas generales en todos los pacientes portadores de AAF con perfil de alto riesgo, se recomienda llevar a cabo un estricto control de los factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, obesidad, tratamiento estrogénico) independientemente de la presencia de trombosis, LES concomitante u otros hallazgos relacionados con el SAF. Además se recomienda que todos ellos reciban profilaxis antitrombótica con heparina de bajo peso molecular en situaciones de riesgo como puerperio, inmovilización prolongada y cirugía (178, 180).

2.7.2. Tratamiento inmunomodulador:

De acuerdo con la hipótesis del "second hit", la presencia de AAF induce el desarrollo de un fenotipo protrombótico y proinflamatorio en las células endoteliales ("first hit"). Sin embargo, solo cuando tiene lugar un evento como una infección, procedimiento quirúrgico, inmovilización prolongada o uso de estrógenos que actúa como "fenómeno gatillo" ("second hit"), se desencadena la activación de la coagulación y el desarrollo del evento trombótico (143). En este contexto, los tratamientos actuales están encaminados fundamentalmente a modular el evento final o "second hit". No obstante, aquellas medidas terapéuticas capaces de controlar los efectos precoces ("first hit") de los AAF sobre sus células diana (monocitos, CEs o plaquetas) podrían resultar más beneficiosos que los tratamientos actuales. Este hecho supondría incluso reducir el riesgo de trombosis en caso de que tuviese lugar un "second hit" (185).

Dentro de este grupo de tratamientos inmunomoduladores, la HCQ (antimalárico sintético), se ha asociado a una reducción del riesgo trombótico en pacientes con LES. Los efectos beneficiosos de este fármaco son múltiples, desde el punto de vista hematológico contribuye a reducir la viscosidad sanguínea y la agregación plaquetaria a través de diversos mecanismos (inhibiendo la unión del fibrinógeno con las plaquetas inducida por ADP, reduciendo la unión de los $\alpha\beta 2GpI$ a la bicapa fosfolipídica y protegiendo la capa de anexina V del daño por AAF) y sin efecto sobre el tiempo de hemorragia (186, 187). Desde el punto de vista inmunológico es conocido su efecto inhibitorio sobre las vías de activación celular mediadas por TLR y sobre la excreción de algunas citoquinas proinflamatorias (188).

Otros fármacos de uso clínico en pacientes con SAF son las estatinas (inhibidores de la síntesis de colesterol), que han demostrado su efecto beneficioso en la prevención primaria y secundaria de la patología isquémica coronaria y cerebral en la población general. Sus efectos beneficiosos no se limitan al descenso de los niveles de colesterol. Los efectos pleiotrópicos de las estatinas incluyen: (a) descenso de la expresión de moléculas de adhesión clular en monocitos, afectando a la interacción leucocito-endotelio; (b) alterando los mecanismos de regulación de citoquinas inflamatorias en las CEs; (c) incrementando la actividad fibrinolítica; (d) disminuyendo la expresión de FT; y (e) interfiriendo en los mecanismos reguladores de la expresión de FT mediada por distintas citoquinas. Además, varios de estos principios activos como la simvastatina, disminuyen la expresión de FT a nivel de las lesiones

ateroescleróticas, disminuyendo el componente inflamatorio independientemente del descenso de la cifra de colesterol en modelos animales (188).

En algunos de estos modelos animales las estatinas interfieren en la trombosis mediada por AAF al disminuir la expresión de moléculas de adhesión celular e Interleukina-6 y al disminuir la expresión de FT inducida por AAF en las CEs (189, 190). Los estudios sobre el empleo de estatinas en pacientes con SAF es limitado, aunque en algunos estudios como el de Cuadrado et al, las proteínas proinflamatorias se veían modificadas en pacientes con AAF (25 SAF y 10 asintomáticos) tras un mes de tratamiento con 20 mg diarios de fluvastatina. Por tanto, y hasta que se disponga de datos clínicos de ensayos controlados, la evidencia de estudios experimentales en modelos que reproducen el contexto del SAF y los datos disponibles en pacientes con SAF hasta la fecha, hacen que deba considerarse el uso de estos fármacos en pacientes con SAF y trombosis recurrente a pesar del tratamiento anticoagulante (180, 185).

Además, en los últimos años se han propuesto otros fármacos o dianas terapéuticas con potencial efecto inmunomodulador en el contexto de pacientes con AAF. Una de estas dianas es el FT, ya que su sobreexpresión es uno de los mecanismos que explicaría los efectos protrombóticos de los AAF. Así por ejemplo el dilazep, un antiagregante plaquetario, inhibe la expresión de FT inducida por complejos AAF-monocitos y CEs in vitro. Otras posibilidades terapéuticas son dipiridamol, pentoxifilina (inhibe la expresión de FT inducida por complejos lipopolisacárido-monocito), defibrotide (agonista del receptor de la adenosina que inhibe la expresión monocitaria de FT) y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina como el captopril (inhibe la expresión y actividad del FT inducida por complejos lipopolisacárido-monocito). Sin embargo, no existe evidencia clínica en pacientes con SAF (185).

Otras posibles dianas terapéuticas incluyen: (a) el bloqueo del receptor de activación de células B, que parece prevenir la aparición de SAF en modelos murinos; (b) la inhibición de la fracción C5 del complemento, que disminuye la formación del coágulo y la expresión de FT mediada por AAF en ratones; (c) el bloqueo del receptor de la β 2GpI o la unión de péptidos que se asemejan al dominio β 2GpI inhiben la activación de CEs mediada por AAF; (d) los antagonistas del receptor de las glicoproteínas plaquetarias, que disminuyen la activación plaquetaria mediada por AAF

en modelos murinos; (e) la inhibición de MAPK 38 disminuye la activación plaquetar, la sobreexpresión de FT en CEs y la formación del trombo mediada por AAF en ratones; y (f) la inhibición del NF- κ B, que disminuye la expresión de FT por las CEs mediada por AAF. No obstante, la mayoría de estos datos están basados en estudios in vitro y/o modelos animales, no existiendo en la actualidad estudios en humanos o en pacientes con AAF que los sustenten (185).

2.7.3. Tratamiento del SAF Obstétrico:

La asociación de heparina y aspirina ha sido el tratamiento estándar en mujeres con pérdidas fetales recurrentes y AAF. No obstante los resultados de los estudios clínicos realizados son controvertidos, mientras en alguno de ellos se obtenían mejores tasas de recién nacidos vivos en el grupo de mujeres tratadas con heparina y dosis bajas de aspirina comparadas con las tratadas solo con aspirina, en otros no se detectaron diferencias. Sin embargo, existen importantes diferencias y limitaciones metodológicas entre ellos en lo referente al cumplimiento de los criterios clínico-analíticos de SAF y a la población de pacientes estudiadas (SAFP o SAF Asociado) (156, 191, 192).

Metaanálisis y revisiones sistemáticas posteriores han mostrado un efecto más favorable del tratamiento combinado con respecto a monoterapia con aspirina, aunque los resultados obstétricos en la rama de monoterapia no son homogéneos en los diferentes estudios analizados (193, 194).

Por tanto, el tratamiento del SAFO debe ser individualizado aunque a nivel práctico existen diferentes recomendaciones en función de los antecedentes clínicos (trombóticos y/u obstétricos) y perfil analítico de estas pacientes. Así, en aquellas pacientes que cumplen criterios clínicos y analíticos de SAFO, se recomienda tratamiento con dosis bajas de aspirina preconcepcional (81-100 mg) y mantenida durante la gestación y puerperio, o bien la pauta mayoritariamente aceptada de tratamiento combinado: dosis bajas de aspirina preconcepcional y asociar heparina de bajo peso molecular durante la gestación y puerperio. Otro grupo de pacientes lo constituyen aquellas con SAFO asociado a LES u otra enfermedad de tipo autoinmune con o sin historia trombótica previa, en estas mujeres se recomienda la terapia combinada (asociada o no a glucocorticoides en el caso de brote de LES o trombocitopenia), y en el caso de pacientes anticoaguladas previamente se recomienda

sustituir la anticoagulación oral por heparina de bajo peso molecular antes de la sexta semana de gestación dado el riesgo de teratogenicidad de los dicumarínicos. En estas pacientes existen una serie de situaciones que podrían contraindicar la gestación como son: la hipertensión pulmonar grave, la existencia de cardiopatía, la insuficiencia renal crónica, antecedente de preeclampsia o síndrome HELLP a pesar de tratamiento con aspirina y heparina, y el antecedente de ACV o brote grave de LES en los 6 meses previos. Por último, existe un grupo de mujeres en las que se detecta presencia de AAF persistentemente positiva en ausencia de clínica trombotica y/u obstétrica o enfermedad autoinmune subyacente, en estos casos se contempla la posibilidad de un control gestacional estricto o la administración de aspirina en monoterapia (156, 159).

En todos los casos el control ecográfico para valoración de la circulación útero-placentaria, así como el Doppler de arteria umbilical a partir de la semana 20 de gestación, pueden ser de utilidad en la toma de decisiones terapéuticas (156, 159).

No obstante, y a pesar del tratamiento las pérdidas fetales acontecen en un 20-30% de los casos. Estas pacientes consideradas como refractarias podrían beneficiarse de otras medidas terapéuticas adicionales que incluirían: modificar el tipo de molécula de heparina de bajo peso molecular recibida previamente, administrar de forma concomitante HCQ o bajas dosis de prednisolona y/o pentoxifilina, añadir fármacos anti-TNF (infliximab, etanercept y adalimumab), y en los casos que no responden a las medidas terapéuticas anteriores puede valorarse la administración de inmunoglobulinas intravenosas. Sin embargo, estas medidas deben ser consideradas como experimentales, dentro de ensayos clínicos prospectivos y con un adecuado diseño, antes de generalizar su uso (195).

Por último, dado que estas pacientes presentan una elevada probabilidad de desarrollar complicaciones graves (muerte fetal, preeclampsia, prematuridad, trombosis), todas las mujeres con SAF deben ser consideradas como alto riesgo obstétrico y recibir un adecuado consejo preconcepcional (156, 159, 195).

3. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO DEL SAF.

3.1. Detección de anticoagulante lúpico (AL):

3.1.1. Criterios para el diagnóstico de AL:

El comité científico para la estandarización de la determinación de AAF y AL perteneciente a la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) revisó en el año 1991 la situación de la identificación del AL, publicando diversas recomendaciones respecto al diagnóstico y detección de laboratorio (196). En esta revisión el subcomité científico recomendaba el empleo de cuatro criterios para el diagnóstico de AL (Tabla 8). En el paso correspondiente al test de *screening* se recomienda emplear un ensayo dependiente de fosfolípidos como el Tiempo de Veneno de la Víbora de Russell diluído (TVVRd), el TTPa, el tiempo de Protrombina diluído, en los cuales la proporción de fosfolípidos se encuentra diluída para convertir el test en más sensible a la presencia de AL. El test de mezclas consiste en la mezcla del plasma del paciente con un plasma procedente de donantes sanos (en una proporción 1:1) con el objeto de confirmar la presencia de una sustancia inhibitoria (frente a la existencia de un déficit específico de un factor de coagulación). Por último, el subcomité recomendaba que la dependencia de fosfolípidos debe ser demostrada por la corrección de los test de coagulación tras la adición de fosfolípidos o plaquetas. Tres de estos criterios fueron también recomendados en 1991 por el *Lupus Anticoagulant Working Party* (197, 198).

Tras la elaboración y publicación de estos criterios, una actualización fue llevada a cabo en 1995 incluyendo las siguientes recomendaciones (199): a) la fase preanalítica se trata de un punto crítico siendo preciso que las muestras de plasma posean la mínima cantidad posible de plaquetas (idealmente $<10 \times 10^9/L$), evitando así los posibles falsos negativos debidos a la presencia de fosfolípidos de membrana en la muestra; b) deben emplearse 2 ó más test de screening antes de descartar la presencia de AL debido a que ninguno de los test empleados presenta una sensibilidad suficiente para detectar la presencia de AL en todos los casos, por lo que el empleo de 2 test mejoraría la rentabilidad diagnóstica de estos test; c) la actividad inhibitoria debe documentarse mediante la realización de test de mezclas, este es un paso crítico que evalúa la presencia de un déficit de factor como causa del alargamiento de los test de screening; d) el estudio confirmatorio debe estar basado en el mismo principio que

el estudio de screening; e) los tiempos de coagulación de rutina tales como el Tiempo de Protrombina (TP) y el Tiempo de Trombina (TT) deben realizarse con el objeto de descartar otros posibles trastornos de la coagulación que pueden interferir con la detección de un AL, estos estudios son además importantes a la hora de evaluar muestras de pacientes que pueden presentar una hipoprotrombinemia adquirida o estar en tratamiento anticoagulante; y f) los estudios de dosificación de factores de coagulación deben realizarse si se sospecha déficit o presencia de un inhibidor específico, en ocasiones puede detectarse déficit de alguno de los factores de coagulación en presencia de un AL fuertemente positivo por lo que puede ser necesaria la dilución seriada de la muestra inicial para conseguir una medición adecuada del nivel de factor (198, 199).

Una nueva actualización de las recomendaciones acerca de la detección de AL fue publicada en 2009 (200). En ella no se introducen cambios respecto a los principios básicos propuestos, sino especificaciones basadas en el conocimiento y la experiencia derivada de las publicaciones iniciales. Algunas de las recomendaciones incluídas en esta actualización fueron: a) respecto a la selección de pacientes, en esta actualización por primera vez se establece la recomendación de limitar la realización de la determinación de AL a pacientes con alta probabilidad de presentar un SAF o que presentan un alargamiento del TTPa sin causa que lo justifique. Sin embargo, debe evitarse su realización de forma rutinaria en pacientes asintomáticos y en aquellos en los que existe una mayor probabilidad de presentar este tipo de autoanticuerpos, con el objeto de disminuir el riesgo de posibles falsos positivos, lo cual es relativamente frecuente dada la baja especificidad de estos test. Una vez que se ha identificado la presencia de AL el test debe repetirse a las 12 semanas para su confirmación; b) con respecto a los test de screening las guías recomiendan llevar a cabo dos test con diferente principio. El TVVRd presenta una mayor especificidad en pacientes con elevado riesgo de trombosis y se recomienda como el primer test de screening (201). Como segundo test, se recomienda llevar a cabo un TTPa con sílice como activador y baja concentración de PL. No se recomienda la realización de otros test debido a su baja reproductibilidad y pobre estandarización; c) los test de mezclas deben ser realizados con plasmas con aproximadamente el 100% de actividad de todos los factores de coagulación y una mínima cifra residual de plaquetas ($<10^7$ /mL); d) con respecto a los test de confirmación, se desaconseja la practica de algunos laboratorios de emplear como fuente de PL para estos test plaquetas previamente congeladas y

posteriormente descongeladas; y e) por lo que se refiere al informe de resultados, se recomienda sean informados en valores cuantitativos junto con una interpretación o comentario explicativo de los resultados obtenidos.

En cuanto a la expresión de resultados, éstos deben ser expresados en ratio de resultados obtenidos en el paciente respecto a los obtenidos en un pool de plasmas normales (PPN) para cualquiera de los test realizados (screening, mezclas y confirmatorio) según la ecuación:

$$\text{Ratio AL} = (\text{Tiempo de Coagulación Paciente} / \text{Tiempo de Coagulación PPN})$$

El PPN debe ser elaborado en cada laboratorio mediante doble centrifugación para garantizar la mínima cantidad de plaquetas residuales manteniendo el 100% de actividad de todos los factores de coagulación (200, 202).

Existe una importante variabilidad de resultados intra e interlaboratorio en función del test empleado, dificultando la comparación de resultados. En los últimos años se ha hipotetizado con el hecho de que un sistema de estandarización similar al elaborado para pacientes en tratamiento anticoagulante oral con antivitaminas K, el *International Normalized Ratio* (INR), podría ser de utilidad en el ámbito del diagnóstico del AL (203, 204).

De acuerdo con las recomendaciones publicadas en 2009, los test integrados que incluyen screening y confirmación determinados en paralelo con baja y alta concentración de PL respectivamente no precisan de la realización de test de mezclas y los resultados pueden ser interpretados en función de la ratio screening/confirmación para los test de detección de AL (202). Sin embargo, en una reciente actualización de estas recomendaciones, Pengo insiste en la necesidad de no obviar los test de mezclas a pesar del uso de test integrados ya que aumenta la especificidad diagnóstica disminuyendo el número de falsos positivos sobre todo en el caso de pacientes en tratamiento anticoagulante oral (205, 206).

3.1.2. Interpretación de resultados:

Tal y como se refleja en el hecho de que en las recomendaciones acerca de la detección de AL se hace especial hincapié en las condiciones en las que la muestra a estudio debe ser procesada, las variables preanalíticas interfieren de manera crítica en

la posterior interpretación de los resultados obtenidos. Una de estas variables es la administración de tratamientos anticoagulantes, por lo que de manera ideal, la determinación de AL debe ser realizada en pacientes que no se encuentran recibiendo tratamiento anticoagulante oral (198).

Por lo que respecta al tratamiento con heparina no fraccionada, el TTPa se encontraría prolongado y no se corregiría con el test de mezclas, así como el TT a diferencia del AL que no suele prolongarlo. Existen distintos reactivos comerciales que contienen sustancias como el polibreno, capaces de neutralizar el efecto de la heparina presente en la muestra a estudio (hasta niveles de 1 U/mL que exceden el rango terapéutico). En cuanto a las heparinas de bajo peso molecular y fondaparinux, el TTPa puede alargarse durante el pico máximo de dosis y corregir parcialmente con el test de mezclas, aunque existe una importante variabilidad también en relación con el momento en el que la última dosis fue administrada. Por ejemplo, tanto dalteparina como fondaparinux no prolongan el TTPa y parecen no tener efecto sobre el TVVRd. Así, para minimizar cualquier efecto anticoagulante, se recomienda realizar la determinación para AL en pacientes en tratamiento con heparina de bajo peso molecular inmediatamente antes de la dosis correspondiente (198).

En cuanto a los antagonistas de la vitamina K, se produce un alargamiento del TP y del TVVRd y, en menor medida del TTPa, debido al descenso de los factores vitamina K dependientes. Puede observarse una corrección en el test de mezclas si el alargamiento es debido únicamente al tratamiento anticoagulante, no así en el test confirmatorio con la adición de una sobrecarga de PL. Varios estudios han mostrado que la determinación del TVVRd con su test confirmatorio correspondiente puede ser empleada en la detección de AL en pacientes anticoagulados (207). No obstante recientemente y, para evitar la detección de falsas positividades en pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K, Pengo en su revisión de las guías de la ISTH para el diagnóstico de AL recomienda realizar las determinaciones analíticas de una a dos semanas después de la interrupción del tratamiento anticoagulante o cuando el INR es inferior a 1,5. Puede plantearse terapia puente con heparina de bajo peso molecular administrando la última dosis 12 horas antes de la extracción analítica (205).

En la actualidad otro tipo de tratamientos anticoagulantes a tener en cuenta son los inhibidores directos de la trombina y los inhibidores directos del FXa. En el primer caso se incluyen tres fármacos administrados por vía parenteral (lepirudina, argatroban

y bivalirudina) y uno vía oral recientemente aprobado para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular llamado dabigatrán. Estos fármacos prolongan el TTPa y de forma variable el TP, pero característicamente prolongan el TT de manera muy marcada, lo que los distingue del AL. En cuanto a los inhibidores directos del FXa: rivaroxabán, apixabán y edoxabán, producen también un alargamiento variable del TP y del TTPa pero con una escasa influencia sobre el TT, por lo que este test no puede ser utilizado como discriminante. Una posible estrategia para identificar la presencia de un inhibidor directo del FXa es la determinación de niveles de anti-Xa que no se ve afectada por la presencia de AL (198).

Otra situación a tener en cuenta es la determinación de AL en el momento agudo del evento trombótico. Debe tenerse en cuenta que los tratamientos anticoagulantes concomitantes como ya se ha comentado pueden prolongar los test diagnósticos, asimismo el incremento de reactantes de fase aguda como el FVIII (como ocurre también durante la gestación) pueden artefactar los resultados (falsos positivos y falsos negativos respectivamente) (200).

3.2. Detección de anticuerpos antifosfolípido en fase sólida:

Los requerimientos mínimos para la determinación de AAF mediante test de ELISA en el contexto del SAF, fueron presentados en el *Fourth European Forum Meeting* en 2004. Estas recomendaciones fueron: a) debe analizarse cada muestra por duplicado (lo que incrementaría la probabilidad de detectar muestras positivas con títulos bajos o en el límite de detección); b) cada laboratorio debe establecer sus puntos de corte, dado que los rangos de referencia dependen de la distribución en población sana; c) calcular el punto de corte empleando la distribución según percentiles (los valores de normalidad no se distribuyen de manera gaussiana); y d) emplear controles externos en la verificación de los estudios (208).

En 2006 la revisión de los criterios de laboratorio de SAF introdujo las siguientes modificaciones: a) la presencia de AAF debe ser confirmada en dos muestras consecutivas separadas en el tiempo al menos por 12 semanas; b) los isotipos IgG e IgM de aCL y $\alpha\beta 2\text{GpI}$ presentan el mismo valor diagnóstico; c) únicamente los títulos medios o elevados de aCL (> 40 unidades o por encima del percentil 99) y $\alpha\beta 2\text{GpI}$ ($>$ percentil 99) son aceptados como positivos; y d) los isotipos IgA de aCL y $\alpha\beta 2\text{GpI}$, así como otro tipo de anticuerpos (aPT o aPE), aunque

frecuentes en pacientes con SAF, quedan excluidos de los criterios diagnósticos. Estas recomendaciones reducen la posibilidad de un diagnóstico erróneo en aquellos pacientes con antecedentes clínicos de trombosis y/o morbilidad obstétrica que presentan positividad transitoria o a títulos bajos de AAF (39, 209).

Curiosamente según los criterios de SAF revisados en Sydney no se requiere que los test de ELISA para aCL sean dependientes de la β 2GpI, lo que supondría que estos test fuesen más sensibles dado que no detectarían la presencia de aCL relacionados con infecciones o fármacos que se unen directamente a la cardiolipina. No obstante, este último tipo de anticuerpos se asocia con escasa frecuencia a clínica atribuible a SAF. Otro hecho que contribuye a la baja especificidad de los test de ELISA para detección de aCL es la gran variabilidad en cuanto a origen y concentración de la β 2GpI existente en la muestra y en los reactivos empleados en el estudio (209).

Por ello, los test de ELISA diseñados para detectar a β 2GpI deberían reunir potencialmente las características del test ideal (sensibilidad y especificidad clínica próximas al 100%), sin embargo no sucede así. Existen distintas variables relacionadas con la β 2GpI en estos ensayos incluyendo: la densidad de la capa de β 2GpI, su heterogeneidad derivada de los procesos de purificación, la posible contaminación con proteínas o PLs y la fuerza iónica de la proteína diluída, que influyen en los resultados del test de ELISA. Además, los ELISA para β 2GpI generalmente detectan anticuerpos dirigidos contra cada uno de los cinco dominios de la proteína, aunque solamente los anticuerpos dirigidos contra el dominio I son patogénicos, lo que reduce la especificidad de estos test (39, 209).

Se observan por tanto importantes limitaciones metodológicas y de estandarización en lo que se refiere a los test de ELISA para aCL y a β 2GpI, y a pesar de los esfuerzos internacionales en la elaboración de guías de consenso, persiste una importante variabilidad en los resultados de ambas determinaciones que puede limitar su uso clínico. Esto ha llevado a que recientemente se haya llevado a cabo la publicación de unas guías de consenso internacional en las que, de manera similar a las elaboradas por la ISTH para la detección de AL, se pretende establecer una serie de recomendaciones para la detección de aCL y a β 2GpI que permitan además una adecuada interpretación y toma de decisiones en el diagnóstico y manejo del SAF (210).

Algunas de estas recomendaciones se refieren a aspectos preanalíticos, como el tipo de muestra a estudio (suero o plasma). En guías anteriores se recomendaba el uso de suero frente al plasma debido en parte al efecto dilucional del 10% del citrato presente, así como al potencial efecto contaminante de las plaquetas en la muestra de plasma. Según las guías de 2012, es válido el uso de ambas muestras siempre que su procesamiento se lleve a cabo siguiendo las instrucciones adecuadas. Debe tenerse en cuenta la presencia de otras sustancias en la muestra, como el Factor Reumatoide, que pueden dar lugar a falsas positividades para aCL/a β 2GpI IgM (210).

Por lo que respecta al isotipo estudiado, distintos estudios han demostrado una asociación más fuerte del isotipo aCL/a β 2GpI IgG con los hallazgos clínicos sugestivos de SAF que el isotipo IgM (211), y aunque el isotipo aCL/a β 2GpI IgA no se incluye dentro de los criterios revisados en Sydney, el panel de expertos recomienda su determinación (fundamentalmente a β 2GpI IgA) si los isotipos IgG e IgM son negativos y existe una alta sospecha clínica de SAF (210).

En cuanto a las unidades de medida de estos anticuerpos no existen unidades de medida universal para ninguno de los dos ensayos. No obstante, en el caso de los aCL en los años 80 se definió 1 unidad GPL/MPL, como la actividad de unión a la cardiolipina de 1 μ g/mL de anticuerpo aCL purificado con afinidad IgG o IgM (37). En el caso de los a β 2GpI cada laboratorio y kit comercial expresa sus resultados en unidades arbitrarias (unidades/mL, ng/mL, valores de densidad óptica, etc) (210). Clásicamente los niveles de aCL IgG o IgM \geq 80 unidades GPL o MPL se han definido como positividad alta, niveles \geq 20 y $<$ 80 unidades GPL o MPL como positividad media/moderada, y niveles superiores al punto de corte del ensayo para cada isotipo pero $<$ 20 unidades GPL o MPL como título positivo bajo. Sin embargo esta clasificación no ha sido validada científicamente, y dada la variabilidad entre los distintos tests para aCL puede no ser válida para todos los ensayos. Por ello a la hora de expresar los resultados, además de hacerlo en valores numéricos, se recomienda expresarlos de manera semicuantitativa en rangos definidos: negativo, positivos bajo o indeterminado, medio/moderado y positivo alto. A excepción del título medio/moderado, definido entre el límite superior del rango indeterminado y 80 unidades GPL o MPL, y el título alto \geq 80 unidades GPL/MPL, los dos rangos restantes deberán ser calculados a partir de los valores que toman los percentiles de los resultados de referencia. Con respecto a los a β 2GpI no existe apenas evidencia acerca

del uso del uso de rangos semicuantitativos, por ello sus resultados deben expresarse en valores numéricos, así como positivo o negativo si se encuentra por debajo del punto de corte en este último caso (210, 212, 213).

3.3. Perfiles de AAF:

El concepto de perfil de AAF fue introducido hace más de 15 años, cuando el TVVRd fue descrito como el test que presentaba mayor grado de alargamiento en la detección de AL en pacientes con trombosis (214). Estos pacientes presentaban además títulos más elevados de aCL, siendo estos los primeros hallazgos que ponían de manifiesto que los test para AAF podían tener también valor pronóstico respecto al riesgo trombótico en estos pacientes (209).

En la última década el concepto de perfiles de AAF ha ido cambiando con el reconocimiento de la relación patogénica existente entre distintos tipo de AAF. En los criterios de clasificación revisados en Sydney, el panel de expertos recomendaba subclasificar a los pacientes en las siguientes categorías, en función de la positividad presente para uno o más de los test de detección de AAF, poniendo así de manifiesto la utilidad de estos perfiles para definir el riesgo de desarrollar eventos clínicos relacionados con el SAF (39) (Tabla 5). Más recientemente Pengo propuso una modificación de estas categorías teniendo en cuenta el tipo de test positivo (ELISA o test coagulativos) y el número de test positivos (Tabla 9), basándose en la observación de que pacientes con positividad única aislada para un AAF presentan un riesgo trombótico inferior a aquellos con doble o triple positividad (215).

Aunque estudios previos mostraron que la positividad aislada de AL (categoría IIa: aCL y a β 2GpI negativos) no se asociaba con eventos tromboembólicos (216, 217), los estudios de De Laat demostraron que los a β 2GpI con actividad AL eran los responsables de las complicaciones trombóticas en pacientes con SAF (218). Además, demostraron que un subgrupo de a β 2GpI que reconocían el epítipo Gly40-Arg43 en el dominio I de la molécula causaba el efecto AL, y que su presencia se correlacionaba fuertemente con trombosis (219, 220).

Por otro lado, algunos grupos han demostrado que la positividad aislada para aCL (categoría IIb) no presenta asociación con trombosis, fundamentalmente en el caso del isotipo IgM (216, 220). Sin embargo, y a pesar de presentar títulos más bajos,

la positividad aislada para aCL se ha observado con más frecuencia en mujeres con morbilidad obstétrica. Este hecho se deba posiblemente a que la patogénesis de la trombosis y el daño placentario sea diferente, y por lo tanto los anticuerpos implicados también sean distintos (220).

En cuanto a la positividad aislada para a β 2GpI (categoría IIc) tampoco se ha encontrado asociación con trombosis aunque esto posiblemente se deba al hecho de que sólo un subgrupo de estos anticuerpos es patogénico, aquellos dirigidos contra el dominio I de la β 2GpI (220).

Existe una fuerte correlación entre trombosis y triple positividad para AAF: intensa positividad para AL y título de aCL (generalmente IgG) y a β 2GpI alto, con una mayor tendencia a la recurrencia a pesar del tratamiento (221). En estudios realizados en plasmas normales se observa que los a β 2GpI purificados del plasma de pacientes triple positivos presenta un efecto AL intenso. Asimismo, estos a β 2GpI purificados presentan marcada positividad cuando son estudiados mediante test de ELISA para aCL. Por tanto estos a β 2GpI purificados del plasma de estos pacientes, reproducen la triple positividad encontrada en el plasma inicial a estudio (205).

Por lo que se refiere al SAFO y como ya se ha mencionado previamente, en un estudio multicéntrico la positividad aislada para aCL se ha presentado hasta en un tercio de las pacientes estudiadas y, aunque escasa, existe una pequeña proporción de pacientes con morbilidad obstétrica que presentan a β 2GpI IgM como única positividad. Estos hallazgos apoyan la postura actual de no eliminar el estudio de aCL y a β 2GpI IgM del diagnóstico y clasificación del SAFO (222).

Del mismo modo en otros estudios se demostró que pacientes con triple positividad mostraban una mayor incidencia de pérdidas fetales comparadas con aquellas mujeres que presentaban doble positividad analítica. Los resultados de estos estudios sugieren además que la positividad para AL determina el éxito gestacional en pacientes con múltiple positividad (223). Estos hallazgos concuerdan con las observaciones de De Laat en el ámbito de la clínica trombótica, donde la reactividad de los a β 2GpI contra el dominio I de la proteína es crítica para la actividad AL de estos anticuerpos. (219).

4. SAF Y RIESGO TROMBÓTICO.

Como los propios criterios revisados reflejan, la positividad para AL, aCL y a β 2GpI son considerados como factor de riesgo independiente, por lo que la positividad persistente de uno o más de ellos es suficiente en un paciente con clínica trombótica y/u obstétrica para clasificarlo como SAF (39). Dado que la especificidad y el valor predictivo de cada test es una cuestión todavía sin resolver, y como ya se ha mencionado previamente, se ha introducido el concepto de subclasificar a los pacientes en función de los criterios de laboratorio (Tablas 5 y 9). Aunque estas subcategorías son consideradas clínicamente equivalentes, existe evidencia de que la positividad múltiple para AAF puede incrementar el riesgo trombótico, por lo que los pacientes que presentan positividad múltiple y antecedente clínico trombótico son considerados de alto riesgo de recurrencia (211, 221, 224).

La positividad para AL es la que mejor se correlaciona con el riesgo trombótico y la morbilidad obstétrica independientemente del tipo de ensayo utilizado (68). La alta especificidad del AL puede atribuirse al carácter funcional de los ensayos empleados, que detecta el efecto producido por anticuerpos que reconocen proteínas plasmáticas unidas a fosfolípidos aniónicos impidiendo que lleven a cabo su papel dentro de la cascada de la coagulación. Por lo tanto, los anticuerpos que producen este efecto deben presentar una alta afinidad y una adecuada concentración plasmática, pudiendo seleccionar un grupo de pacientes de perfil clínico más agresivo (221).

En cuanto a la determinación de aCL los ensayos muestran una gran variabilidad inter e intraensayo, e interlaboratorio (225). Con el objeto de incrementar la especificidad para estos test, los nuevos criterios revisados elevan el umbral de positividad a 40 unidades GPL o MPL. No obstante, la positividad aislada para aCL se limita a un escaso número de pacientes, y de hecho títulos iguales o superiores a 40 unidades se asocian con frecuencia a positividad para AL y/o a β 2GpI (211). Por lo que respecta a los test para la detección de a β 2GpI, parece que presentan una mejor y mayor correlación con los eventos trombóticos que los aCL (226), en parte debido a la naturaleza proteica del antígeno empleado en el inmunoanálisis que permite que el test sea más reproducible. Sin embargo, existen todavía importantes problemas de estandarización, y a diferencia de los aCL, el criterio de positividad como test de laboratorio no establece el umbral superior a 40 unidades, sino que recomienda establecer este límite superior a partir del percentil 99 obtenido en una población de al

menos 50 sujetos sanos estudiados. Esta circunstancia puede condicionar que el número de a β 2GpI positivos aislados sea superior al número de aCL positivos aislados (211).

En la actualidad se considera que aquellos pacientes que presentan triple positividad en los test de laboratorio constituyen un subgrupo claramente definido de pacientes de alto riesgo de recurrencia trombótica con una incidencia acumulada de eventos trombóticos a los 10 años de un 44,2% según un estudio en 160 pacientes con diagnóstico de SAF y triple positividad. Esta circunstancia afecta no sólo a la morbilidad, sino que también supone la principal causa de muerte en estos pacientes, y condiciona el mantenimiento del tratamiento antitrombótico a largo plazo (221).

Datos obtenidos en un estudio reciente diseñado para valorar la relación entre el tipo de positividad de AAF en el estudio confirmatorio y el perfil de AAF, ponen de manifiesto que en la práctica totalidad de los pacientes triple positivos en el estudio inicial (53 de 54 pacientes) se confirman dichos resultados tras 12 semanas. Este hecho permitiría clasificar de manera más precoz a los pacientes con triple positividad que han presentado clínica trombótica, con lo que la toma de decisiones acerca del tratamiento antitrombótico no tendrían que postponerse hasta el momento del estudio confirmatorio. Se observó además en este estudio que la presencia de títulos de aCL IgG más elevados en el grupo de pacientes triple positivo que en los doble positivos (227).

Otro aspecto a tener en cuenta en cuanto al riesgo trombótico en pacientes con SAF, y acerca del cual en la actualidad existen datos contradictorios, es el papel de la trombofilia hereditaria en estos pacientes (228-230). Las deficiencias de anticoagulantes naturales como PC, PtS y AT son poco frecuentes en la población general, y son responsables de menos del 10% de todos los eventos trombóticos venosos incrementando el riesgo de trombosis en torno a 1,5 veces. Además, debe tenerse en cuenta que la actividad de estas proteínas puede verse descendida durante la fase aguda del evento trombótico y durante la toma de anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K, así como por interferencia del AL en caso de encontrarse presente (231). En cuanto a la mutación Factor V Leiden G506A (FVL), se trata del factor de riesgo de trombofilia hereditaria más frecuente para trombosis venosa. Su frecuencia oscila en la población caucásica entre el 2 y el 8%, y se encuentra presente según algunas series hasta un 20% de los casos de ETEV (232). La

mutación del gen de la protrombina (PT-G20210A), que se asocia desde el punto de vista funcional a un incremento de los niveles plasmáticos de protrombina, se encuentra en un 1-2% de los individuos sanos y en un 6,2% de pacientes con un primer episodio de trombosis venosa, y su presencia supone un riesgo relativo de 2,8 (233).

Así, en un estudio reciente que incluía más de un centenar de pacientes con SAF, se observó que la deficiencia de anticoagulantes naturales como PC, PtS y AT es poco frecuente en este tipo de pacientes (1 paciente mostró déficit de AT y otro de PC) y no mostraba asociación con las complicaciones trombóticas en pacientes con SAF. Del mismo modo, aunque se observaba una mayor prevalencia de mutación PT-G20210A en pacientes con SAF y perfil clínico trombótico comparado con pacientes con AAF positivos sin trombosis, no se observaron diferencias estadísticamente significativas. En cuanto a la mutación del FVL, se observó una mayor prevalencia de esta mutación en pacientes con SAF y trombosis, y en pacientes con SAF y recurrencia trombótica arterial o venosa comparado con controles sanos, lo que podría identificar a un pequeño grupo de pacientes con SAF y alto riesgo de desarrollar eventos trombóticos venosos y/o arteriales. Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas cuando se comparaba con el grupo de pacientes con SAF y ausencia de trombosis (231).

La presencia de factores de riesgo trombótico modificables que incluyen entre otros la toma de anticonceptivos orales, el tratamiento hormonal sustitutivo, el tabaquismo, la hipertensión arterial (HTA) y la hipercolesterolemia (HCoI) han sido también estudiados en el conjunto de pacientes con AAF y SAF (228, 234). Así, la HTA se ha observado como factor de riesgo independiente en una cohorte de pacientes con AAF (234). En otro estudio realizado en 99 pacientes con AAF, el uso de estrógenos se ha asociado a mayor OR para ETEV, y en el análisis univariante y multivariante los factores de riesgo adquiridos tales como HTA, tabaquismo, hiperlipidemia y diabetes mellitus, parecen ser predictores de eventos trombóticos de tipo arterial. Por el contrario, la mutación del FVL y la mutación PT-G20210A aparecen predictores de trombosis venosa (228).

Estos hallazgos son similares los observados en una cohorte prospectiva de pacientes pertenecientes al *Montreal Antiphospholipid Antibody Study (MAPS)*, en donde se observaba que los pacientes que habían presentado un evento trombótico

tenían mayor tendencia a recurrir según el mismo tipo de evento (venoso o arterial), sugiriendo que los factores que predisponen a uno u otro evento son diferentes. Otros hallazgos de este estudio ponían de manifiesto que los eventos arteriales se relacionaban con los factores de riesgo cardiovascular clásicos, mientras que los eventos venosos se relacionaban con factores de riesgo endoteliales y de trombofilia (235). Sin embargo, otro estudio reciente muestra que, la HTA, la diabetes, el cáncer, la infección y el uso de estrógenos, no tienen un papel relevante en el desarrollo de retrombosis en en pacientes con SAFP (236).

5. OBJETIVOS

5. OBJETIVOS:

- Analizar las características demográficas y el perfil clínico trombótico de los pacientes con SAF y conectivopatía no SAF basales y a lo largo del seguimiento clínico, así como la posible existencia de diferencias entre los grupos de SAF y SAF Asociado.
- Analizar el perfil de AAF de los pacientes con SAF y conectivopatía, y valorar la correlación de las distintas categorías de laboratorio definidas con los eventos clínicos trombóticos.
- Valorar la influencia de otros factores de riesgo vascular (congénitos y/o adquiridos) en la aparición de fenómenos trombóticos en pacientes con SAF y conectivopatía no SAF.
- Identificar aquellos subgrupos de pacientes que presentan un mayor riesgo de presentar un episodio trombótico, así como mayor riesgo de recurrencia a lo largo de su seguimiento.
- Validar en nuestra población de pacientes a estudio la escala de riesgo trombótico GAPSS y valorar su utilidad pronóstica.
- Definir la elaboración de una escala de riesgo que combine aspectos clínicos y analíticos, y evaluar su eficacia en el diagnóstico de SAF y su valor predictivo del riesgo de desarrollar eventos trombóticos en este contexto.

6. PACIENTES Y MÉTODOS

6. PACIENTES Y MÉTODOS:

6.1. Pacientes:

Se han incluido para su estudio **319 pacientes** consecutivos controlados en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (UEAS) del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

6.1.1. Criterios de selección:

- Varones y mujeres controlados en la UEAS con **SAFP** que cumplen los criterios de clasificación de SAF revisados en Sydney (39) (Tabla 4).
- Varones y mujeres controlados en la UEAS con presencia de enfermedad inflamatoria del tejido conectivo (conectivopatía) y diagnóstico de **SAF (SAF Asociado)**, que cumplen los criterios de clasificación de SAF revisados en Sydney (39) (Tabla 4).
- Varones y mujeres controlados en la UEAS y diagnóstico de enfermedad inflamatoria del tejido conectivo (conectivopatía) que no cumplen los criterios de clasificación de SAF con o sin presencia de AAF, (**Conectivopatía No SAF**).

6.1.1.1. Pacientes con SAFP:

Se incluyeron pacientes que cumplían ambos criterios de clasificación de SAF revisados en 2004: **criterios clínicos** (trombosis y/o morbilidad obstétrica) **y criterios analíticos** (AL y/o aCL y/o a β 2GPI positivos en dos o más determinaciones en un intervalo de al menos 12 semanas), **y ausencia de conectivopatía** conocida en el momento del diagnóstico de SAF. Estos pacientes fueron clasificados como **SAFP**.

6.1.1.2. Pacientes con Conectivopatía: SAF Asociado y Conectivopatía No SAF:

El resto de los pacientes incluidos fueron agrupados en función de la asociación de **criterios clínicos** (trombosis y/o morbilidad obstétrica) **y/o analíticos** (AL y/o

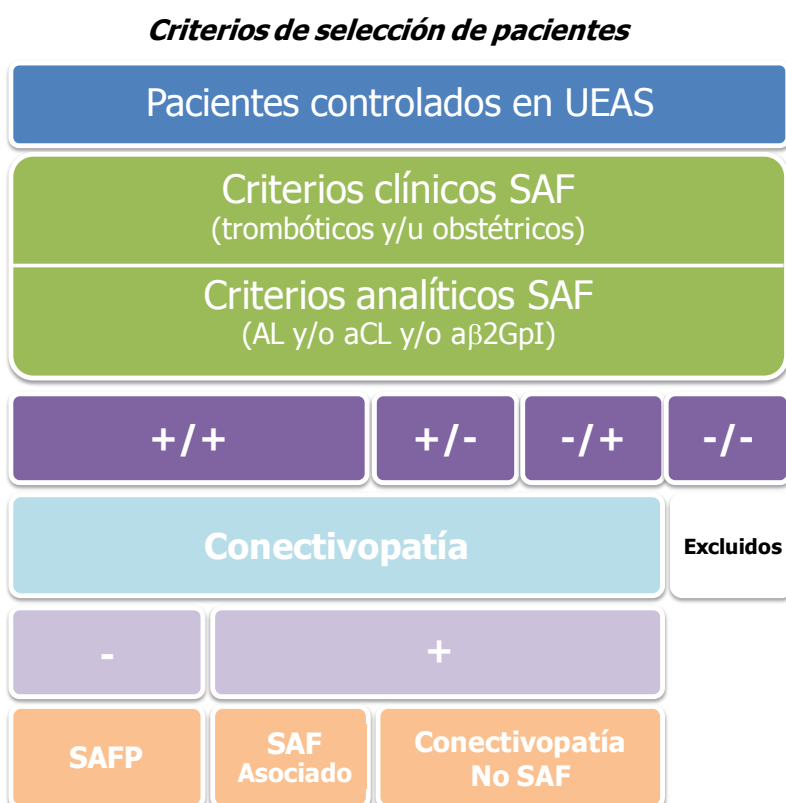
aCL y/o aβ2GPI positivos en dos o más determinaciones en un intervalo de al menos 12 semanas) de SAF, **y la presencia de conectivopatía.**

Así en el caso de presentar ambos **criterios clínicos y analíticos** de SAF y asociar **conectivopatía** fueron asignados al grupo de **SAF Asociado**; en caso de presentar **criterios clínicos o analíticos** y asociar **conectivopatía**, fueron catalogados como **Conectivopatía No SAF.**

6.1.2. Criterios de exclusión:

Se excluyeron del análisis aquellos pacientes controlados en UEAS que no presentaban conectivopatía ni cumplían criterios clínicos y/o analíticos diagnósticos de SAF.

En el siguiente diagrama de flujo se observa el proceso de selección de pacientes en función de los criterios de inclusión y exclusión establecidos.



6.1.3. Variables demográficas:

Se incluyeron para su análisis distintas variables demográficas generales como:

- Sexo
- Edad de la primera visita a UEAS (edad de inclusión)
- Tiempo de seguimiento: considerado como el tiempo desde el momento de la primera visita a UEAS hasta la fecha de finalización de recogida de datos (15 de Junio de 2012).

6.1.4. Variables clínicas:

Se han incluido para su análisis las variables clínicas y factores de riesgo trombótico presentes en el momento de la aparición de los eventos relacionados con el SAF, trombóticos y/u obstétricos; así como aquellas presentes en la primera visita a UEAS y a lo largo del seguimiento.

A continuación se detallan las variables incluidas para su estudio:

- Síndrome inicial y sospecha clínica (motivo por el que el paciente es remitido a UEAS para su valoración).
- Enfermedad Reumática/Conectivopatía asociada. El diagnóstico de las distintas conectivopatías fue establecido siguiendo los criterios de clasificación para cada una de las distintas entidades:
 - LES: dado que la fecha de cierre del estudio (15 de junio de 2012) fue previa a la publicación de los nuevos criterios diagnósticos, los criterios empleados corresponden a los publicados por el Colegio Americano de Reumatología en 1982 y actualizados en 1997. La presencia de sólo 3 de los 4 criterios clínicos mínimos exigidos (56, 237).
 - Síndrome de Sjögren: los criterios diagnósticos empleados corresponden con los publicados en 2002 por el grupo de consenso Americano-Europeo (238).
 - Enfermedad Mixta del Tejido Conjuntivo (EMTC): se han aplicado los criterios diagnósticos propuestos por Alarcón-Segovia en 1989 (239).
 - Esclerodermia: se han aplicado los criterios diagnósticos propuestos en 1980 (240).

- Dermatomiositis: se han aplicado los criterios diagnósticos propuestos por Bohan y Peter (241).
 - Espondilitis anquilosante: se han aplicado los criterios diagnósticos de Nueva York elaborados en 1966 y modificados en 1984 (242).
 - Artritis psoriásica: se han aplicado los criterios CASPAR (*Classification criteria for psoriatic arthritis*) para el diagnóstico de esta entidad (243).
 - Enfermedad de Behçet: se han aplicado los criterios diagnósticos propuestos por el *International Study Group for Behçet Disease* (244).
 - Conectivopatía indiferenciada: que hace referencia a las enfermedades sistémicas autoinmunes que, aún sin cumplir criterios diagnósticos para ninguna de las conectivopatías clásicas, presenta rasgos clínicos e inmunológicos que las sugieren, sin llegar a cumplir criterios suficientes para su diagnóstico (245).
- Antecedentes familiares de conectivopatía y/o SAF.
 - Presencia de patología tumoral.
 - Factores de riesgo trombótico:
 - Congénito: Mutación del FV Leiden y PT-G20210A del gen de la Protrombina, déficit de anticoagulantes naturales (PC y Pts y AT) y resistencia a la proteína C activada.
 - Adquirido:
 - Factores de riesgo trombótico venoso: inmovilización, cirugía, anticoncepción hormonal y tratamiento hormonal sustitutivo, presencia de neoplasia subyacente y gestación concomitante.
 - Factores de riesgo trombótico arterial: HTA (definida con valores de TA elevados en al menos dos ocasiones o toma de fármacos antihipertensivos), Diabetes Mellitus (DM) (definida como niveles de glucemia basal ≥ 126 mg/dL en al menos dos ocasiones, o el uso de insulina o

antidiabéticos orales), Tabaquismo (número de cigarrillos referidos por el paciente), Hipercolesterolemia, Hipertrigliceridemia (HTG) y Obesidad. Estos factores fueron valorados siguiendo las guías NICE (246).

6.1.4.1. Manifestaciones clínicas trombóticas:

De forma retrospectiva se han analizado los datos clínicos relativos a las manifestaciones trombóticas observadas:

- Tipo de fenómeno trombótico (arterial y/o venoso).
 - La TVP fue definida como la combinación de clínica compatible y ecografía doppler positiva.
 - El TEP fue definido mediante tomografía o gammagrafía de ventilación/perfusión y la combinación con hallazgos clínicos compatibles.
 - El ACV fue definido clínicamente por la instauración brusca de focalidad neurológica, y a través de estudios de imagen como tomografía o resonancia magnética.
 - El IAM fue definido por la existencia de cambios electrocardiográficos compatibles, elevación de enzimas cardíacas y clínica compatible.
 - La existencia de trombosis arterial a otros niveles fue definida a través de estudios radiológicos (tomografía o angiografía) y hallazgos clínicos.
- Territorio y localización de trombosis
- Edad de presentación del evento trombótico y Meses desde inclusión hasta la aparición de trombosis
- Número de episodios trombóticos
- Presencia de recurrencia trombótica
- Edad de presentación y Meses hasta la aparición de recurrencia trombótica
- Tipo de tratamiento antitrombótico en el momento de inclusión en el estudio

6.1.4.2. Manifestaciones clínicas obstétricas:

En la población de pacientes de sexo femenino se analizaron los antecedentes clínicos sugestivos de patología obstétrica en el contexto del SAF, tal y como definen los criterios de clasificación de Sidney (39): (a) Una o más muertes fetales inexplicadas de fetos morfológicamente normales más allá de la semana 10 de gestación, ó (b) Uno o más nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales antes de la semana 34 de gestación debido a: (i) eclampsia o pre-eclampsia grave, o (ii) hallazgos concordantes con insuficiencia placentaria, ó (c) tres o más abortos consecutivos inexplicados antes de la semana 10 de gestación, en ausencia tanto de anomalías anatómicas u hormonales maternas y anomalías cromosómicas paternas o maternas.

6.1.4.3. Manifestaciones clínicas No SAF:

Se ha revisado la información referente a aquellas manifestaciones clínicas que aunque frecuentes no son específicas de pacientes con el diagnóstico de SAF. Así, y según los criterios de Sidney (39), se han considerado como hallazgos clínicos asociados a SAF:

- Valvulopatía: acorde a la definición establecida según los criterios de clasificación publicados en 2006 (Tabla 10) (39).
- Manifestaciones neurológicas en las que se incluyen la presencia de: deterioro cognitivo (establecido mediante la realización de un test Mini-Mental), mielopatía transversa (definida como un síndrome cordonal rápidamente progresivo con debilidad en EEII, incontinencia y pérdida sensitiva), epilepsia/convulsiones, presencia de esclerosis múltiple, y migraña.
- Manifestaciones cutáneas: incluyendo la presencia de LR, según definición establecida según los criterios de Sidney (Tabla 11), úlceras cutáneas, lesiones pseudo-vasculíticas, flebitis superficial y hemorragias subungueales.
- Manifestaciones renales: se ha seguido la definición de nefropatía asociada a AAF propuesta según los criterios de Sidney (Tabla 12).
- Trombocitopenia: se ha seguido la definición de trombocitopenia asociada a AAF propuesta según los criterios de Sidney (Tabla 13).

- Síndrome/Fenómeno de Raynaud: dada su frecuencia de asociación con LES y otros conectivopatías se ha revisado su presencia en el grupo de pacientes estudiados. Clínicamente se ha definido por la presencia de episodios intensos, dolorosos, asimétricos relacionados con lesiones isquémicas o desencadenados por cambios posturales o cuando los pacientes presentan criterios de una enfermedad del tejido conectivo asociada; en la exploración se ha empleado la técnica de capilaroscopia para su diagnóstico (247).
- Necrosis avascular: la asociación de esta entidad y el LES se encuentra establecida en la literatura, siendo su origen multifactorial (tratamiento esteroideo, vasculitis y presencia de fenómeno de Raynaud entre otros); también se ha descrito su presencia en el contexto de pacientes con SAEP. Su presencia en las serie de pacientes estudiados se ha definido por los hallazgos radiológicos compatibles (Resonancia Magnética Nuclear) (248).

6.1.5. Variables analíticas:

6.1.5.1. Perfil de autoinmunidad no AAF:

De forma retrospectiva se han analizado los datos analíticos relativos al perfil de autoinmunidad observado en los pacientes estudiados. Dicho perfil incluye la determinación de:

- Anticuerpos antinucleares (ANA) y el grado de positividad correspondiente (negativo, positivo débil, positivo moderado o positivo fuerte). En este caso se analizó también el patrón de fluorescencia (homogéneo, espiculado, periférico o nucleolar).
- Anticuerpos antimitocondriales (AMA) y el grado de positividad correspondiente (negativo, positivo débil, positivo moderado o positivo fuerte).
- Anticuerpos anti-células parietales (PACA) y el grado de positividad correspondiente (negativo, positivo débil, positivo moderado o positivo fuerte).
- Anticuerpos anti-músculo liso (ASMA) y el grado de positividad correspondiente (negativo, positivo débil, positivo moderado o positivo fuerte).

- Anticuerpos extraíbles del núcleo (ENA) y el grado de positividad correspondiente (negativo, positivo débil, positivo moderado o positivo fuerte) a cada uno de los subtipos de anti-ENA estudiados (no se ha analizado la presencia de anticuerpos anti-La dado que se asocian en prácticamente el total de los casos a positividad para anti-Ro):
 - Anticuerpos anti-Smith (anti-Sm)
 - Anticuerpos antirribonucleoproteínas (anti-RNP)
 - Anticuerpos anti-Scl70
 - Anticuerpos anti-Jo1
 - Anticuerpos anti-Ro
- Anticuerpos anti-ADN de cadena simple y doble (anti-ADNn) y el grado de positividad correspondiente (negativo, positivo débil, positivo moderado o positivo fuerte).
- Anticuerpos anticentrómero y el grado de positividad correspondiente (negativo, positivo débil, positivo moderado o positivo fuerte).

6.1.5.2. Estudio básico de hemostasia y anticoagulantes naturales:

Se han analizado de forma retrospectiva los datos analíticos relativos al estudio de hemostasia de rutina y a la determinación de anticoagulantes naturales. Estos datos incluyen:

- Estudio básico de hemostasia: TP, TTPa, TT y Fibrinógeno derivado.
- Determinación de anticoagulantes naturales: PC, PtS y AT.

6.1.5.3. Criterios de laboratorio de SAF:

Se han incluido para su análisis las variables analíticas consideradas como criterio de laboratorio de SAF según los criterios revisados en 2004 en Sydney (39) (Tabla 4), y analizadas acorde a las recomendaciones establecidas por la ISTH (200, 205). Las determinaciones estudiadas fueron las siguientes:

- Determinación de AL: detectada su presencia mediante determinación de:
 - TTPa sensible (baja concentración de PL y sílica como activador) como test de cribaje.

- TVVRd y *Silica Clotting Time* (SCT) como test funcionales, siguiendo los tres pasos diagnósticos recomendados: test de cribaje (con baja concentración de PL), test de mezclas para descartar la presencia de déficit de factores de coagulación, y test confirmatorios (con alta concentración de PL) con el objeto de confirmar la dependencia de PL del inhibidor detectado.
- Determinación de aCL: detectada su presencia mediante técnicas de ELISA los isotipos IgG e IgM.
- Determinación de aβ2GPI: detectada su presencia mediante técnicas de ELISA los isotipos IgG e IgM.

En el caso de los test de TVVRd y la determinación de aCL IgG e IgM, se han analizado un mínimo de 2 y un máximo de 4 determinaciones realizadas en los pacientes estudiados.

En el caso de los test de SCT y la determinación de aβ2GPI IgG e IgM, se han analizado un mínimo de 2 y un máximo de 3 determinaciones realizadas en los pacientes estudiados. Esto se debe a la incorporación de la determinación de SCT en el perfil de estudio de AAF por parte del laboratorio de la Sección de Hemostasia del Hospital Universitario Miguel Servet a partir del año 2009; y a la incorporación de la determinación de aβ2GPI IgG e IgM como criterio diagnóstico de laboratorio solo a partir de 2004.

En todos los casos, y siguiendo las recomendaciones internacionales actuales, las determinaciones fueron realizadas con intervalo mínimo de 12 semanas y máximo de 5 años.

6.2. Métodos:

6.2.1. Determinaciones plasmáticas:

6.2.1.1. Tipo de Muestra y Variables Preanalíticas:

La extracción de sangre se realizó en todos los pacientes con sistema BD Vacutainer® por punción venosa de la fosa antecubital, previa asepsia de la misma. Todas las muestras fueron procesadas en las primeras 4 horas postextracción. La sangre total extraída fue depositada en 2 tubos de vidrio de 4,5 mL (Becton Dickinson

ref 367704) con citrato trisódico 0,129 M al 3,2% como anticoagulante, en una proporción de 1:9 (volumen de citrato:volumen de sangre); y posteriormente centrifugada a 2000 *g* durante 15 minutos.

Parte del plasma obtenido en dicha centrifugación fue procesado para la determinación del estudio básico de hemostasia y anticoagulantes naturales (TP, TTPa, TT, Fibrinógeno derivado, PC, PtS y AT). El plasma restante fue sometido a una segunda centrifugación (doble centrifugación) a 2500 *g* durante 10 minutos, y posteriormente procesado para la determinación de AL (TTVRd y SCT).

Las muestras de plasma han sido procedadas en un cogulómetro de la familia ACL TOP (ACL TOP 700 CTS). La metodología para las pruebas coagulométricas, es la espectrofotometría, la cual está basada en el cambio de luz dispersada asociada con la formación del coágulo de fibrina (absorción de la luz por parte de las hebras de fibrina durante el proceso de conversión de fibrinógeno en fibrina). Los analizadores de la familia ACL TOP realizan las mediciones mediante técnicas coagulométricas por:

- Turbidimetría/Inmunoturbidimetría (Detección óptica a una longitud de onda de 671 nm. La absorción de la luz aumenta a medida que va progresando la formación del coágulo de fibrina. La transmisión de luz a través de la muestra decrece continuamente y es medida por el fotodetector). Cuando se emplean anticuerpos que se unen a las proteínas a estudio se denomina inmunoturbidimetría.
- Colorimetría/Cromogénicas (leídas a una longitud de onda de 405 nm).

Los parámetros analíticos del estudio básico de hemostasia son medidos mediante técnicas turbidimétricas/inmunoturbidimétricas (TP, TTPa, TT, fibrinógeno derivado, TTVRd y SCT mediante turbidimetría y PtS mediante inmunoturbidimetría) y colorimétricas/cromogénicas (PC y AT).

6.2.1.2. Estudio básico de hemostasia y anticoagulantes naturales:

Los reactivos empleados en la determinación de los parámetros básicos del estudio de coagulación y anticoagulantes naturales se detallan a continuación.

- Tiempo de Protrombina (TP): Esta prueba refleja la eficacia global de la vía extrínseca. Es sensible a cambios en los factores V, VII y X y menos para el

factor II (protrombina). Para la determinación del TP se empleó el reactivo HemosIL® RecombiPlasTin 2G - 0020003050 (Instrumentation Laboratory Company. Bedford, MA, EEUU). El reactivo de TP incluido en el Kit RecombiPlasTin 2G, después de su reconstitución con el Diluyente RecombiPlasTin 2G, es un preparado liposómico que contiene Factor Tisular Recombinante humano relipidado con un fosfolípido sintético mezclado con cloruro cálcico, tampón y conservantes. *Principio:* En el test del TP, la adición del reactivo al plasma del paciente, en presencia de iones calcio, inicia la activación de la vía extrínseca de la coagulación. Esto resulta finalmente en la conversión del fibrinógeno en fibrina, con la formación de un gel sólido. El tiempo transcurrido desde la mezcla de plasma y reactivos y el inicio de la formación del coágulo es el TP o tiempo de Quick. *Resultados:* Los resultados del TP se expresan en segundos y en % respecto al TP de un plasma problema (Actividad de Protrombina). *Valores esperados:* Los valores de normalidad en nuestro laboratorio están entre 9,4 y 12,5 segundos.

- Tiempo de Tromboplastina Parcial activada (TTPa): El TTPa es una prueba sensible a la deficiencia de factores procoagulantes del plasma así como a la presencia de ciertos inhibidores de la coagulación. Sirve para detectar anomalías en la vía intrínseca de la coagulación: factores VIII, IX, XI y XII. También detecta deficiencias severas de los factores II, V, X y fibrinógeno. Para la determinación del TTPa se empleó el reactivo HemosIL® SynthASil – 0020006800 (Instrumentation Laboratory Company. Bedford, MA, EEUU). *Principio:* En el test TTPa, el plasma del paciente es incubado con una cantidad óptima de fosfolípidos, una superficie de contacto cargada negativamente y tampón, lo que inicia la activación de la vía intrínseca de la coagulación. Después de una incubación a 37°C durante un determinado periodo de tiempo, la adición de cloruro cálcico desencadena el proceso de la coagulación y se medirá el tiempo requerido para la formación del coágulo. El TTPa incluido en el kit SynthASil es un reactivo líquido tamponado que contiene fosfolípidos sintéticos, los cuales tienen una actividad óptima similar a las plaquetas y un activador de sílice de naturaleza coloidal que produce una activación óptima de la fase de contacto de la coagulación. SynthASil es un reactivo tamponado que

contiene fosfolípidos sintéticos de alta calidad, los cuales tienen una actividad óptima similar a las plaquetas y un activador de sílice de naturaleza coloidal que produce una activación óptima de la fase de contacto de la coagulación. Una vez mezclada una alícuota del reactivo, calcio y una alícuota de plasma, se produce la coagulación de la misma. El tiempo transcurrido desde la adición del SynthASil hasta la formación del coágulo es el tiempo de cefalina. SynthASil es sensible a concentraciones bajas de los factores de contacto, factores de la vía intrínseca y común, a los efectos anticoagulantes de la heparina y a la presencia de inhibidores, particularmente al anticoagulante lúpico. *Resultados:* Los resultados del TTPa se expresan en segundos y/o ratio (tiempo de cefalina problema / tiempo de cefalina control). En este trabajo se utilizó el tiempo de cefalina expresado en segundos. *Valores esperados:* Los valores de normalidad en nuestro laboratorio están entre 25 y 38 segundos.

- Tiempo de Trombina (TT): *Principio:* Al producirse un trauma o daño vascular, la trombina formada escinde al fibrinógeno soluble en monómeros de fibrina que polimerizan espontáneamente y luego son estabilizados dando lugar a la malla insoluble de fibrina. El TT evalúa esta última etapa de la coagulación, es decir, la conversión del fibrinógeno a fibrina. Por lo tanto, la anomalía en el nivel funcional del fibrinógeno, la presencia de sustancias que interfieran en la acción de la trombina sobre el fibrinógeno (heparina, hirudina) o las que bloquean la polimerización de los monómeros de fibrina conducen a un prolongamiento del test TT. La alteración del TT puede deberse a: desórdenes cualitativos o cuantitativos del fibrinógeno, actividad fibrinolítica aumentada, terapias con anticoagulante, terapias fibrinolíticas, etc. El TT mide el tiempo que tarda en coagular un plasma citratado, incubado a 37°C y en presencia de una solución de trombina bovina purificada de actividad fija. Para la determinación del TT se empleó el reactivo HemosIL® Trombin Time - 0009758515 (Instrumentation Laboratory Company. Bedford, MA, EEUU). *Resultados:* Los resultados del TT se expresan en segundos. *Valores esperados:* El intervalo de normalidad del tiempo de trombina se establece en nuestro laboratorio entre los 17,5 y 26,5 segundos.

- Fibrinógeno derivado: *Principio*: el cálculo del fibrinógeno se lleva a cabo a través de un método basado en el TP. Se cuantifica relacionando la absorbancia o la dispersión de luz producida durante la formación del coágulo con la de un calibrador. La diferencia entre la luz dispersada en el final del tiempo de adquisición y antes de la transformación del fibrinógeno a fibrina es el parámetro derivado de la curva de calibración que se correlaciona con la concentración de fibrinógeno soluble. *Resultados*: Los resultados del fibrinógeno derivado se expresan en g/L. *Valores esperados*: Los valores de normalidad en nuestro laboratorio se establecen entre 1,4-4,0 g/L.
- Proteína C (PC): *Principio*: La PC es una proteína dependiente de Vitamina K que está presente en el plasma como zimógeno. *In vivo*, la trombina activa la PC en presencia de Trombomodulina. *In vitro* la PC puede activarse por la fracción proteica derivada del veneno de la serpiente *Agkistrodon contortrix contortrix*. El nivel de PC se determinó en plasma citratado a través de un test cromogénico que utiliza el reactivo HemosIL[®] Protein C (Instrumentation Laboratory Company. Bedford, MA, EEUU). El ensayo se basa en el empleo de un substrato cromogénico sintético y se realiza en dos etapas: 1) Incubación del plasma con el activador de la PC derivado del veneno de la serpiente *Agkistrodon contortrix contortrix* y 2) Cuantificación de la PC activada usando un substrato cromogénico sintético pyroGlu-Pro-Arg-pNA.HCl; la Paranitroanilina liberada se mide cinéticamente a 405 nm, siendo su nivel directamente proporcional a la actividad de la PC de la muestra. *Resultados*: Los resultados de la PC se informan en actividad (%). *Valores esperados*: Los niveles de PC son bajos en neonatos y niños pequeños, y durante la adolescencia aumentan hasta niveles propios del adulto. Los niveles de actividad de PC normales para un adulto se establecen, en nuestro laboratorio entre el 80–120 %.
- Proteína S (PtS): *Principio*: La PtS es un cofactor dependiente de la vitamina K que interviene en los procesos anticoagulantes y profibrinolíticos de la PC activada. La PtS está presente en el plasma en dos formas: PtS libre (40%) y PtS ligada a la proteína transportadora de la fracción C4b del complemento (C4BP) (60%). Sólo la PtS libre tiene actividad funcional como cofactor. La PtS libre se determinó de forma automatizada en muestras de

plasma citratado mediante turbidimetría mediante partículas de látex. Se empleó como reactivo el kit HemosIL™ Free Protein S (Instrumentation Laboratory Company. Bedford, MA, EEUU). En este ensayo se determinó el incremento de turbidez debido a la aglutinación de dos reactivos de látex. La C4BP adsorbida sobre un primer reactivo de látex reacciona con una alta afinidad con la PtS libre del plasma del paciente, en presencia de iones Ca^{++} . La PtS libre unida a la C4BP del látex provoca la aglutinación del segundo reactivo de látex, el cual está recubierto con un anticuerpo monoclonal dirigido contra la PtS humana. El grado de aglutinación será directamente proporcional a la concentración de PtS libre en el plasma problema. *Resultados:* Los resultados de la Pt S se informan en actividad (%). *Valores esperados:* Los niveles de actividad de PtS libre normales para un adulto se establecen, en nuestro laboratorio entre el 60-140%.

- Antitrombina (AT): *Principio:* La AT o Cofactor I de la Heparina es el principal inhibidor fisiológico de la coagulación sanguínea y es esencial para que la terapia anticoagulante con Heparina sea efectiva. La AT mediante su acción inhibidora de las proteasas de la coagulación, especialmente trombina, factor Xa y factor IXa, evita procesos incontrolados de la coagulación y posibles accidentes trombóticos. Los déficits de AT están asociados a un alto riesgo de enfermedades tromboembólicas. La determinación se realizó sobre plasma citratado empleando el kit Antitrombina Líquida - 020300400 (Instrumentation Laboratory Company. Bedford, MA, EEUU). Se trata de una técnica basada en un substrato cromogénico sintético y una inactivación del factor Xa. El método es como consecuencia específico y no es alterado por el Cofactor II de la Heparina. El nivel de AT en el plasma de pacientes es medido automáticamente en el coagulómetro en dos etapas: 1) En la primera, se incuba el plasma problema con el reactivo factor Xa en presencia de un exceso de heparina, 2) posteriormente se realiza una cuantificación de la actividad del factor Xa residual con un substrato cromogénico sintético. La Paranitroanilina liberada es medida cinéticamente a 405 nm siendo su nivel inversamente proporcional a la actividad de la AT de la muestra. *Resultados:* Los resultados de la AT se informan en actividad (%). *Valores esperados:* El

intervalo de normalidad de los niveles de antitrombina se establece en nuestro laboratorio entre el 80-120 % para la población adulta.

6.2.1.3. Determinación de AL:

Para la determinación de AL se han empleado las técnicas de determinación del TVVRd y SCT empleando los siguientes reactivos:

- HemosIL™ LAC Screen/HemosIL™ LAC Confirm: Test integrado basado en el método del TVVRd, donde el Veneno de la Víbora de Russell en presencia de Calcio activa directamente al Factor X. El test de cribaje (LAC Screen) consiste en un TVVRd en presencia de un reactivo con una baja concentración en PL que lo hace más sensible al AL. Por lo que respecta al test confirmatorio (LAC Confirm) consiste en TVVRd en presencia de un reactivo con una alta concentración de PL (bicapa) que neutraliza el AL normalizando el tiempo de coagulación. Tanto LAC Screen como LAC Confirm no se ven afectados por la presencia de posibles deficiencias de factores de coagulación de la fase de contacto, así como deficiencias o presencia de inhibidores de los factores VII, VIII y IX. La presencia de heparina (en concentraciones de hasta 1 U/mL) es neutralizada por la presencia de polibreno en ambos reactivos.
- HemosIL™ Silica Clotting Time Screen/HemosIL™ Silica Clotting Time Confirm: Test integrado basado en la activación directa de la vía intrínseca de la coagulación por la sílica coloidal en presencia de Calcio. El test de cribaje (SCT Screen) presenta una baja concentración en PL que lo hace más sensible al AL. Por lo que respecta al test confirmatorio (SCT Confirm), una alta concentración de PL sintéticos neutraliza el AL normalizando el tiempo de coagulación. Tanto SCT Screen como SCT Confirm no se ven afectados por la presencia de posibles deficiencias de factores de coagulación o de inhibidores. La presencia de heparina (en concentraciones de hasta 0,4 U/mL) es neutralizada por la presencia de polibreno en ambos reactivos.
- Test de Mezclas para HemosIL™ LAC Screen y HemosIL™ SCT Screen: Según las recomendaciones de la ISTH (200, 205), se han llevado a cabo test de mezclas para cada uno de los reactivos de cribaje. El test se

realizaba diluyendo cada muestra de plasma a estudio con un volumen de plasma normal preparado a partir de alícuotas de plasma de individuos sanos, para mantener una ratio 1:1.

En todos los casos (test de cribaje, test de mezclas y test de confirmación), los resultados son expresados en ratio de los resultados obtenidos del plasma del paciente respecto a los resultados obtenidos de un PPN (ambos expresados en segundos):

$$\text{Ratio AL} = (\text{Tiempo de Coagulación Paciente} / \text{Tiempo de Coagulación PPN})$$

Este hecho permite disminuir la variabilidad intra e interlaboratorio, y en el caso de SCT, ser insensible a las muestras de pacientes en tratamiento con warfarina.

Así el cálculo de la ratio de AL para los test de cribaje, mezclas y confirmación se realizó de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} \text{Ratio LAC Screen} &= (\text{LAC Screen Paciente} / \text{LAC Screen PPN}) \\ \text{Ratio LAC mezcla} &= (\text{LAC mezcla Paciente} / \text{LAC mezcla PPN}) \\ \text{Ratio LAC Confirm} &= (\text{LAC Confirm Paciente} / \text{LAC Confirm PPN}) \\ \text{Ratio SCT Screen} &= (\text{SCT Screen Paciente} / \text{SCT Screen PPN}) \\ \text{Ratio SCT mezcla} &= (\text{SCT mezcla Paciente} / \text{SCT mezcla PPN}) \\ \text{Ratio SCT Confirm} &= (\text{SCT Confirm Paciente} / \text{SCT Confirm PPN}) \end{aligned}$$

Según las pautas indicadas por la ISTH (200) la expresión e interpretación de resultados debe realizarse empleando la ratio de AL normalizada entre el test de cribaje y el de confirmación para cada uno de los test realizados:

$$\begin{aligned} \text{Ratio LAC Normalizada} &= (\text{Ratio LAC Screen} / \text{Ratio LAC Confirm}) \\ \text{Ratio SCT Normalizada} &= (\text{Ratio SCT Screen} / \text{Ratio SCT Confirm}) \end{aligned}$$

6.2.1.3.1. Grado de intensidad de positividad de AL:

En cuanto a la interpretación de resultados, la intensidad de positividad para cada una de las determinaciones realizadas, fue expresada en función del grado de positividad de la Ratio Normalizada según la siguiente escala:

$$\begin{aligned} \text{Ratio Normalizada AL} &\geq 2,0: \text{ Positividad Fuerte} \\ \text{Ratio Normalizada AL} &1,5-2,0: \text{ Positividad Moderada} \\ \text{Ratio Normalizada AL} &1,5-2,0: \text{ Positividad Débil} \end{aligned}$$

La **media de la intensidad de positividad** de AL para cada uno de los dos test fue calculada mediante la siguiente escala:

- **Positividad Débil:** Todas las determinaciones positivas con Positividad Débil
- **Positividad Débil-Moderada:** 1 ó más determinaciones con Positividad Débil y al menos 1 determinación con Positividad Moderada
- **Positividad Moderada:** Todas las determinaciones positivas con Positividad Moderada
- **Positividad Moderada-Fuerte:** 1 ó más determinaciones con Positividad Moderada y al menos 1 determinación con Positividad Fuerte
- **Positividad Fuerte:** Todas las determinaciones positivas con Positividad Fuerte

6.2.1.3.2. Determinación de los puntos de corte:

De acuerdo con las recomendaciones establecidas (200, 205), se realizó el cálculo de los puntos de corte de nuestro laboratorio para cada uno de los test realizados (cribaje, mezclas y confirmatorio) tanto para el TVRd (HemosIL™ LAC Screen/Confirm) y SCT (HemosIL™ Silica Clotting Time Screen/Confirm). Fueron estudiados los plasmas de 40 adultos sanos de edad inferior a 50 años, estableciéndose el punto de corte en valores superiores al percentil 99 de la serie.

El resultado del punto de corte en nuestro laboratorio para el test de cribaje (HemosIL™ LAC Screen y HemosIL™ Silica Clotting Time Screen) expresado en ratio fue de **1,2** para ambos test (1,202 y 1,207 respectivamente). Es decir, resultados de los test de cribaje iguales o superiores a este valor serían altamente sugestivos de la presencia de AL.

Idéntico procedimiento fue llevado a cabo para los test de confirmación (HemosIL™ LAC Confirm y HemosIL™ Silica Clotting Time Confirm) y los test de mezclas para cada uno de los reactivos de cribaje. El resultado del punto de corte en nuestro laboratorio fue de **1,11** para el test confirmatorio (1,11 y 1,109 para LAC y SCT respectivamente) y de **1,13** para el test de mezclas (1,127 y 1,129 para LAC y SCT respectivamente). En este caso, resultados de los test de confirmación con sobrecarga de PL iguales o inferiores a este valor serían altamente sugestivos de la presencia de AL.

Por lo tanto consideraremos la **presencia de AL positivo** ante los siguientes resultados:

(Ratio LAC Screen \geq 1,2 / Ratio LAC Confirm) = Ratio LAC Normalizada \geq 1,2
(Ratio SCT Screen \geq 1,2 / Ratio SCT Confirm) = Ratio SCT Normalizada \geq 1,2

6.2.1.3.3. Determinación de AL y pacientes anticoagulados:

En el caso de pacientes en tratamiento indefinido con anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K y siguiendo las recomendaciones de la ISTH (205), para evitar la interpretación errónea de resultados (falso positivo) debido a la existencia de un tiempo de coagulación basal prolongado, se realizó la determinación de AL a los 7-14 días de suspendido tratamiento anticoagulante o si el valor de INR era inferior a 1,5. Si los pacientes mantenían terapia puente con heparina de bajo peso molecular, la extracción para determinación de AL era realizada al menos 12 horas después de administrada la última dosis de heparina.

6.2.2. Estudio Autoinmunidad:

6.2.2.1. Tipo de muestra:

La extracción de sangre se realizó en todos los pacientes con sistema BD Vacutainer® por punción venosa de la fosa antecubital, previa asepsia de la misma. Todas las muestras fueron procesadas en las primeras 4 horas postextracción. La sangre total extraída fue depositada en 1 tubo de plástico de 6 mL (Becton Dickinson ref 368175) que contiene un activador de la coagulación con silicón. Se debe permitir la coagulación completa de la sangre antes de la centrifugación a 2000-2500 g durante 10 minutos, ya que si no se hace de esta forma, la fibrina puede ocasionar interferencias en algunos instrumentos (lectura, aspiración o pipeteo de muestras). Adicionalmente se recomienda que el tubo este en posición vertical y bien tapado para evitar la contaminación exógena y prevenir la evaporación o la posibilidad de producir derrames o aerosoles.

El tiempo máximo permitido entre la obtención de la sangre y su separación para la obtención del suero es de 2 horas. Una vez que el suero ha sido separado la muestra es estable a temperatura ambiente durante 8 horas y hasta 48 horas a 4°C. En caso de que la muestra sea procesada pasadas 48 horas el suero debe ser congelado a -20° C.

6.2.2.2. Técnica de Inmunofluorescencia Indirecta:

La técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI) se basa en la detección de complejos antígeno-anticuerpo mediante el empleo de enzimas unidas al antígeno o al anticuerpo, los cuales actúan sobre determinados sustratos para dar origen a productos coloreados que pueden ser visualizados mediante microscopía de fluorescencia. La intensidad de color será directamente proporcional a la cantidad de complejos antígeno-anticuerpo que se ha formado y por lo tanto directamente proporcional a la concentración de antígeno o anticuerpo investigado en la muestra analizada. En la actualidad los sustratos más habitualmente empleados corresponden a cultivos procedentes de distintas líneas celulares ya fijados y permeabilizados.

Estos sustratos (cultivos celulares dispuestos sobre portaobjetos) son incubados con el suero del paciente durante 30-60 minutos para posteriormente ser sometidos a un doble lavado con buffer PBS durante 10-20 minutos. Anticuerpos anti IgG marcados con un conjugado de fluoresceína isocianato (FITC) son añadidos y se procede a una segunda incubación durante 30-60 minutos seguida de un nuevo lavado. Los anticuerpos añadidos a la muestra marcados con el conjugado reaccionan con los autoanticuerpos presentes en la muestra de suero del paciente, y su presencia es detectada mediante luz ultravioleta y la emisión de fluorescencia verde manzana empleando un microscopio de fluorescencia (249).

Los reactivos comerciales empleados para la detección de ANA, AMA, ASMA y PACA mediante técnicas de IFI se detallan a continuación.

- Nova Lite® Hep-2 ANA Kits/Substrate Slides: Se trata de un ensayo por IFI para el cribaje y determinación semicuantitativa de ANA en suero humano. *Principio*: Los ANA del suero se unen a sus correspondientes antígenos presentes en las células Hep-2 (células cultivadas en monocapa provenientes de una línea celular humana de carcinoma laríngeo epitelial). Una vez unidos, los anticuerpos se ponen de manifiesto mediante la incubación con un anticuerpo anti-IgG humana conjugado con fluoresceína y se visualizan por microscopía de fluorescencia. Las muestras de suero de los pacientes son diluídas a una dilución 1:40 con un tampón de PBS. *Resultados*: Las células depositadas en el portaobjetos son examinadas mediante microscopio de fluorescencia (250-400x). Las muestras positivas

para autoanticuerpos mostrarán una fluorescencia de color verde manzana en las áreas de la célula o del núcleo donde se ha enlazado el autoanticuerpo. Se considerará una muestra como negativa si la tinción específica es igual o inferior al control negativo empleado. Se considerará un muestra como positiva si la tinción específica es superior al control negativo utilizado, existiendo diferentes patrones de fluorescencia nuclear y/o citoplasmática dependiendo de los tipos y de las cantidades relativas de autoanticuerpos presentes en la muestra. Los principales patrones de tinción son: 1) **Homogéneo**: Tinción sólida del núcleo con o sin enmascaramiento aparente de los nucleolos; 2) **Periférico**: Tinción sólida, primordialmente alrededor de la región más exterior del núcleo y tinción más débil hacia la parte central del núcleo; 3) **Moteado**: Tinción fina o de apariencia granulosa del núcleo, generalmente sin tinción fluorescente de los nucleolos; 4) **Nucleolar**: Tinción con motas grandes y gruesas en el núcleo, generalmente en número inferior a 6 por célula, con o sin motas finas ocasionales; 5) **Centromérico**: Patrón de tinción con motas discretas. Las motas del núcleo son muy discretas y normalmente son múltiplos de 46; y 6) **Mitocondrial**: Moteado discreto del citoplasma y relativamente moderado en el área del núcleo, considerando este patrón citoplasmático reticular con fluorescencia de fina a grosera y núcleos y nucléolos no reactivos es indicativo de la presencia de AMA. *Valores*: Una vez determinado el patrón de tinción de cada muestra su intensidad es ponderada de acuerdo con los siguientes criterios: Fluorescencia verde manzana brillante (4+), Fluorescencia verde manzana claro (3+), Fluorescencia positiva claramente visible (2+) y finalmente la menor fluorescencia específica que permite diferenciar claramente una estructura celular nuclear y/o citoplasmática de la fluorescencia de fondo.

- Anti-Smooth Muscle Antibodies® (Biosystems): Reactivo empleado en la detección de ASMA y PACA mediante IFI en las muestras de suero estudiadas. *Principio*: Los autoanticuerpos del suero dirigidos contra el músculo liso (ASMA) y las células parietales (PACA) se unen a sus correspondientes antígenos presentes en la preparación que contiene una sección de estómago de rata. El complejo antígeno-anticuerpo resultante se detecta mediante la incubación con un anticuerpo contra las

inmunoglobulinas humanas conjugado con fluoresceína y visualizado por microscopía de fluorescencia. Las muestras de suero de los pacientes son diluidas a una dilución 1:20 en un tampón de PBS. *Resultados:* Las células depositadas en el portaobjetos son examinadas mediante microscopio de fluorescencia (250-400x). Para la lectura deben seleccionarse los campos de observación de la zona interior de la sección de tejido. La intensidad de fluorescencia en la periferia del tejido no es representativa de la preparación. La observación de marcaje fluorescente específico que se describe a continuación indica un resultado positivo a la dilución recomendada: 1) **ASMA:** Marcaje de la mucosa muscular, las capas de músculo de los vasos sanguíneos y las fibras interglandulares, en el estómago de rata; 2) **PACA:** Marcaje reticular intracelular citoplasmático de las células parietales de la mucosa gástrica de rata. *Valores:* Las muestras positivas pueden ser tituladas, definiéndose el título como la dilución mayor que da resultado positivo. Cuando no se observa ninguno de los marcajes específicos descritos, el resultado es negativo para los autoanticuerpos indicados.

En las técnicas de IFI se ha empleado un sistema automatizado BEELINE 220s® (HTZ) que permite llevar a cabo la dilución de la muestra y el pipeteado de reactivos, el lavado de portaobjetos y microplacas, dispensación de reactivos, así como realizar las incubaciones indicadas. La lectura de intensidad de fluorescencia se realiza mediante microscopio Nikon Eclipse 50i® que incorpora un epi-iluminador de fluorescencia que permite la obtención de imágenes con menos fondo.

6.2.2.3. Técnicas de ELISA:

La técnica de ELISA es un procedimiento de ensayo inmunoenzimático basado en la detección de antígenos o anticuerpos inmovilizados sobre una fase sólida mediante anticuerpos que directa o indirectamente producen una reacción. La prueba recurre al empleo de inmunógenos, haptenos o anticuerpos marcados con un sustrato cromogénico. Tras incubación la actividad enzimática presente es proporcional a la intensidad de color desarrollado y puede ser medido espectrofotométricamente. La fase sólida debe permitir el manejo técnico (especialmente en los procesos de lavado)

y la unión de antígenos o anticuerpos sobre su superficie. . Normalmente se utilizan microplacas de poliestireno de fondo plano de 96 pocillos y un volumen de 350 µL.

Todo test de ELISA consta de varias fases: 1) sensibilización de la placa, 2) el antígeno o anticuerpo se fija a una superficie, 3) aplicación de la muestra a estudio, 4) medición de controles positivo y negativo, 5) detección y caracterización a través de anticuerpos marcados, 6) incubación con la muestra, 7) incubación con el sistema de detección y 8) adición del sustrato.

Existen distintos tipos de test, el empleado en nuestra serie de pacientes para determinación del perfil de autoanticuerpos (AAF y no AAF) es el ELISA indirecto. Este método consiste en la fijación inicial al soporte insoluble de antígenos específicos para los anticuerpos objeto de estudio seguido de un lavado para eliminar los antígenos fijados deficientemente o no fijados. En un segundo paso se añade el suero problema, de manera que los anticuerpos presentes reaccionarán específicamente con los antígenos fijados al soporte, seguido de un lavado para eliminar los anticuerpos marcados que no hayan reaccionado. Posteriormente, se añaden los anti-anticuerpos conjugados con una enzima que reaccionan con los anticuerpos específicos añadidos en el paso anterior y que se encuentran fijados a los antígenos lavando para eliminar los anti-anticuerpos marcados que no hayan reaccionado. Para finalizar, se añade un sustrato sobre el que actúa la enzima marcadora emitiendo color y se realiza una lectura colorimétrica del mismo. Las enzimas escogidas como marcadores más utilizadas son la fosfatasa alcalina, la peroxidasa de rábano y la β-galactosidasa.

En los pacientes incluidos en nuestra serie las técnicas de ELISA has sido empleadas para el estudio de anticuerpos no AAF como anti-ENA, anti-Ro, anti-Sm, anti-RNP, anti-Scl-70 y anti-Jo-1 y anti-ADNn, así como para la determinación de AAF: acL y aβ2GpI.

6.2.2.3.1. Determinación de perfil de anticuerpos no AAF:

Para la determinación de anticuerpos no AAF en los pacientes de nuestra serie se emplearon los siguientes métodos de estudio:

- QUANTA Lite ENA Profile EIA[®] (Inova Diagnostics): Ensayo diseñado para el cribado cualitativo in-vitro de la presencia en suero humano de autoanticuerpos IgG contra los antígenos nucleares extraíbles (ENAs)

siguientes: SSA/Ro (60 y 52kD), SSB/La, Sm, Sm/RNP, Scl-70 y Jo-1. *Principio:* Cada pocillo de una tira de 8 de la placa de poliestireno está preimpregnado con uno de los siguientes ENAs: SSA/Ro (60 y 52kD), SSB/La, Sm, Sm/RNP, Scl-70, o Jo-1. Se añaden los controles pre-diluidos y las muestras de paciente diluidas (1:101) y los autoanticuerpos que reconocen los antígenos se ligan durante la primera incubación. Tras el lavado de los pocillos para eliminar las proteínas no fijadas, se añade conjugado IgG purificado de cabra anti-humano marcado con peroxidasa. El conjugado se fija al autoanticuerpo humano de captura y el exceso de conjugado no fijado se elimina mediante un segundo lavado. El conjugado fijado se visualiza con tetrametilobenzidina 3,3',5,5' (TMB) dando un color azul. La intensidad es proporcional a la concentración de autoanticuerpos en la muestra. Para parar la reacción se añade a cada pocillo ácido fosfórico. Esto produce un color amarillo a punto final, legible a 450 nm. *Valores:* <8 UI/mL Negativo, 8-12 UI/mL Dudoso y >12 UI/mL Positivo.

En caso de positividad para anticuerpos anti-ENA en los test de cribaje se realizará estudio de la presencia de anticuerpos específicos contra antígenos nucleares extraíbles de manera individualizada (SSA/Ro, SSB/La, Sm, RNP, Scl-70 y Jo-1) empleando los siguientes reactivos: QUANTA-Lite[®] Sm ELISA, QUANTA-Lite[®] RNP ELISA, QUANTA-Lite[®] Scl-70 ELISA, QUANTA-Lite[®] Jo-1 ELISA y QUANTA-Lite[®] SS-A/Ro, SSB/La ELISA. En todos los casos el test se llevaba a cabo según el siguiente ensayo:

- QUANTA-Lite[®] ELISA (Inova Diagnostics): Kits comerciales basados en la técnica ELISA diseñados para la detección semicuantitativa de anticuerpos anti-Sm, anti-RNP, anti-Scl-70, anti-Jo-1, anti-SS-A (anti-Ro) y anti-SS-B (anti-La) en suero humano. *Principio:* Los pocillos de la microplaca contienen cada uno de los antígenos correspondientes altamente purificados que se han unido en condiciones que mantienen su estado nativo. Se añaden los controles pre-diluidos y las muestras de paciente diluidas (1:101) y los autoanticuerpos presentes en la muestra se ligan durante la primera incubación. El resto de componentes no unidos se elimina mediante lavado y se añade conjugado anti IgG humana a cada pocillo. Un segundo paso de incubación permite que el conjugado se una a los anticuerpos

presentes. Tras un lavado que elimina el conjugado sobrante, se añade un sustrato cromogénico y tras incubación la actividad enzimática presente en el pocillo es proporcional a la intensidad de color desarrollado. El ensayo puede ser evaluado fotométricamente comparando la intensidad de color en las muestras con la de los controles. El conjugado fijado se visualiza con TMB dando un color azul. La intensidad es proporcional a la concentración de autoanticuerpos en la muestra. Para parar la reacción se añade a cada pocillo ácido sulfúrico. La lectura de absorbancia se lleva a cabo a 450 nm. *Valores:* <20 UI/mL Negativo, 20-39 UI/mL Positivo débil, 40-80 UI/mL Positivo moderado y >80 UI/mL Positivo fuerte.

Por último la determinación de anticuerpos anti-ADNn fue realizada según el siguiente ensayo:

- QUANTA-Lite[®] dsDNA ELISA (Inova Diagnostics): Kit comercial basado en la técnica ELISA diseñado para la detección semicuantitativa de anticuerpos anti-ADNn en suero humano. *Principio:* Los pocillos de la microplaca contienen ADN de doble cadena de timo de ternera altamente purificado que se han unido en condiciones que mantienen su estado nativo. Se añaden los controles pre-diluidos y las muestras de paciente diluidas (1:101) y los autoanticuerpos anti-ADNn presentes en la muestra se ligan durante la primera incubación. El resto de componentes no unidos se elimina mediante lavado y se añade conjugado anti IgG humana a cada pocillo. Un segundo paso de incubación permite que el conjugado se una a los anticuerpos presentes. Tras un lavado que elimina el conjugado sobrante, se añade un sustrato cromogénico y tras incubación la actividad enzimática presente en el pocillo es proporcional a la intensidad de color desarrollado. El ensayo puede ser evaluado fotométricamente comparando la intensidad de color en las muestras con la de los controles. El conjugado fijado se visualiza con TMB dando un color azul. La intensidad es proporcional a la concentración de autoanticuerpos en la muestra. Para parar la reacción se añade a cada pocillo ácido sulfúrico. La lectura de absorbancia se lleva a cabo a 450 nm. *Valores:* 0-200 UI/mL Negativo, 201-300 UI/mL Positivo débil, 301-800 UI/mL Positivo moderado y ≥ 800 UI/mL Positivo fuerte.

6.2.2.3.1. Determinación de perfil de anticuerpos AAF: aCL y a β 2GpI

Para la determinación de aCL y a β 2GpI en los pacientes de nuestra serie se emplearon los siguientes métodos de estudio:

- QUANTA-Lite[®] ACA IgM III y QUANTA-Lite[®] ACA IgG III (Inova Diagnostics): Kit comercial basado en la técnica ELISA diseñado para la detección semicuantitativa de aCL IgM e IgG en suero humano. *Principio*: Los pocillos de la microplaca contienen antígeno cardiolipina altamente purificado que se han unido en condiciones que mantienen su estado nativo. Se añaden los controles pre-diluidos y las muestras de paciente diluidas (1:101) y los autoanticuerpos aCL IgG y/o IgM presentes en la muestra se ligan durante la primera incubación. El resto de componentes no unidos se elimina mediante lavado y se añade conjugado anti IgG humana a cada pocillo. Un segundo paso de incubación permite que el conjugado se una a los anticuerpos presentes. Tras un lavado que elimina el conjugado sobrante, se añade un sustrato cromogénico y tras incubación la actividad enzimática presente en el pocillo es proporcional a la intensidad de color desarrollado. El conjugado fijado se visualiza con TMB dando un color azul. Una vez que se hay detenido la producción enzimática de producto coloreado, se determina la presencia o ausencia de anticuerpos contra la cardiolipina por medio de la comparación de la intensidad óptica de la muestra con la de una curva de calibración de cinco puntos. La intensidad es proporcional a la concentración de autoanticuerpos en la muestra. Para parar la reacción se añade a cada pocillo ácido sulfúrico. La lectura de absorbancia se lleva a cabo a 450 nm y los resultados se dan a conocer de forma semicuantitativa en unidades estándar de aCL IgM y/o IgG (MPL y GPL respectivamente). *Valores*: <12,5 MPL Negativo y <15 GPL Negativo, >12,5 MPL Positivo y >15 GPL Positivo.
- QUANTA-Lite[®] β 2 GPI IgM y QUANTA-Lite[®] β 2 GPI IgG (Inova Diagnostics): Kit comercial basado en la técnica ELISA diseñado para la detección semicuantitativa de a β 2GpI IgM e IgG en suero humano. *Principio*: El antígeno β 2GpI purificado que se ha unido en condiciones que mantienen su estado nativo. Se añaden los controles pre-diluidos y las muestras de paciente diluidas (1:101) y los autoanticuerpos a β 2GpI IgG y/o IgM

presentes en la muestra se ligan durante la primera incubación. El resto de componentes no unidos se elimina mediante lavado y se añade conjugado anti IgG humana a cada pocillo. Un segundo paso de incubación permite que el conjugado se una a los anticuerpos presentes. Tras un lavado que elimina el conjugado sobrante, se añade un sustrato cromogénico y tras incubación la actividad enzimática presente en el pocillo es proporcional a la intensidad de color desarrollado. El conjugado fijado se visualiza con TMB dando un color azul. Una vez que se hay detenido la producción enzimática de producto coloreado, se determina la presencia o ausencia de anticuerpos contra la cardiolipina por medio de la comparación de la intensidad óptica de la muestra con la de una curva de calibración de cinco puntos. La intensidad es proporcional a la concentración de autoanticuerpos en la muestra. Para parar la reacción se añade a cada pocillo ácido sulfúrico. La lectura de absorbancia se lleva a cabo a 450 nm y los resultados se dan a conocer de forma semicuantitativa en unidades estándar de β 2GpI IgM y/o IgG (SMU y SGU respectivamente). *Valores:* 0-20 SMU Negativo y 0-20 SGU Negativo, >20 SMU Positivo y >20 SGU Positivo.

El sistema QUANTALYSER™ 160 (INOVA Diagnostics, Inc.) es empleado en la automatización y el procesamiento de muestras de suero a estudio mediante técnicas de ELISA permitiendo llevar a cabo la predilución de la muestra, diluciones seriadas, dispensación de reactivos, incubación, lavado y lectura de absorbancia.

En cuanto a la cuantificación y expresión de resultados, en relación a los aCL, éstos se dan a conocer de forma semicuantitativa en unidades estándar de aCL IgM y/o IgG (MPL y GPL respectivamente). Una unidad MPL/GPL se define como la actividad de unión a cardiolipina de 1 μ g/mL de anticuerpos aCL purificados IgM o IgG (210).

Con respecto a los α β 2GpI no existen en el momento actual criterios universales acerca del empleo de rangos semicuantitativos definidos, por lo que, tal y como establecen las recomendaciones, debe expresarse en unidades numéricas y como negativo o positivo si los valores obtenidos se encuentran por debajo o por encima del punto de corte.

Tanto para los aCL como para los aβ2GpI el punto de corte y los valores de referencia han sido establecidos aplicando a las muestras obtenidas en una población de 120 individuos sanos, un test no paramétrico y calculando el percentil 99, dado que los valores de aCL y aβ2GpI habitualmente no siguen una distribución normal (210). Los puntos de corte de nuestra población se observan en la siguiente tabla.

aCL IgM < 12,5 MPL = Negativo	aCL IgM ≥ 12,5 MPL = Positivo
aCL IgG < 15,0 GPL = Negativo	aCL IgG ≥ 15,0 GPL = Positivo
aβ2GpI IgM < 20,0 SMU = Negativo	aβ2GpI IgM ≥ 20,0 SMU = Positivo
aβ2GpI IgG < 20,0 SGU = Negativo	aβ2GpI IgG ≥ 20,0 SGU = Positivo

Asimismo, siguiendo las recomendaciones internacionales, los valores de aCL se han clasificado en base a la intensidad de positividad según la siguiente escala:

aCL IgM < 12,5 MPL = Negativo	aCL IgG < 15 GPL = Negativo
aCL IgM 12,5-20 MPL = Positivo débil	aCL IgG 15,0-20 GPL = Positivo débil
aCL IgM 20-80 MPL = Positivo moderado	aCL IgG 20-80 GPL = Positivo moderado
aCL IgM ≥ 80 MPL = Positivo fuerte	aCL IgG ≥ 80 GPL = Positivo fuerte

Se ha considerado el título de aCL ≥40 MPL/GPL, o ≥ al percentil 99 en el caso de los aβ2GpI IgG o IgM como punto de corte de positividad en nuestros pacientes siguiendo los criterios de clasificación de SAF (39).

6.2.3. Análisis genético:

6.2.3.1. Tipo de muestra y procesamiento:

La extracción de sangre se realizó en todos los pacientes con sistema BD Vacutainer® K2E por punción venosa de la fosa antecubital, previa asepsia de la misma. La sangre total extraída fue depositada en 1 tubo de vidrio de 6 mL (Becton Dickinson ref 367864) con EDTA como anticoagulante. Para su estudio a corto plazo (hasta 10 días) las muestras eran almacenadas entre 2-8°C, para almacenaje a largo plazo las muestras eran almacenadas a -70°C.

El estudio para la identificación de mutaciones de trombofilia (mutación FVL, mutación PT-G20210A y la mutación C677T del gen de la metileno-tetrahidrofolato reductasa) fue realizado mediante dos tipos de técnicas, en función de su realización previa o posterior al año 2011: 1) la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) e hibridación inversa mediante el test FV-PTH-MTHFR StripAssay® (ViennaLab),

y 2) la técnica basada en el sistema de mutaciones refractarias a la amplificación ARMS (*Amplification Refractory Mutation System*) mediante el kit Elucigene TRP-F (GEN-PROBE® ref THF03B2). En ambos casos y partiendo de una muestra inicial de sangre total en EDTA se obtiene ADN purificado a partir de dos técnicas diferentes que se describen a continuación.

- El kit EZ1 DSP DNA Blood (QIAGEN®) y el BioRobot EZ1 SP (QIAGEN® ref 9001360) fueron empleados para la purificación de ADN genómico mediante tecnología de partículas magnéticas, para su procesamiento posterior mediante el test FV-PTH-MTHFR StripAssay® (ViennaLab). El ADN es purificado a partir de lisados en un paso a través de su unión a la superficie de sílice de las partículas en presencia de una sal caotrópica. Las partículas se separan de los lisados utilizando un imán. Posteriormente el ADN se lava y se eluye en un tampón de elución, obteniendo finalmente un ADN puro de alta calidad. El ADN purificado era almacenado a una temperatura de 2-8°C o -20°C durante un máximo de 24 meses, para un periodo de almacenamiento superior, los eluidos deben almacenarse a -70°C. La concentración de ADN se determinaba midiendo la absorción a 260 nm en un espectrofotómetro. Las lecturas de absorción a 260 nm deben estar entre 0,1 y 1,0 para ser precisas. La pureza del ADN se determina calculando la relación entre la absorbancia corregida a 260 nm y la corregida a 280 nm, el ADN puro tiene una relación de 1,7-1,9.
- El kit QIAamp® ADN Mini Kit (QIAGEN) fue empleado para la extracción de ADN para su procesamiento posterior mediante el kit Elucigene TRP-F (GEN-PROBE®). Los procedimientos de centrifugación múltiple utilizados por este kit permite obtener ADN purificado en 20 minutos, sin necesidad de separación previa de leucocitos o métodos de precipitación alcohólica. El procedimiento consiste en varios pasos que se describen en la Figura 3. En el primero de ellos la muestra de sangre total es lisada mediante el uso de una proteasa libre de ADNasa y ARNasa, posteriormente este lisado es transferido a un tubo colector que dispone de una membrana de sílice sobre la que el ADN es tras una breve centrifugación. Finalmente, tras dos lavados y sus correspondientes

centrifugaciones el ADN purificado obtenido es eluido con un buffer dispensado por el propio kit.

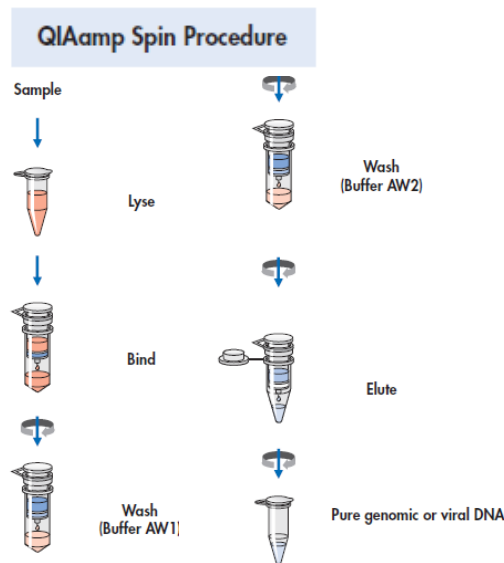


Figura 2. Protocolo de purificación de ADN según procedimiento QIAamp Spin.

6.2.3.2. Estudio de mutaciones de trombofilia:

A continuación se describen las dos técnicas empleadas en la identificación de la mutación del FVL, mutación PT-G20210A y la mutación C677T del gen MTHFR: 1) la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) e hibridación inversa mediante el test FV-PTH-MTHFR StripAssay[®] (ViennaLab), y 2) la técnica basada en el sistema de mutaciones refractarias a la amplificación ARMS (*Amplification Refractory Mutation System*) mediante el kit Elucigene TRP-F (GEN-PROBE[®] ref THF03B2).

- Test FV-PTH-MTHFR StripAssay[®] (ViennaLab). *Principio:* Se trata de un test diseñado para la detección de estas mutaciones basado en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) e hibridación inversa. *Método:* el procedimiento consta de tres pasos: a) extracción del ADN, b) amplificación mediante PCR utilizando primers marcados con biotina, y c) hibridación/revelado de los productos de amplificación en una tira que contiene sondas de oligonucleótido alelo-específico fijadas en líneas paralelas. Las secuencias marcadas con biotina unidas a la tira se detectan utilizando estreptavidina-fosfatasa alcalina y sustrato de color. El conjugado que lleva la enzima, se une al marcador y el sustrato al reaccionar con el

enzima se transforma en un producto de color azul. Las sondas de DNA complementarias a los genes normales o mutados están pegadas en la superficie de la tira. El gen normal se unirá a las sondas complementarias del gen normal y el gen mutado se unirá a las sondas complementarias al gen mutado. *Resultados:* Para interpretar los resultados, comparar las bandas obtenidas en la tira de reacción con las bandas de la tira patrón (Ver Figura 2).

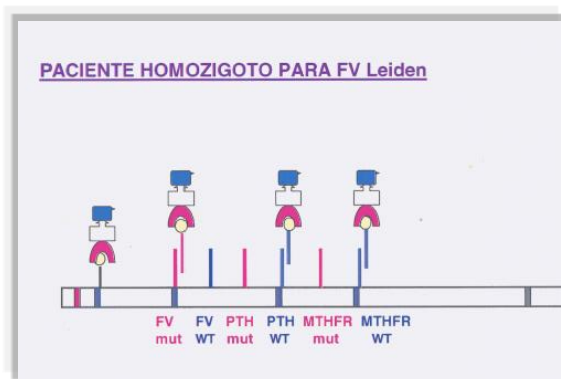


Figura 3. Ejemplo de paciente homocigoto para el FVL.

- Test kit Elucigene TRP-F (GEN-PROBE®): *Principio:* Este sistema emplea la tecnología de amplificación alelo-específica ARMS que detecta mutaciones, inserciones y deleciones puntuales en el ADN. El principio del ARMS es que los oligonucleótidos con un residuo *mismatch* en 3' no actuarán como cebadores en la PCR en determinadas condiciones, la selección de los oligonucleótidos adecuados permite la amplificación y detección de secuencias mutantes o normales de ADN específicas. *Método:* El test se compone de dos mezclas de reacción complementarias. La primera mezcla de la reacción amplifica específicamente todos los alelos que no se ven afectados por las mutaciones del FVL, PT-G201210A y mutación C677T de la MTHFR. A diferencia de la primera, la segunda mezcla de la reacción contiene cebadores que amplifican específicamente solo los alelos mutantes. Cada mezcla de la reacción incluye cebadores que amplifican tanto las secuencias de ADN no FVL, PT ni MTHFR como un control de amplificación interno del ensayo para indicar una amplificación óptima. Los fragmentos de ADN además son amplificados mediante el uso de cebadores marcados con fluorocromos. Los productos amplificados (amplicones) de

las dos reacciones se separan mediante electroforesis capilar a través de un sistema GeneScan® 500 Liz™. Este sistema emplea marcadores de tamaño específico de los fluorocromos utilizados, que una vez mezclados con los amplicones son desnaturalizados y centrifugados a 1000 *g* durante 10 segundos previamente a su procesamiento en el analizador genético Applied Biosystems 3130x/ Genetic Analyzer®. Los resultados obtenidos fueron analizados mediante el programa GeneMapper 4.0 que realiza la identificación de los fragmentos de ADN a estudio y el cálculo de tamaño de sus nucleótidos, la altura y el área de los picos, además identifica los alelos correspondientes a estos picos. *Resultados:* Los fragmentos de amplificación de PCR pueden observarse en azul (mutante FVL y PT-G201210A), verde (FVL y PT-G201210A *wild type*), rojo (C677T mutante) y negro (C677T *wild type*) (Figura 4). Todo individuo posee dos copias para cada uno de los genes estudiados, si las copias poseen la misma secuencia dicho individuo será descrito como homocigoto mientras que si difieren en algún punto de la secuencia es descrito como heterocigoto.

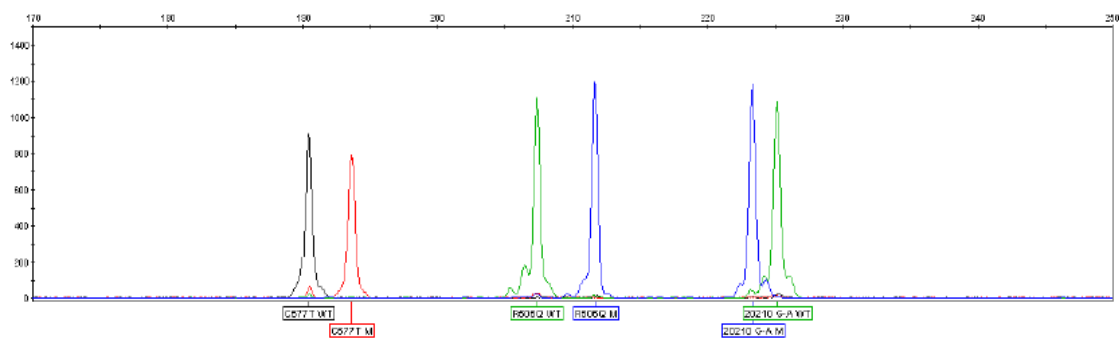


Figura 4. Interpretación de resultados.

6.2.4. Análisis estadístico:

Se ha llevado a cabo un estudio retrospectivo en **319 pacientes** que fueron divididos en tres grupos: pacientes con diagnóstico SAF, pacientes con diagnóstico SAF Asociado, y pacientes con presencia de conectivopatía que no cumplían criterios clínicos y/o analíticos de SAF (Conectivopatía No SAF).

El análisis estadístico se ha dividido en dos partes fundamentalmente:

- Análisis descriptivo.

- Análisis inferencial.

6.2.4.1. Análisis estadístico descriptivo:

Las variables en estudio se han descrito utilizando medidas descriptivas tales como frecuencias, porcentajes, mínimos, máximos, medias y gráficos (de sectores, puntos y barras).

6.2.4.2. Análisis estadístico inferencial:

6.2.4.2.1. Análisis Bivariante:

1.- Se han realizado una serie de cruces de diferentes variables con los tres grupos de pacientes (Grupos SAF), para identificar la existencia de relación entre ellas y Grupos SAF. Para determinadas variables también se comprobado si existen dentro de cada grupo de pacientes, diferencias por sexo, presencia o no de trombosis o tipo de trombosis. Para algunas variables también se han realizado los cruces solo para los pacientes con trombosis, sin trombosis o para cada tipo de trombosis. Ha habido variables que se han estudiado tomando valores continuos, pero también han sido tratadas categorizadas. Los diferentes cruces realizados han sido:

- Variables demográficas (Sexo, edad de inclusión, grupo de edad y década) y Grupos SAF.

- Variables clínicas generales al diagnóstico (Síndrome inicial, LES y Síndrome seco) y Grupos SAF.

- Variables analíticas generales (ANA, AMA, PACA, ASMA, ENA, anti-RNP, anti-Sm, anti-Jo1, anti-Scl70, anti-ADNn, anticuerpos anticentrómero) y Grupos SAF.

- Manifestaciones clínicas trombóticas (Trombosis, tipo trombosis, territorio de trombosis, edad del evento trombótico, meses desde inclusión hasta trombosis, número de episodios trombóticos, recurrencias trombóticas, edad de la recurrencia, trombofilia hereditaria y factores de riesgo trombótico adquiridos) y Grupos SAF.

- Factores de riesgo trombótico (Trombofilia hereditaria: mutaciones de FVL y PT-G20210A, deficiencias de antitrombina, proteína C y proteína S; y factores de riesgo trombótico adquiridos arteriales: HTA, DM, tabaquismo, obesidad, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia) y venosos: inmovilización, cirugía, anticoncepción/tratamiento hormonal, neoplasia y gestación) y Grupos SAF.

- Tiempo de seguimiento (meses) y Grupos SAF.

- Variables Analíticas (media TVVRd, número de TVVRd positivos, persistencia de positividad para TVVRd, media SCT, número de test SCT positivos, persistencia de positividad para SCT, tipo de positividad de AL, intensidad de positividad de AL, media aCL IgG, valor máximo aCL IgG, media aCL IgM, valor máximo aCL IgM, intensidad de positividad de aCL, media aβ2GPI IgG, valor máximo aβ2GPI IgG, media aβ2GPI IgM, valor máximo aβ2GPI IgM, número de test aβ2GPI positivos, intensidad de positividad de aCL, categorías de test, grupo alto riesgo) y Grupos SAF.

- Manifestaciones clínicas obstétricas y Grupos SAF.

- Variables clínicas no criterio de SAF (Valvulopatía, Necrosis avascular, migraña, Raynaud, Trombocitopenia, *livedo reticularis*, nefropatía, manifestaciones cutáneas y manifestaciones neurológicas) y Grupos SAF.

Para las variables que toman valores cuantitativos se ha aplicado el test de la t-Student para muestras independientes o el Análisis de Varianza, si se cumplen las hipótesis necesarias; en caso contrario han utilizado las técnicas no paramétricas de la U de Mann-Whitney o el test de Kruskal-Wallis dependiendo del número de categorías de la variable en estudio. En aquellos casos en donde el ANOVA o el test de Kruskal-Wallis son significativos se han realizado las comparaciones múltiples entre los grupos para ver cuales de ellos son significativamente diferentes entre sí.

Para las variables en estudio que toman valores cualitativos se ha aplicado el test de Chi-cuadrado de Pearson, con la corrección de Yates o la Prueba exacta de Fisher si fuera necesario. En aquellos casos en donde hay mas de dos grupos y el test de Chi-cuadrado ha sido significativo se ha realizando el test de comparaciones múltiples aplicando la corrección de Bonferroni.

El nivel de confianza escogido para los test es del 95%.

2.- También se han realizado curvas ROC, para ver si ciertas pruebas diagnósticas, nos permiten discriminar entre sanos y enfermos (presencia o ausencia de un cierto evento), para los pacientes "positivos".

El área bajo la curva ROC, se puede emplear como un índice de la exactitud global de la prueba: la exactitud máxima corresponde a un valor de 1 (clasificando correctamente a todos los individuos) y la mínima a un valor de 0,5 (un valor inferior a

0,5 obliga a invertir el criterio de positividad de la prueba). Se contrastará si el área bajo la curva es igual a 0,5 (hipótesis nula) o distinta de 0,5 (hipótesis alternativa), se presentará también su intervalo de confianza.

Los eventos estudiados han sido: trombosis, trombosis arterial, trombosis venosa y presencia de recurrencia trombótica. Las variables en estudio han sido: media TVVRd, media SCT, media aCL IgG, media aCL IgM, media aβ2GPI IgG, media aβ2GPI IgM.

6.2.4.2.2. Análisis Multivariante:

1.- Regresión Logística:

Se han llevado a cabo dos regresiones logísticas para evaluar el efecto de una serie de variables (cuantitativas o cualitativas en forma de variables *dummy*) sobre la presencia o ausencia de un suceso. En este caso se ha utilizado para evaluar el efecto de una serie de variables (factores de riesgo considerados conjuntamente) sobre el hecho de presentar trombosis arterial y trombosis venosa. Las variables en estudio o factores de riesgo, han sido:

- Factores de riesgo arterial: HTA, DM, tabaquismo, obesidad, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

- Factores de riesgo venoso: inmovilización, cirugía, anticoncepción/tratamiento hormonal, neoplasia y gestación.

El objetivo de esta técnica es el de predecir el resultado que un cierto suceso ocurra o no en función de un conjunto de covariantes (variables independientes). No se realiza exactamente una previsión, sino que lo que se calcula es la probabilidad de ocurrencia que tiene dicho suceso. El modelo de regresión logística estima la probabilidad de que suceda un evento dados los valores de algunas características en el individuo:

$$P(\text{Ocurra el suceso}) = \frac{e^Z}{1 + e^Z} = \frac{1}{1 + e^{-Z}}$$

$$\text{donde } Z = \beta_0 + \beta_1 \cdot X_1 + \beta_2 \cdot X_2 + \dots + \beta_p \cdot X_p$$

También se ha utilizado la regresión logística no tanto para estimar la probabilidad de ocurrencia de un suceso, sino por su capacidad para estimar la ventaja relativa (odds-ratio) de que ocurra el suceso a que no ocurra dadas determinadas condiciones. Para reconocer las variables con influencia significativa se ha utilizado un método de selección paso-a-paso hacia delante. El criterio de selección se basa en el *score statistic* a un nivel de significación de 0,05. Por otro lado, el criterio de eliminación se basa en la probabilidad del estadístico de razón de verosimilitud (*likelihood ratio*) basándose en las estimaciones de máxima verosimilitud parcial, exigiendo un nivel de significación superior a 0,10.

2.- Análisis de Supervivencia:

Se han realizado 5 análisis de supervivencia, para los eventos:

- Tiempo hasta trombosis (Edad) (variables clínicas y analíticas en estudio: Grupos de pacientes a estudio, sexo, LES, Síndrome Seco, tipo de trombosis, localización de trombosis, TVVRd, test SCT, tipo aCL positivo, tipo aβ2GPI positivo, categoría tests y grupo alto riesgo).
- Meses hasta recurrencia (variables en estudio: Grupos SAF, sexo, LES, síndrome seco, TVVRd, test SCT, tipo aCL positivo, tipo aβ2GPI positivo, categoría tests, grupo alto riesgo, territorio recurrencia, grupos de edad recurrencia).
- Tiempo hasta trombosis arterial (Edad) (variables en estudio: HTA, DM, tabaquismo, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia).
- Tiempo hasta trombosis venosa (Edad) (variables en estudio: inmovilización, cirugía, anticoncepción/tratamiento hormonal, neoplasia, gestación).
- Tiempo hasta trombosis (Edad) (no se incluye el grupo de conectivopatía no SAF) (variables en estudio: Grupos SAF, sexo, LES, síndrome seco, test TVVRd, test SCT, tipo de aCL positivo, tipo de aβ2GPI positivo, categoría tests, grupo alto riesgo, tipo de trombosis, localización trombosis).

El objetivo de los siguientes análisis es determinar qué variables influyen o modifican el riesgo de padecer un evento, en este caso: trombosis, recurrencia, trombosis arterial y trombosis venosa. Se ha considerando el tiempo transcurrido en años o meses desde que el momento de inclusión en el estudio (primera visita a UEAS)

hasta la aparición del evento (si lo ha habido), o hasta que se terminó el tiempo de seguimiento sin haberse producido el fallo, o dejó de disponerse de información acerca del paciente (casos censurados).

Para ello se ha utilizado un conjunto de técnicas estadísticas denominadas "Análisis de Supervivencia". Estas técnicas son de tipo no paramétrico, ya que únicamente se pretende contrastar cómo se modifica el riesgo de fallo por efecto de variables externas, y no se dispone de información acerca de la distribución que sigue dicho riesgo, en todo caso y de forma intuitiva se examinarán los gráficos (función de supervivencia y función de riesgo acumulado estimados) que proporcionarán una idea aproximada de cómo evoluciona el riesgo en función del tiempo transcurrido desde que se inició el seguimiento.

2.1.- Kaplan-Meier:

Se ha procedido a analizar de una forma puramente descriptiva la función de supervivencia y la función de riesgo acumulado (estimador producto límite de Kaplan-Meier), contrastando si la función de riesgo es diferente en función de la presencia de ciertos factores. Para ello se ha utilizado el estimador producto límite de Kaplan-Meier, haciendo el contraste de Mantel-Haenszel (*log-rank*) por parejas de grupos para variables cualitativas, y el de tendencia lineal para variables ordinales o continuas. Previamente se ha contrastado la hipótesis de riesgo proporcional que exige el contraste. Esta hipótesis exige que las curvas de supervivencia de los distintos grupos no se crucen, y que los logaritmos de los estimadores de la función de riesgo acumulado en los grupos sean líneas paralelas.

2.2.- Regresión de Cox:

Se ha llevado a cabo regresión de Cox de riesgo proporcional para contrastar el efecto simultáneo, de las variables en estudio que resultan significativas en el análisis de Kaplan-Meier.

El modelo de regresión de Cox que se pretende ajustar es el siguiente:

$$h(t) = [h_0(t)] \cdot e^{(B_1X_1+B_2X_2+\dots+B_pX_p)}$$

Este modelo implica que la función de riesgo $h(t)$, viene dada por una función de riesgo base $h_0(t)$ (que depende del tiempo y es común a todos los individuos), y por un factor ($\exp(B_1X_1 + \dots + B_pX_p)$) que depende del valor que tomen las covariables (y no del tiempo).

Las estimaciones de los coeficientes son los valores de B que hay que sustituir en el modelo. La interpretación, no obstante, se debe de llevar a cabo con $\exp(B)$ que indica el ratio entre las funciones de riesgo de las personas que tienen la característica a aquellas que no la tienen (variables cualitativas) o el porcentaje de cambio de la función de riesgo por unidad de incremento en la covariable (variables cuantitativas).

Se han probado diferentes algoritmos de construcción del modelo de regresión de Cox multivariante (incluyendo más de una covariable): método introducir, paso a paso hacia delante de razón de verosimilitud, paso a paso hacia atrás de razón de verosimilitud, paso a paso hacia delante manual y paso a paso hacia atrás manual. Finalmente se ha seleccionado el método paso a paso hacia delante, por ser el que proporcionaba un mejor ajuste.

Anteriormente a la estimación del modelo se ha contrastado la hipótesis de riesgo proporcional que exige esta regresión. Esta hipótesis exige que el ratio entre los riesgos para dos casos debe ser constante a lo largo del tiempo.

Para llevar a cabo los contrastes en las covariables de tipo cuantitativo se han agrupado en intervalos, tal y como se realizó en el análisis descriptivo.

Se muestran resultados numéricos así como gráficos de supervivencia. Como resultados numéricos se presentan para cada variable el contraste de si la función de riesgo es diferente en función de los distintos valores o grupos de la variable, así como descriptivas del número de individuos que les ocurrió el evento, número de censurados en cada grupo del factor en estudio, la estimación de la media de supervivencia, su DT y su intervalo de confianza.

Por otra parte, se han realizado gráficos de supervivencia con objeto de comprobar la hipótesis de riesgo proporcional que exige el contraste. Esta hipótesis implica que las curvas de supervivencia de los distintos grupos no se cruzan, pero no es condición suficiente y para contrastar su validez se deben representar los logaritmos

de los estimadores de la función de riesgo acumulado en ambos grupos. Si es cierta se deberían observar dos líneas aproximadamente paralelas, aunque estos gráficos no se incluye se han contrastado.

3.- Índice Global de Riesgo:

3.1.- En base al artículo de Sciascia et al (250), se ha empleado el índice global de riesgo (IGR) en pacientes con LES (GAPSS) elaborado por este grupo de autores con el objeto de validar y comprobar su utilidad para clasificar a los pacientes con mayor riesgo de padecer trombosis en nuestra serie.

En dicho artículo, después de examinar una serie de características demográficas y clínicas, cada una de ellas por separado (regresión logística univariante) y conjuntamente (regresión logística multivariante), se identifican aquellas variables que actúan como factores de riesgo de trombosis. Posteriormente a estas variables se les asignan unos puntos de riesgo proporcionales al peso de los coeficientes de dichas variables en la regresión logística multivariante. Las variables y sus diferentes puntuaciones son:

Hipertrigliceridemia	3
HTA	1
aCL IgG/IgM	5
aβ2GpI IgG/IgM	4
aPE/aPT IgG/IgM	3
AL	4

En nuestros datos, tenemos correspondencia con todas las variables, excepto con aPE/aPT IgG/IgM, por lo que nuestro índice tomará valores más bajos. Podremos asignar los valores a nuestros pacientes cuando tengan esos factores de riesgo. Nuestras variables y valores correspondientes son:

Hipercolesterolemia	3
HTA	1
aCL IgG/IgM	5
aβ2GpI IgG/IgM	4
AL	4

Una vez creado el índice valoraremos si nos permite discriminar entre pacientes con trombosis y sin trombosis. Es decir, si existe diferencia en los valores que toma para el grupo de pacientes con y sin trombosis.

3.2.- Por otra parte, se ha seguido el mismo método del artículo mencionado para crear nuestro propio índice. Para ello, primeramente se han elegido las variables que estudiaremos como posibles factores de riesgo, nuestras variables a estudiar han sido: inmovilización, cirugía, anticoncepción/tratamiento hormonal, neoplasia, gestación, HTA, DM, tabaquismo, obesidad, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, LES, sexo, TVVRd, tipo aCL positivo, tipo a β 2GPI positivo, valvulopatía, necrosis avascular, migraña, síndrome de Raynaud, trombocitopenia, *livedo reticularis*, nefropatía, manifestaciones cutáneas y neurológicas.

Posteriormente, se han creado dos grupos de datos generados aleatoriamente mediante SPSS, donde se han comprobado que las variables en estudio se comportan de manera similar (como son variables categóricas se ha realizado la prueba Chi-cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher), y que nos han servido para crear el índice en uno y validar dicho índice en el otro grupo.

Se ha realizado un análisis de regresión logística univariante de cada variable, para ver si son significativamente factores de riesgo y posteriormente con las que resultan significativas se ha realizando una regresión logística multivariante. Se le ha asignado un valor a la positividad de cada variable, dependiendo del peso de la variable en la ecuación, dividiendo el coeficiente de la variable en cuestión entre el menor coeficiente.

Una vez creado el índice, al que hemos denominado IGR modificado (IGRm) se ha comprobado mediante la prueba U de Mann-Whitney si existen diferencias significativas en el IGR según si tienen o no trombosis, para los dos grupos de datos. Por último, se ha calculado el mejor punto de corte mediante una curva ROC.

El software utilizado para la realización de este estudio ha sido PASW Statistic v.18.0.0 (SPSS Inc.) (251, 252, 253, 254).

7. RESULTADOS

7. 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES:

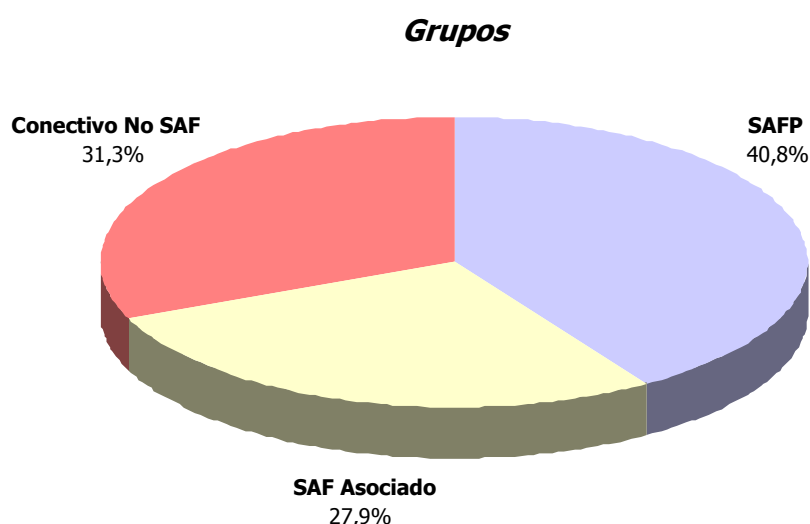
Se han incluido para su análisis un total de **319** pacientes controlados en la UEAS del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Miguel Servet, que cumplían los criterios de inclusión detallados en el epígrafe Pacientes y Métodos.

7.1.1. Variables demográficas:

7.1.1.1. Grupos de pacientes a estudio:

Según los criterios de inclusión establecidos, los pacientes fueron agrupados en tres grupos según su diagnóstico: SAFP, SAF Asociado y pacientes con diagnóstico de conectivopatía y ausencia de criterios clínicos y/o analíticos de SAF.

Grupos	n	%
SAFP	130	40,8
SAF Asociado	89	27,9
Conectivo No SAF	100	31,3
Total	319	100,0



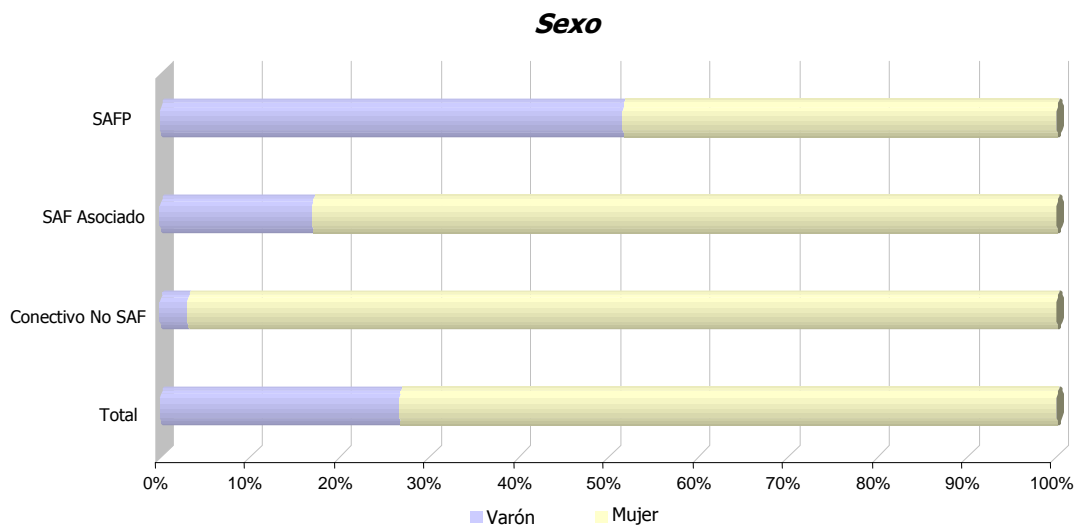
Se observa una mayor prevalencia de SAFP frente a los dos grupos restantes de pacientes.

7.1.1.2. Sexo:

De los 319 pacientes estudiados la ratio mujer/varón fue de 2,7. Considerando únicamente los pacientes con diagnóstico de SAF (n=219) la ratio fue de 1,7.

Sexo	SAFP (A)		SAF Asociado (B)		Conectivo No SAF (C)		Total		Significación Chi-cuadrado	Comparaciones múltiples (Significación $\leq 0,016$)		
	n	%	n	%	n	%	n	%		A-B	A-C	B-C
Varón	67	51,5	15	16,9	3	3,0	85	26,6	0,000	0,000	0,000	0,003
Mujer	63	48,5	74	83,1	97	97,0	234	73,4				
Total	130	100	89	100	100	100	319	100				

Se observa una asociación estadísticamente significativa entre sexo y grupo de SAF, detectándose una mayor prevalencia de pacientes de sexo femenino tanto en el global de pacientes estudiados, como en el grupo de pacientes que asocian conectivopatía y/o patología autoinmune. Por el contrario, en el grupo de SAFP, la prevalencia de varones frente a mujeres es discretamente superior.



Realizando un análisis de comparaciones múltiples por grupos, se observa que existe asociación estadísticamente significativa entre SAFP y SAF Asociado con respecto al sexo ($p < 0,0001$), donde los varones se asocian más al grupo de SAFP y las mujeres

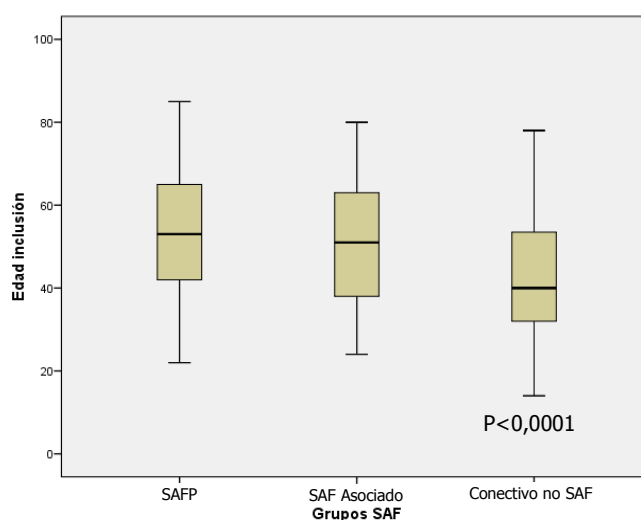
al SAF Asociado. Dicha asociación se mantiene entre SAFP y conectivopatía no SAF y sexo ($p < 0,0001$). Entre el grupo de SAF Asociado y conectivopatía no SAF se mantiene la asociación con el sexo ($p = 0,003$), siendo mayor en este caso entre el grupo de conectivopatía no SAF y las mujeres.

7.1.1.3. Edad primera visita UEAS (Edad de inclusión):

Consideramos la edad en el momento de la primera visita a la UEAS como **edad en el momento de inclusión** en aquellos pacientes que cumplen los criterios establecidos a tal efecto en el epígrafe Pacientes y Métodos.

Edad primera visita	Frecuencia	Mínimo	Máximo	Mediana	Media	DT
SAFP	130	22	85	53,00	53,15	15,32
SAF Asociado	89	24	80	51,00	50,47	15,49
Conectivo No SAF	100	14	78	40,00	42,64	13,56
Total	319	14	85	48,00	49,11	15,47

La mediana de edad del total de pacientes fue de $48 \pm 15,47$ años. Este valor fue superior en el grupo de SAFP y SAF Asociado ($53 \pm 15,32$ y $51 \pm 15,49$ respectivamente). Los pacientes más jóvenes pertenecían al grupo de conectivopatía no SAF con una mediana de edad de $40 \pm 13,56$ años.



En la gráfica anterior pueden observarse las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0001$) de edad de inclusión entre los tres grupos de pacientes.

Realizando el test de comparaciones múltiples se concluye que los pacientes del grupo conectivopatía no SAF con respecto al grupo de SAFP y SAF Asociado, presentan una edad de inclusión estadísticamente significativa menor ($p < 0,0001$ y $p = 0,0001$ respectivamente). No se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de SAFP y SAF Asociado.

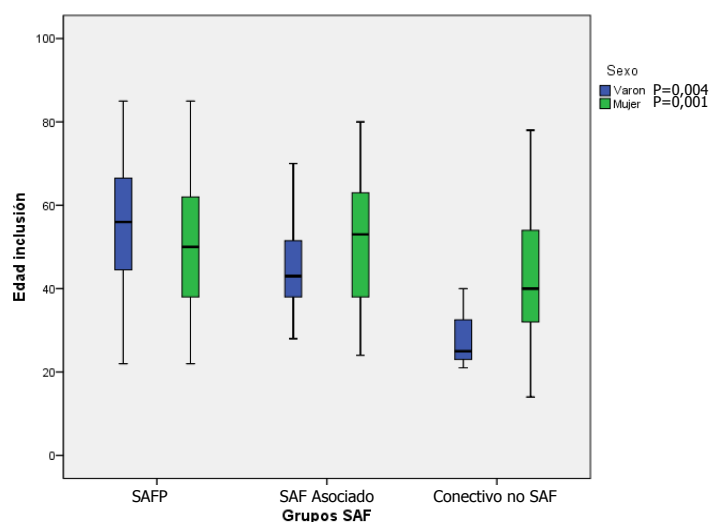
Se ha valorado la presencia de asociación entre la **edad de inclusión y el sexo** en cada uno de los grupos estudiados, observándose los siguientes resultados:

Edad inclusión/Sexo	Grupo									Significación	Comparaciones múltiples		
	SAFP (A)			SAF Asociado (B)			Conectivo No SAF (C)				A-B	A-C	B-C
	N	Media	D.T.	N	Media	D.T.	N	Media	D.T.				
- Varón	67	55,60	14,07	15	46,87	12,42	3	28,67	10,02	0,004 (Kruskal-Wallis)	0,105	0,017	0,305
- Mujer	63	50,54	16,26	74	51,20	16,02	97	43,07	13,46	0,001 (Anova)	1,000	0,007	0,002
Significación	0,060 (t-Student)			0,326 (t-Student)			0,072 (U Mann-Whitney)						

Existen diferencias estadísticamente significativas entre la edad de inclusión de los varones en cada uno de los tres grupos ($p = 0,004$), realizando el test de comparaciones múltiples se concluye que los varones del grupo de conectivopatía no SAF son más jóvenes en el momento de su inclusión en el estudio que en el grupo de SAFP ($p = 0,017$).

Con respecto a las mujeres, se detectan también diferencias estadísticamente significativas entre la edad de inclusión y el grupo de pacientes en estudio ($p = 0,001$). Realizando el test de comparaciones múltiples se observa que las mujeres del grupo de conectivopatía no SAF son más jóvenes en el momento de su inclusión en el estudio que las pertenecientes a los dos grupos de SAF.

En el siguiente gráfico podemos observar las diferencias entre edad de inclusión y sexo anteriormente descritas.



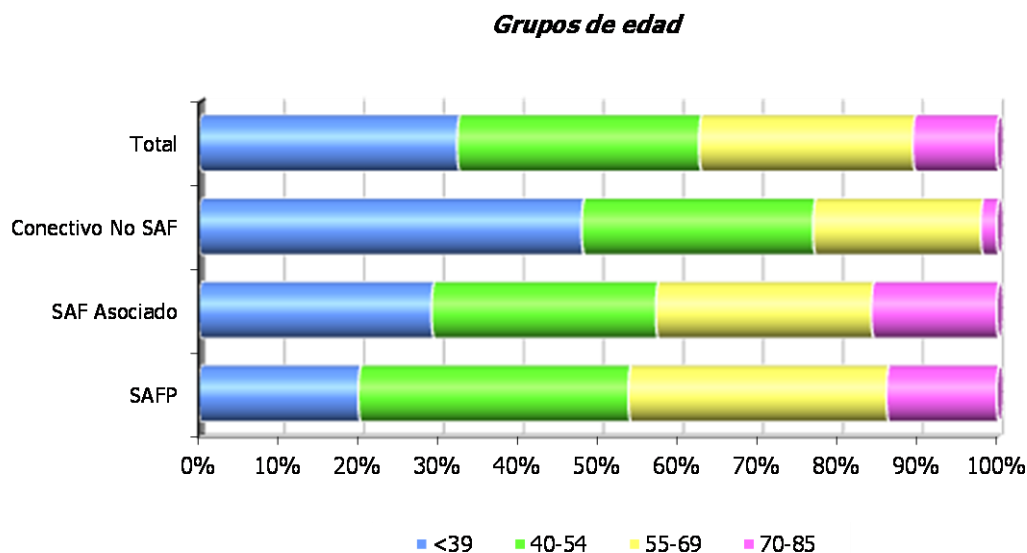
No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la edad de inclusión y el sexo dentro de cada grupo de pacientes estudiados. No obstante parece existir una cierta tendencia a la significación en el grupo de SAFP ($p=0,06$), donde los varones presentan una media de edad de inclusión discretamente superior a las mujeres (55,60 frente a 50,54).

7.1.1.3.1. Grupos de edad primera visita UEAS:

Grupos edad	SAFP		SAF Asociado		Conectivo No SAF		Total	
	n	%	n	%	n	%	N	%
10-24	5	3,8	1	1,1	7	7,0	13	4,1
25-39	21	16,2	25	28,1	41	41,0	87	27,3
40-54	44	33,8	25	28,1	29	29,0	98	30,7
55-69	42	32,3	24	27,0	21	21,0	87	27,3
70-85	18	13,8	14	15,7	2	2,0	34	10,7
Total	130	100,0	89	100,0	100	100,0	319	100,0

Se observa que un 48% de los 100 pacientes con conectivopatía no SAF (48%) tenían una edad inferior a 40 años en el momento de su primera visita a la UEAS, frente a un 70,8% y un 79,9% de los pacientes con SAFP y SAF Asociado respectivamente que tenían una edad superior a los 40 años.

En la siguiente gráfica se observa el porcentaje de pacientes correspondiente a cada grupo de edad.



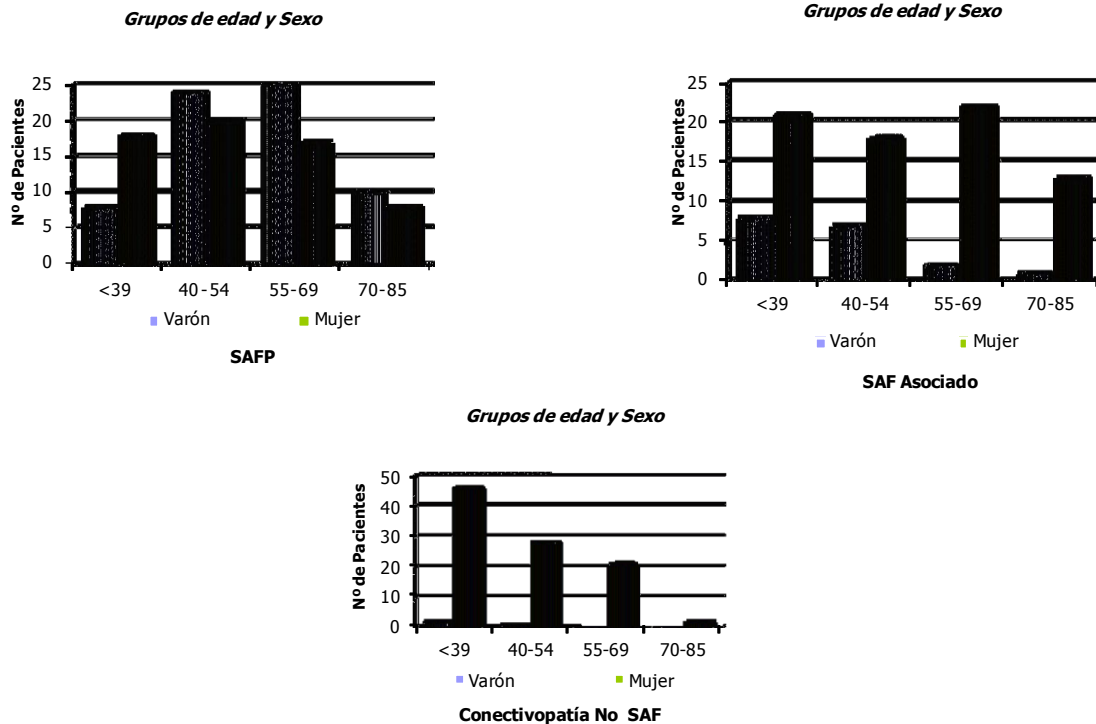
Se han agrupado los grupos de 10-24 y 25-39 años para realizar los análisis estadísticos correspondientes ya que no había suficientes casos para poder realizarlos.

Analizando los datos correspondientes a los grupos de edad y aplicando la prueba de Chi-cuadrado de Pearson se observa que existe una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) entre esta variable y el grupo de pacientes a estudio.

Realizando el test de comparaciones múltiples aplicando la corrección de Bonferroni, puede concluirse que existe una asociación entre la edad de inclusión y el grupo de de pacientes estudiados. Los pacientes más jóvenes, de edad inferior a los 39 años, se asocian con un p estadísticamente significativa al grupo de conectivopatía no SAF frente al grupo de pacientes con SAFP y SAF Asociado ($p < 0,0001$ y $p = 0,001$ respectivamente). Por el contrario, los pacientes de edad superior a 55 años se asocian de forma significativa a los grupos de SAFP y SAF Asociado frente al grupo de conectivopatía no SAF.

7.1.1.3.2. Grupos de edad primera visita UEAS y Sexo:

A continuación se observa la distribución en cada grupo de pacientes estudiados de la edad de inclusión con respecto al sexo.



Se observan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0001$) entre el grupo de SAFP y el grupo de conectivopatía no SAF para el grupo de edad de 40-54 años, asociándose los varones al grupo de SAFP y las mujeres al grupo de conectivopatía no SAF.

En el grupo de edad de 55-69 años se observan también diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0001$) entre el grupo de SAFP y los grupos de SAF Asociado y conectivopatía no SAF para, asociándose de nuevo los varones al grupo de SAFP y las mujeres al grupo de SAF Asociado y conectivopatía no SAF.

No se observan diferencias significativas entre el grupo de SAF Asociado y conectivopatía no SAF con respecto a la edad de inclusión y el sexo.

7.1.1.3.3. Grupos de edad primera visita UEAS agrupados por década:

El número de pacientes agrupados por década en cada grupo pueden observarse en la siguiente tabla.

<i>Década</i>	SAFP		SAF Asociado		Conectivo No SAF		Total	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
10-19	-	-	-	-	2	2,0	2	0,6
20-29	10	7,7	10	11,2	11	11,0	31	9,7
30-39	16	12,3	16	18,0	35	35,0	67	21,0
40-49	29	22,3	18	20,2	20	20,0	67	21,0
50-59	26	20,0	18	20,2	18	18,0	62	19,4
60-69	31	23,8	13	14,6	12	12,0	56	17,6
70-79	14	10,8	12	13,5	2	2,0	28	8,8
80-89	4	3,1	2	2,2	-	-	6	1,9
Total	130	100,0	89	100,0	100	100,0	319	100,0

Se observa una mayor prevalencia de pacientes en la sexta década de la vida y superiores (37,7%) en el momento de su primera visita a la UEAS, en el grupo de SAFP.

7.1.1.4. Tiempo de seguimiento:

Se ha calculado el tiempo de seguimiento desde el momento de la primera visita al Servicio de Medicina Interna / UEAS hasta la fecha de cierre del estudio.

<i>Tiempo de seguimiento</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Mediana</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>
SAFP	130	19	182	51,50	53,18	21,83
SAF Asociado	89	20	324	51,00	74,45	63,38
Conectivo No SAF	100	27	394	53,50	73,05	60,43
Total	319	19	394	52,00	65,34	50,44

La mediana de seguimiento en el total de los 319 pacientes estudiados fue de 52 ± 50,44 meses (extremos: 19-394 meses).

7.1.2. Variables Clínicas generales al diagnóstico:

7.1.2.1. Síndrome Inicial:

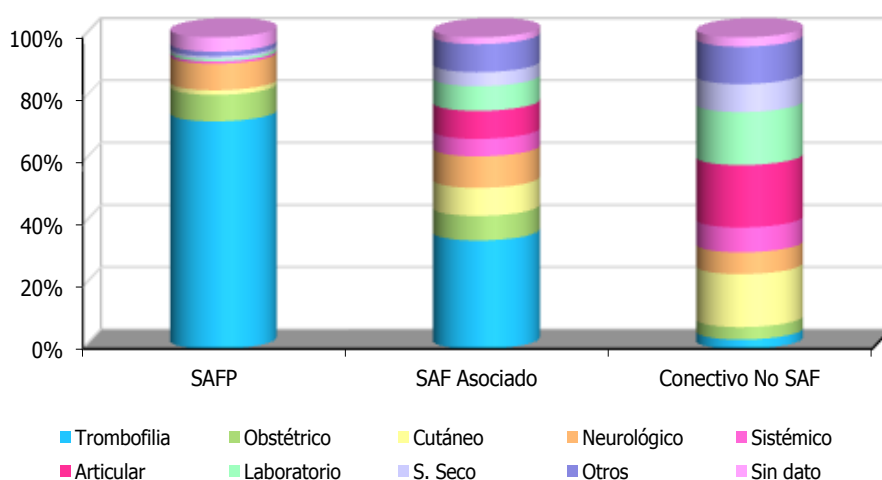
Se ha analizado el motivo inicial por el cual los pacientes incluidos fueron remitidos al Servicio de Medicina Interna / UEAS.

Síndrome inicial	SAFP		SAF Asociado		Conectivo No SAF		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Trombofilia	95	73,1	31	34,8	3	3,0	129	40,4
Obstétrico	11	8,5	7	7,9	4	4,0	22	6,9
Cutáneo	2	1,5	8	9,0	17	17,0	27	8,5
Neurológico	11	8,5	9	10,1	7	7,0	27	8,5
Sistémico	1	0,8	5	5,6	8	8,0	14	4,4
Articular	-	-	8	9,0	20	20,0	28	8,8
Laboratorio	1	0,8	7	7,9	17	17,0	25	7,8
S. Seco	1	0,8	4	4,5	9	9,0	14	4,4
Otros	2	1,5	8	9,0	12	12,0	22	6,9
Sin dato	6	4,6	2	2,2	3	3,0	11	3,4
Total	130	100	89	100	100	100	319	100

En el grupo correspondiente a datos de laboratorio se incluyeron aquellos pacientes remitidos para estudio por presencia de AAF positivos y/o ANA positivos. El cuadro clínico sistémico como síndrome inicial incluían todas aquellas manifestaciones clínicas no incluidas en las restantes categorías.

En la siguiente gráfica puede observarse la distribución de pacientes en cada uno de los tres grupos según el motivo de consulta inicial en UEAS.

Síndrome Inicial



En el grupo de pacientes de SAFP se observa un claro predominio (73,1%) de las situaciones de trombofilia (clínica y/o analítica) como motivo de estudio inicial. Esta circunstancia puede ser debida a que en nuestro centro, y dado que los fenómenos trombóticos pueden acompañar o preceder a la aparición de clínica de tipo autoinmune, los pacientes que cumplen criterios clínicos y analíticos de SAF son todos ellos derivados a la UEAS para descartar patología inmune asociada.

En el grupo de conectivopatía no SAF un 20% de los pacientes consulta por clínica articular, seguida en frecuencia (17%) por clínica cutánea y parámetros de laboratorio anormales (AAF y/o ANA positivos).

7.1.2.2. Grupos de pacientes según sospecha clínica:

Los pacientes fueron agrupados en función de la sospecha clínica o síndrome clínico inicial en tres grupos de estudio: sospecha de SAF trombótico, sospecha de SAF obstétrico y sospecha de conectivopatía.

<i>Sospecha clínica</i>	Grupo SAF								Significación Chi-cuadrado	Comparaciones múltiples		
	SAFP (A)		SAF Asociado (B)		Conectivo No SAF (C)		Total			A-B	A-C	B-C
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%				
SAF trombótico	113	86,9	38	42,7	10	10,0	161	50,5	0,000	0,000	0,000	0,000
SAFO	11	8,5	7	7,9	9	9,0	27	8,5				
Conectivopatía	6	4,6	44	49,4	81	81,0	131	41,1				
Total	130	100	89	100	100	100	319	100				

Más de la mitad de los 319 pacientes de nuestra serie (59%) fueron remitidos para estudio por sospecha de SAF trombótico y/u obstétrico. En el grupo de SAF Asociado se observa una prevalencia similar de pacientes valorados en UEAS por sospecha clínica y/o analítica de SAF trombótico, o por sospecha de conectivopatía subyacente. A diferencia del grupo de SAFP donde la mayor parte de los pacientes son remitidos a la UEAS por sospecha de SAF trombótico, y menos de un 5% para descartar conectivopatía subyacente.

Se observan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0001$) entre los tres grupos de pacientes con respecto a la sospecha clínica inicial, detectándose una asociación entre el SAFP y la sospecha clínica de SAF trombótico, y entre el grupo de conectivopatía no SAF y la sospecha clínica de conectivopatía.

7.1.2.3. Enfermedad autoinmune asociada:

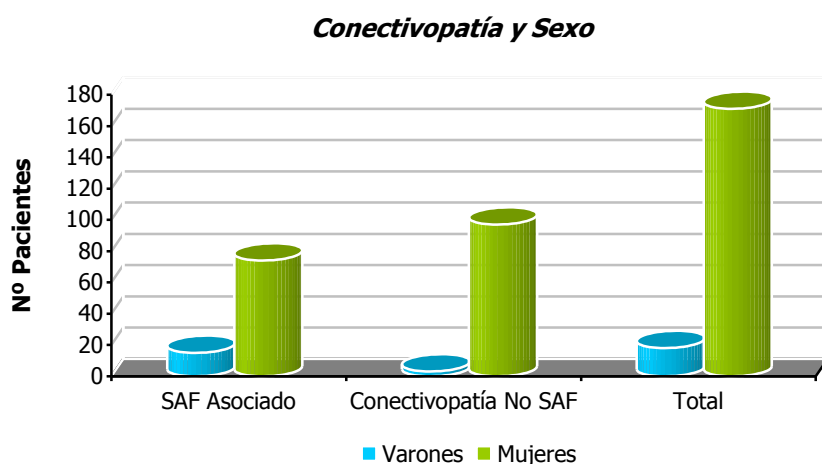
La prevalencia de los distintos tipos de enfermedades de tipo autoinmune (enfermedades inflamatorias del tejido conectivo, espondiloartropatías y/o vasculitis) observadas en la serie de pacientes analizada puede observarse en la siguiente tabla.

<i>Conectivopatía</i>	SAFP		SAF Asociado		Conectivo No SAF		Total	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
No	130	100,0	-	-	-	-	130	40,8
Enf. Inflamatoria	-	-	87	97,8	99	99	186	58,3
Espondiloartropatías	-	-	2	2,2	-	-	2	0,6
Vasculitis	-	-	-	-	1	1	1	0,3
Total	130	100	89	100	100	100	319	100

Dentro del grupo de SAF Asociado de los 87 pacientes con enfermedad inflamatoria del tejido conectivo se incluían 5 (5,74%) pacientes con síndrome de Sjögren primario, 2 pacientes (2,3%) con EMTC, 1 paciente (1,15%) con esclerodermia, 1 paciente (1,15%) con dermatomiositis y los 78 (89,7%) pacientes restantes cumplían criterios diagnósticos de LES. Con el diagnóstico de espondiloartropatías se incluía 1 paciente con diagnóstico de espondilitis anquilosante y 1 paciente con artritis psoriásica.

En el grupo de pacientes con conectivopatía no SAF, de los 99 pacientes con enfermedad inflamatoria del tejido conectivo, se incluían 5 pacientes (5,05%) con síndrome de Sjögren primario, 7 pacientes (7,07%) con conectivopatía indiferenciada y 87 pacientes (87,88%) con diagnóstico de LES. 1 paciente con clínica de vasculitis cumplía criterios diagnósticos de enfermedad de Behçet.

En cuanto al sexo, de los 189 con conectivopatía, 171 eran mujeres (74 en el grupo de SAF Asociado y 97 en el grupo de conectivopatía no SAF) y 18 varones (15 en grupo de SAF Asociado y 3 en el grupo de conectivopatía no SAF). Se observa además, una asociación estadísticamente significativa con una $p=0,003$ entre el sexo y el grupo de pacientes a estudio con conectivopatía no SAF o SAF Asociado, con un mayor prevalencia de varones en el grupo de SAF Asociado. Estos datos pueden observarse en la siguiente gráfica.

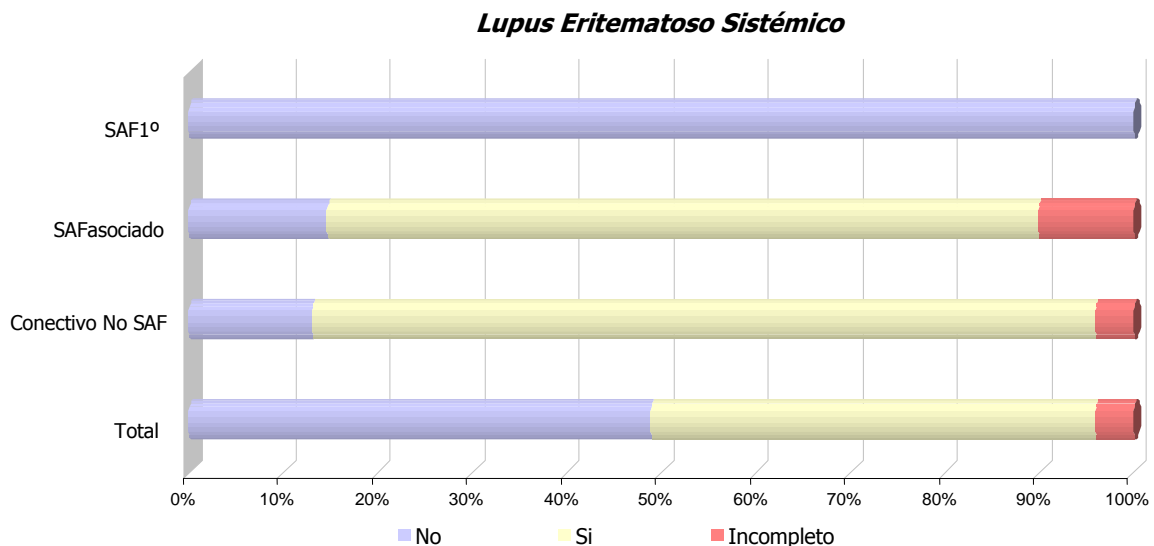


7.1.2.3.1. LES:

A continuación se detalla la distribución de los pacientes afectos de LES en los tres grupos de pacientes estudiados.

LES	SAFP		SAF Asociado		Conectivo No SAF		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
No	130	100,0	13	14,6	13	13,0	156	48,9
Si	-	-	67	75,3	83	83,0	150	47,0
Incompleto	-	-	9	10,1	4	4,0	13	4,1
Total	130	100	89	100	100	100	319	100

El 51,1% del total de los pacientes de nuestra serie cumplían criterios de LES observándose una prevalencia similar en los grupos de SAF Asociado y conectivopatía no SAF (75,3% y 83% respectivamente). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,914$). De ellos, un 4,1% presentaban una forma incompleta de LES predominando en el grupo de SAF Asociado donde representan un 10,1% de los pacientes.



7.1.2.3.2. Síndrome seco:

Se analizó la prevalencia de síndrome seco o Síndrome de Sjögren (SS) en la serie de pacientes estudiados.

Síndrome seco	SAFP		SAF Asociado		Conectivo No SAF		Total	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
No	130	100,0	64	71,9	64	64,0	258	80,9
Si	-	-	25	28,1	36	36,0	61	19,1
Total	130	100,0	89	100,0	100	100,0	319	100,0

El SS se encuentra presente en un 19,1% de los 319 pacientes estudiados. De los 61 pacientes con SS 10 pacientes (16,4%) (5 del grupo de SAF asociado y 5 del grupo de conectivopatía no SAF) presentaban asociación con LES. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes ($p=0,315$).

7.1.3. Perfil de autoinmunidad no AAF:

7.1.3.1. Anticuerpos antinucleares (ANA):

En la siguiente tabla se detallan los grados de positividad de ANA presentes en los pacientes estudiados.

ANAs	SAFP		SAF Asociado		Conectivo No SAF		Total	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Negativo	100	76,9	22	24,7	18	18,0	140	43,9
Débil	26	20,0	41	46,1	45	45,0	112	35,1
Moderado	4	3,1	23	25,8	27	27,0	54	16,9
Fuerte	-	-	3	3,4	10	10,0	13	4,1
Total	130	100	89	100	100	100	319	100

Un total de 179 pacientes (56,1%) de la serie presentaron positividad analítica para ANAs, de ellos un 23,1% (30) de los pacientes pertenecían al grupo de SAF, un

75,3% (67) al grupo de SAF Asociado y un 82% (82) al grupo de conectivopatía no SAF.

Con respecto al grado de positividad, la prevalencia de positividad débil y moderada fue similar en los pacientes de los grupos de SAF Asociado y conectivopatía. Un 10% de los pacientes con conectivopatía no SAF presentaban una positividad fuerte frente a un 3,4% en el grupo de SAF Asociado y ningún caso en el grupo de SAFP.

7.1.3.1.1. Patrón de fluorescencia de ANA:

La distribución en cuanto al patrón de positividad de ANA puede observarse en la siguiente tabla.

Patrón ANA	SAFP		SAF Asociado		Conectivo No SAF		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Homogéneo	12	40	32	47,8	35	42,7	79	44,1
Espiculado	7	23,3	11	16,4	26	31,7	44	24,6
Periférico	-	-	2	3,0	3	3,7	5	2,8
Nucleolar	4	13,3	6	9,0	5	6,1	15	8,4
Sin dato	7	23,3	16	23,9	13	15,9	36	20,1
Total	30	100	67	100	82	100	179	100

Se observa una mayor prevalencia del patrón de fluorescencia homogéneo, en torno al 40% en los tres grupos de pacientes. Hasta un 31,7% de pacientes del grupo de conectivopatía no SAF presentaba un patrón de fluorescencia espiculado, a diferencia del grupo de SAF Asociado donde representaba un 16,4% de los pacientes.

7.1.3.2. Anticuerpos antimitocondriales (AMA):

En la siguiente tabla se detallan los grados de positividad de AMA presentes en los pacientes estudiados.

AMA	SAFP		SAF Asociado		Conectivo No SAF		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Negativo	121	93,1	77	86,5	91	91,0	289	90,6
Débil	3	2,3	2	2,2	9	9,0	14	4,4
Moderado	1	0,8	1	1,1	-	-	2	0,6
Fuerte	-	-	-	-	-	-	-	-
Sin dato	5	3,8	9	10,1	-	-	14	4,4
Total	130	100	89	100,0	100	100,0	319	100

En 16 de los 305 pacientes (5,25%) de los que existían datos disponibles se detectó positividad para AMA, mostrando una mayor prevalencia en el grupo de conectivopatía no SAF (9 de los 16 pacientes).

7.1.3.3. Anticuerpos anti-células parietales (PACA):

En la siguiente tabla se detallan los grados de positividad de PACA presentes en los pacientes estudiados.

PACA	SAFP		SAF Asociado		Conectivo No SAF		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Negativo	88	67,7	68	76,4	86	86,0	242	75,9
Débil	6	4,6	4	4,5	7	7,0	17	5,3
Moderado	-	-	-	-	1	1,0	1	0,3
Fuerte	1	0,8	-	-	1	1,0	2	0,6
Sin dato	35	26,9	17	19,1	5	5,0	57	17,9
Total	130	100	89	100	100	100	319	100

En 20 de los 262 pacientes (7,6%) de los que existían datos disponibles se detectó positividad para PACA. Se observa asimismo un 5,4% de pacientes con diagnóstico de SAFP que presentan positividad para PACA.

7.1.3.4. Anticuerpos anti-músculo liso (ASMA):

En la siguiente tabla se detallan los grados de positividad de ASMA presentes en los pacientes estudiados.

ASMA	SAFP		SAF Asociado		Conectivo No SAF		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Negativo	91	70,0	63	70,8	83	83,0	237	74,3
Débil	5	3,8	8	9,0	7	7,0	20	6,3
Moderado	1	0,8	1	1,1	4	4,0	6	1,9
Fuerte	-	-	-	-	-	-	-	-
Sin dato	33	25,4	17	19,1	6	6,0	56	17,6
Total	130	100	89	100	100	100	319	100

En 26 de los 263 pacientes (9,9%) de los que existían datos disponibles se detectó positividad para ASMA. Este dato, inferior al 10%, es concordante con la elevada prevalencia de LES en la serie de pacientes estudiada dado que la positividad para este tipo de anticuerpos es de utilidad para excluir la existencia de LES.

7.1.3.5. Anticuerpos extraíbles del núcleo (ENA):

A continuación se detallan los grados de positividad para los distintos tipos de anticuerpos ENA presentes en los pacientes estudiados.

7.1.3.5.1. Anticuerpos anti-Smith (anti-Sm):

En la siguiente tabla se detallan los grados de positividad para anti-Sm presentes en los pacientes estudiados.

<i>Anti-Sm</i>	SAFP		SAF Asociado		Conectivo No SAF		Total	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Negativo	130	100,0	81	91,0	87	87,0	298	93,4
Débil	-	-	6	6,7	12	12,0	18	5,6
Moderado	-	-	2	2,2	1	1,0	3	0,9
Fuerte	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	130	100	89	100	100	100	319	100

En 21 de los 319 pacientes estudiados (6,6%) se detectó positividad para anti-Sm, representando un 11,1% de los 189 pacientes con SAF Asociado o conectivopatía no SAF.

7.1.3.5.2. Anticuerpos antirribonucleoproteínas (anti-RNP):

En la siguiente tabla se detallan los grados de positividad para anti-RNP presentes en los pacientes estudiados.

<i>Anti-RNP</i>	SAFP		SAF Asociado		Conectivo No SAF		Total	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Negativo	130	100,0	71	79,8	78	78,0	279	87,5
Débil	-	-	11	12,4	16	16,0	27	8,5
Moderado	-	-	5	5,6	5	5,0	10	3,1
Fuerte	-	-	2	2,2	1	1,0	3	0,9
Total	130	100	89	100	100	100	319	100

En 40 de los 319 pacientes estudiados (12,5%) se detectó positividad para anti-RNP, representando un 21,2% de los 189 pacientes con SAF Asociado o conectivopatía no SAF.

7.1.3.5.3. Anticuerpos anti-Scl70:

En la siguiente tabla se detallan los grados de positividad de anti-Scl70 presentes en los pacientes estudiados.

<i>Anti-Scl70</i>	SAFP		SAF Asociado		Conectivo No SAF		Total	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Negativo	130	100,0	84	94,4	93	93,0	307	96,2
Débil	-	-	5	5,6	6	6,0	11	3,4
Moderado	-	-	-	-	-	-	-	-
Fuerte	-	-	-	-	1	1,0	1	0,3
Total	130	100	89	100	100	100	319	100

En 12 de los 319 pacientes estudiados (3,8%) se detectó positividad para anti-Scl70, representando un 6,3% de los 189 pacientes con SAF Asociado o conectivopatía no SAF.

7.1.3.5.4. Anticuerpos anti-Jo1:

En la siguiente tabla se detallan los grados de positividad para anti-Jo1 presentes en los pacientes estudiados.

<i>Anti-Jo1</i>	SAFP		SAF Asociado		Conectivo No SAF		Total	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Negativo	129	99,2	85	95,5	93	93,0	307	96,2
Débil	1	0,8	4	4,5	7	7,0	12	3,8
Moderado	-	-	-	-	-	-	-	-
Fuerte	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	130	100	89	100	100	100	319	100

En 12 de los 319 pacientes estudiados (3,8%) se detectó positividad para anti-Jo1. Este dato es concordante con escasa prevalencia de polimiositis o dermatomiositis en la serie de pacientes estudiada.

7.1.3.5.5. Anticuerpos anti-Ro:

En la siguiente tabla se detallan los grados de positividad para anti-Ro presentes en los pacientes estudiados.

<i>Anti-Ro</i>	SAFP		SAF Asociado		Conectivo No SAF		Total	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Negativo	130	100,0	70	78,7	70	70,0	270	84,6
Débil	-	-	12	13,5	23	23,0	35	11,0
Moderado	-	-	4	4,5	3	3,0	7	2,2
Fuerte	-	-	3	3,4	4	4,0	7	2,2
Total	130	100	89	100	100	100	319	100

En 49 de los 319 pacientes estudiados (15,3%) se detectó positividad para anti-Ro. Este dato es concordante con la prevalencia de SS (19,1%) en la serie de pacientes estudiados y la especificidad de este tipo de anticuerpos en esta patología.

7.1.3.6. Anticuerpos anti-ADN de cadena simple y doble (anti-ADNn):

A continuación se detallan los grados de positividad para los distintos tipos de anti-ADNn presentes en los pacientes estudiados.

<i>Anti-ADNn</i>	SAFP		SAF Asociado		Conectivo No SAF		Total	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Negativo	128	98,5	64	71,9	67	67,0	259	81,2
Débil	2	1,5	24	27,0	26	26,0	52	16,3
Moderado	-	-	1	1,1	5	5,0	6	1,9
Fuerte	-	-	-	-	2	2,0	2	0,6
Total	130	100	89	100	100	100	319	100

En 60 de los 319 pacientes estudiados (18,8%) se detectó positividad para anti-ADNn, representando un 28,1% de los 189 pacientes con SAF Asociado y un 33% de los pacientes con conectivopatía no SAF. Este hallazgo podría sugerir que la mayor parte de los pacientes con LES de la serie estudiada, presentaban una situación de enfermedad inactiva en el momento de la inclusión en el estudio.

7.1.3.7. Anticuerpos anticentrómero:

A continuación se detallan los grados de positividad para los distintos tipos de anticuerpos anti-centrómero presentes en los pacientes estudiados.

Anticentrómero	SAFP		SAF Asociado		Conectivo No SAF		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Negativo	130	100,0	83	93,3	99	99,0	312	97,8
Débil	-	-	5	5,6	1	1,0	6	1,9
Moderado	-	-	1	1,1	-	-	1	0,3
Fuerte	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	130	100	89	100	100	100	319	100

En 7 de los 319 pacientes estudiados (2,2%) se detectó positividad para anticuerpos anticentrómero, siendo este dato concordante con la baja prevalencia de esclerodermia en la serie de pacientes estudiada.

7.1.3.8. Perfil de autoinmunidad por grupo de pacientes:

En los siguientes gráficos se detalla la frecuencia de los distintos anticuerpos no AAF en los tres grupos de pacientes.

<i>Ac No AAF</i>	Grupo SAF							
	SAFP (A)		SAF Asociado (B)		Conectivo No SAF (C)		Total	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
ANAs	30	23,1	67	75,3	82	82,0	179	56,1
AMA	4	3,2	3	3,8	9	9,0	16	5,2
PACA	7	7,4	4	5,6	9	9,5	20	7,6
ASMA	6	6,2	9	12,5	11	11,7	26	9,9
anti-Ro	0	0,0	19	21,3	30	30,0	49	15,4
anti-RNP	0	0,0	18	20,2	22	22,0	40	12,5
anti-ADNn	2	1,5	25	28,1	33	33,0	60	18,8
anti-Sm	0	0,0	8	9,0	13	13,0	21	6,6
anti-Jo1	1	0,8	4	4,5	7	7,0	12	3,8
anticentrómero	0	0,0	6	6,7	1	1,0	7	2,2
anti-Scl70	0	0,0	5	5,6	7	7,0	12	3,8

Los anticuerpos no AAF más prevalentes son los ANAs que se detectan en un 75,3% de los pacientes con SAF Asociado y en un 82% de los pacientes con conectivopatía no SAF. Los anticuerpos anti-ADNn, anti-Ro y anti-RNP son los siguientes en orden de frecuencia, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,342$; $p=0,567$; $p=0,235$ y $p=0,905$ respectivamente).

En el grupo de SAFP, la mayor prevalencia se observa en el grupo de ANAs alcanzando un 23,1% de los pacientes. Los restantes anticuerpos estudiados fueron negativos o inferiores al 10%.

7.1.4. Otras variables clínicas:

En la serie de 319 pacientes revisados se ha detectado la presencia de **patología tumoral** en 19 pacientes (5,95%): 11 pacientes del grupo de SAFP, 6 del grupo de SAF Asociado y 2 del grupo de conectivopatía no SAF. El tipo de tumor y su distribución por grupo de pacientes puede observarse en la siguiente tabla.

	SAFP	SAF Asociado	Conectivo No SAF
Urológico	2	Urológico 1	Digestivo 1
Digestivo	3	Mama 2	Timoma 1
Cavum	1	Digestivo 2	
Basalioma	1	Mastocitosis 1	
Astrocitoma	1		
Endometrio	1		
Trombocitemia			
Esencial	1		
Micosis			
Fungoide	1		

2 pacientes del grupo de SAFP con antecedente de neoplasia metastásica de colon y páncreas, fallecieron como consecuencia de dicha patología.

4 pacientes, 2 del grupo de SAFP y 1 del grupo de SAF Asociado y conectivopatía No SAF presentaron **antecedentes familiares** en primer grado de SAF o presencia de AAF.

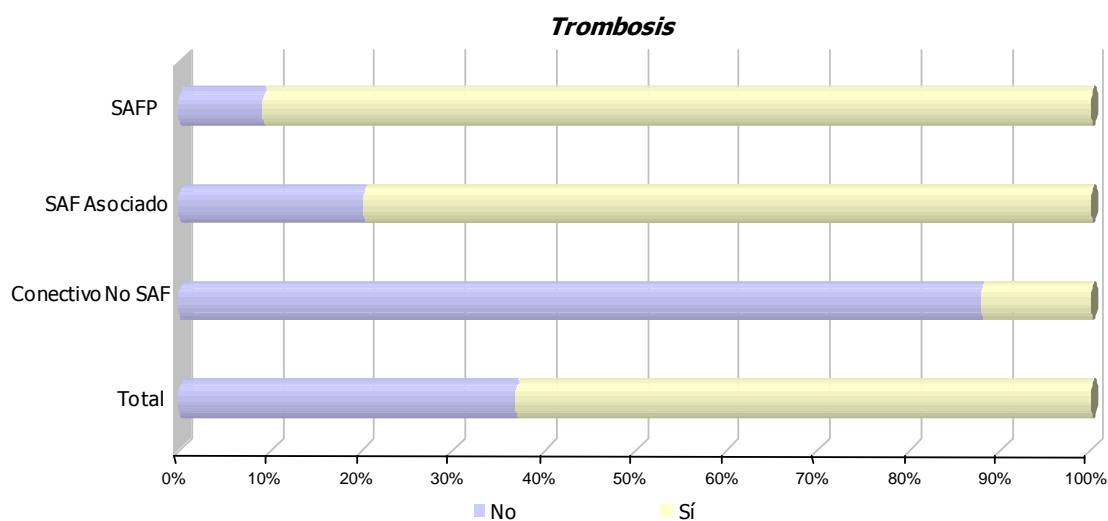
7.2. Manifestaciones clínicas trombóticas:

7.2.1. Prevalencia de trombosis:

Se ha revisado la prevalencia de fenómenos trombóticos en los 319 pacientes estudiados observándose los siguientes resultados:

Trombosis	Grupo SAF								Significación Chi-cuadrado	Comparaciones múltiples (Significación $\leq 0,017$)		
	SAFP (A)		SAF Asociado (B)		Conectivo No SAF (C)		Total			A-B	A-C	B-C
	n	%	N	%	n	%	n	%				
No	12	9,2	18	20,2	88	88,0	118	37,0	0,000	0,034	0,000	0,000
Sí	118	90,8	71	79,8	12	12,0	201	63,0				
Total	130	100	89	100	100	100	319	100				

La prevalencia global de fenómenos trombóticos en la serie de 319 pacientes estudiados fue del 63%. Este valor se incrementa a un 86,3% en el conjunto de pacientes con SAF (tanto SAFP como SAF Asociado), englobando a 118 y 71 pacientes respectivamente. A modo de gráfica se representan las distintas prevalencias por grupo de pacientes estudiados.



No se han observado diferencias estadísticamente significativas en relación a la existencia de eventos tromboticos entre los grupos de SAFP y SAF asociado.

Se estudiaron las diferencias por **sexo** entre los distintos grupos de pacientes con relación a la existencia de trombosis como puede verse en la siguiente tabla:

<i>Trombosis</i>	Grupo SAF								Significación Chi-cuadrado	Comparaciones múltiples (Significación $\leq 0,017$)		
	SAFP (A)		SAF Asociado (B)		Conectivo No SAF (C)		Total			A-B	A-C	B-C
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%				
No - V	0	0,0	0	0,0	3	3,4	3	2,5	No se puede realizar el test			
No - M	12	100,0	18	100,0	85	96,6	115	97,5				
Sí - V	67	56,8	15	21,1	0	0,0	82	40,8	0,000	0,000	0,001	0,112 (Fisher)
Sí - M	51	43,2	56	78,9	12	100,0	119	59,2				

Según los datos anteriores, se observa que existe asociación entre el sexo y los distintos grupos de pacientes estudiados. Se detectan diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de SAFP y SAF asociado, observándose una mayor prevalencia de mujeres en el grupo de SAF asociado que presentan fenómenos tromboticos con respecto a los varones. Del mismo modo se observa que el 100% de los pacientes que desarrollaron eventos tromboticos en el grupo de conectivopatía no SAF eran mujeres.

7.2.2. Tipo de fenómeno trombótico:

En la siguiente tabla puede verse la distribución de eventos trombóticos según su localización venosa o arterial:

<i>Trombosis</i>	Grupo SAF								Significación Chi-cuadrado
	SAFP (A)		SAF Asociado (B)		Conectivo No SAF (C)		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
T. arterial	41	39,8	33	51,6	7	58,3	81	45,3	0,213
T. venosa	62	60,2	31	48,4	5	41,7	98	54,7	

No se detectan por lo tanto diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de trombosis y los distintos grupos de pacientes estudiados.

A continuación se analiza de forma detallada la prevalencia de trombosis arterial y venosa.

7.2.2.1. Trombosis arterial:

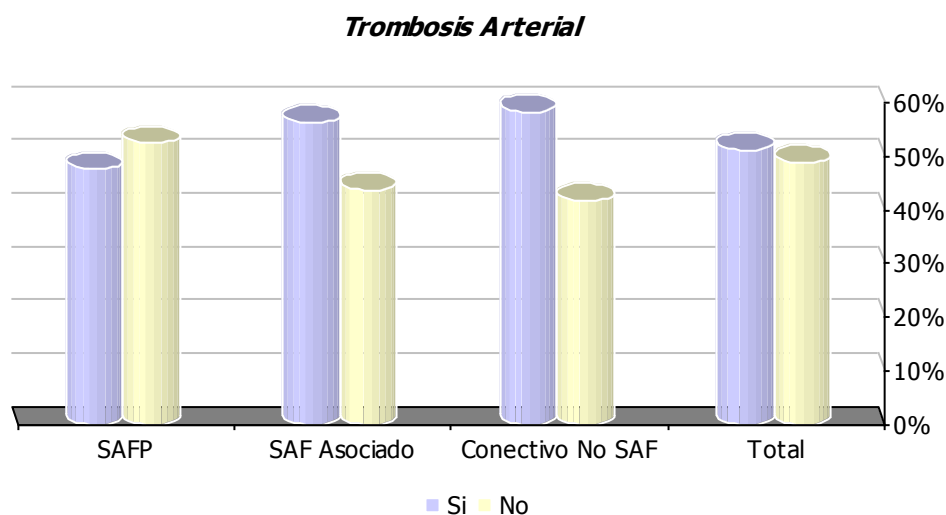
El número de episodios trombóticos arteriales puede observarse en la siguiente tabla.

<i>Trombosis Arterial</i>	SAFP		SAF Asociado		Conectivo No SAF		Total	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
No	62	52,5	31	43,7	5	41,7	98	48,8
Sí	56	47,5	40	56,3	7	58,3	103	51,2
Total	118	100,0	71	100,0	12	100,0	201	100,0

Un 51,2% de los 201 pacientes de la serie que presentaron eventos trombóticos desarrollaron trombosis arterial. Se observó la presencia de trombosis arterial en 56 pacientes del grupo de SAFP y en 40 pacientes del grupo de SAF Asociado, así como en 7 pacientes del grupo de conectivopatía no SAF. El 50,8% (96) de los pacientes del conjunto de pacientes con SAF que habían presentado trombosis, desarrollaron este tipo de fenómeno trombótico.

No se han observado diferencias estadísticamente significativas entre la trombosis de tipo arterial y el grupo de pacientes estudiado ($p=0,437$).

La prevalencia de fenómenos trombóticos en territorio arterial se resume en el siguiente gráfico.



7.2.2.2. Trombosis venosa:

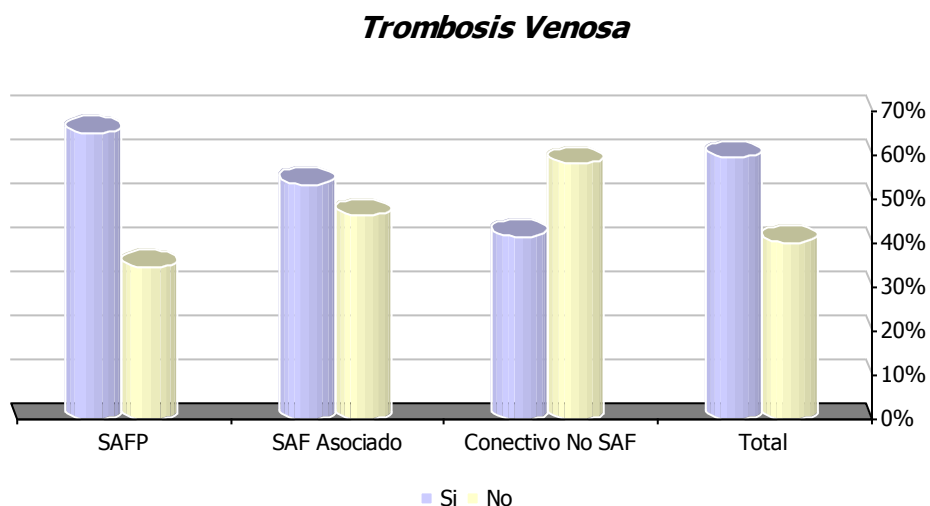
El número de episodios trombóticos venosos puede observarse en la siguiente tabla.

Trombosis Venosa	SAFP		SAF Asociado		Conectivo No SAF		Total	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
No	41	34,7	33	46,5	7	58,4	81	40,3
Sí	77	65,3	38	53,5	5	41,6	120	59,7
Total	118	100,0	71	100,0	12	100,0	201	100,0

Un 59,7% de los 201 pacientes de la serie que presentaron eventos trombóticos desarrollaron trombosis venosa. Se observó la presencia de trombosis venosa en 77 pacientes del grupo de SAFP y en 38 pacientes del grupo de SAF Asociado, así como en 5 pacientes del grupo de conectivopatía no SAF. El 60,8% (115) de los pacientes del conjunto de pacientes con SAF que habían presentado trombosis, desarrollaron este tipo de fenómeno trombótico.

No se han observado diferencias estadísticamente significativas entre la trombosis de tipo venoso y el grupo de pacientes estudiado ($p=0,119$).

La prevalencia de fenómenos trombóticos en territorio venoso se resume en el gráfico anterior.



7.2.2.3. Trombosis arterial y venosa:

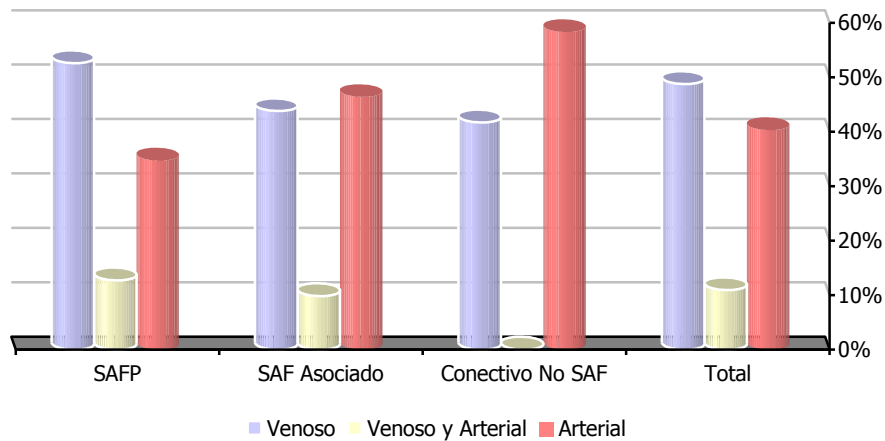
En 22 pacientes se detectó la presencia de trombosis de localización arterial y venosa a lo largo del seguimiento. La distribución respecto al global de pacientes que presentaron trombosis puede observarse en la siguiente tabla.

<i>Territorio Trombosis</i>	SAFP		SAF Asociado		Conectivo No SAF		Total	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Venoso	62	52,6	31	43,8	5	41,7	98	48,8 (49,2%) [†]
Venoso y Arterial	15	12,7	7	9,8	-	-	22	10,9 (11,6%) [†]
Arterial	41	34,7	33	46,4	7	58,3	81	40,3 (39,2%) [†]
Total	118	100,0	71	100,0	12	100,0	201	100,0

†: % de trombosis referido únicamente al grupo de pacientes con SAF (n=189).

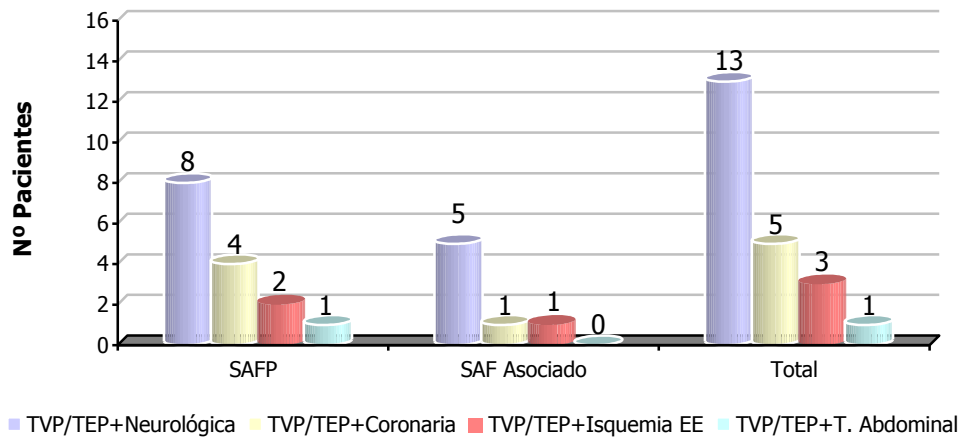
En el siguiente gráfico se observa la prevalencia de fenómenos trombóticos arteriales y/o venosos en los tres grupos de pacientes.

Tipo Trombosis



Un 10,9% (22) de los 201 pacientes de la serie que presentaron eventos tromboticos desarrollaron trombosis en ambas localizaciones, tanto arterial como venosa: 15 pacientes (68,2%) del grupo de SAFP y 7 (31,8%) del grupo de SAF Asociado. Las distintas localizaciones de estos eventos tromboticos se detallan en el siguiente gráfico.

Trombosis Arterial y Venosa



En 12 pacientes (7 del grupo de SAFP y 5 del grupo de SAF Asociado) la trombosis venosa acontece primero, mientras que en los 10 pacientes restantes (8 del grupo de SAFP y 2 del grupo SAF Asociado) tiene lugar primero la trombosis arterial y posteriormente la trombosis venosa.

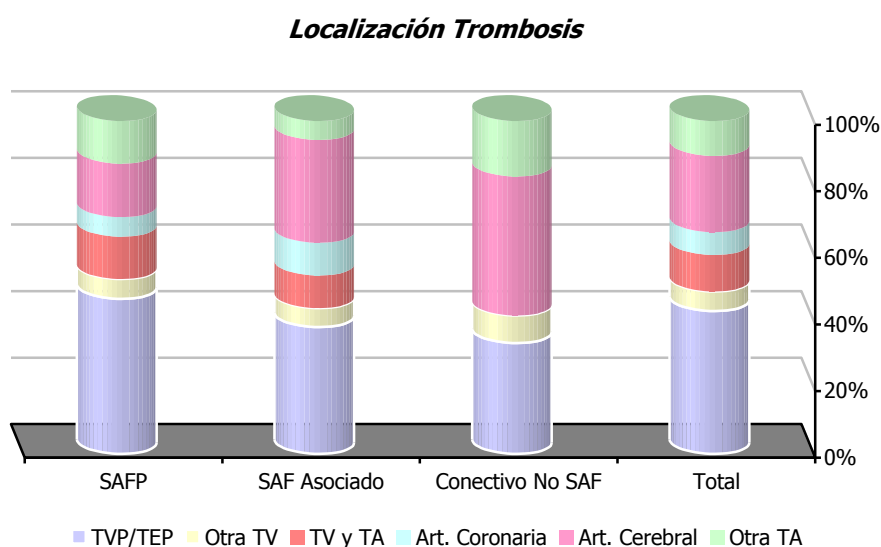
En resumen, el tipo de trombosis venosa o arterial como manifestación trombótica inicial presenta una distribución que difiere discretamente entre ambos grupos de pacientes con SAF observándose una mayor prevalencia de trombosis venosa frente a trombosis arterial en el grupo de SAF, mientras que en el grupo de SAF Asociado se detecta una prevalencia similar de trombosis arterial frente a trombosis venosa. Estos resultados se observan en la siguiente gráfica:

Territorio Trombosis	SAF		SAF Asociado		Total	
	n	%	n	%	n	%
Venoso	62	52,5	31	43,6	93	49,2
Venoso inicial	7	5,9	5	7,1	12	6,3
Arterial inicial	8	6,8	2	2,8	10	5,3
Arterial	41	34,8	33	46,5	74	39,2
Total	118	100,0	71	100,0	189	100,0

7.2.3. Territorio y Localización de la trombosis:

Las distintas localizaciones en las que tuvieron lugar los eventos trombóticos se agruparon en: TVP y/o TEP, TV y trombosis arterial (TA), trombosis coronaria, trombosis arterial cerebral y otras localizaciones venosas o arteriales.

En el siguiente gráfico se observa la prevalencia de los distintos territorios y localizaciones de los eventos trombóticos.



En la siguiente tabla se observan de manera detallada el número de pacientes y tipo de trombosis en cada uno de los grupos de pacientes estudiados.

Tipo y Localización Trombosis	SAFP		SAF Asociado		Conectivo No SAF		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
TVP/TEP	55	46,6	27	38,1	4	33,3	86	42,9
Otra TV	7	5,9	4	5,7	1	8,3	12	5,9
TV y TA	15	12,7	7	9,8	-	-	22	10,9
Art. Coronario	7	5,9	7	9,8	-	-	14	6,9
Art. Cerebral	19	16,1	22	30,9	5	41,7	46	22,9
Otra Arterial	15	12,8	4	5,7	2	16,7	21	10,5
Total	118	100,0	71	100,0	12	100,0	201	100,0

Por lo que respecta a la localización venosa de los eventos tromboticos distintos de TVP/TEP, se observa que de los 12 pacientes afectados 4 presentaron trombosis intraabdominal (con afectación de vena mesentérica en 3 casos y portal en 1 paciente), 2 del grupo de SAFP y 2 del grupo de SAF Asociado; 4 pacientes trombosis de la vena central de la retina, todos ellos pertenecientes al grupo de SAFP; 2 pacientes presentaron trombosis de la vena yugular interna (1 del grupo de SAFP y 1 del grupo de SAF Asociado); 1 paciente del grupo de SAF Asociado presentó trombosis de seno venoso cerebral y 1 paciente del grupo de conectivopatía no SAF presentó un episodio de trombosis venosa superficial en EEII.

En cuanto a la localización de los eventos tromboticos arteriales distintos de territorio cerebral o coronario, se observa un predominio de la afectación vascular no embólica a nivel de extremidades en 9 de los 21 casos (en 2 pacientes con afectación de extremidad superior), 6 del grupo de SAFP y 3 del grupo de SAF Asociado; los siguientes territorios en frecuencia son el oftálmico, observado en 5 pacientes del grupo de SAFP (en forma de trombosis de la arteria central de la retina en 3 casos y NOIA en 2 pacientes); junto con la localización intraabdominal también en 5 pacientes (2 del grupo de SAFP, 2 del grupo de conectivopatía no SAF 1 del grupo de SAF Asociado); 1 paciente en el grupo de SAFP y 1 paciente del grupo de SAF Asociado presentaron afectación arterial en forma de hipoacusia de origen vascular y Enfermedad de Buerger respectivamente.

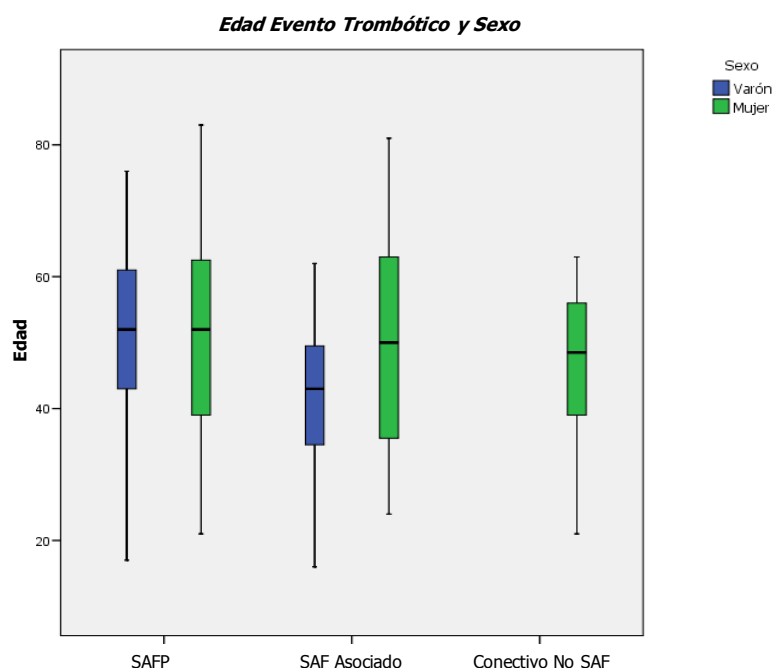
7.2.4. Edad del primer evento trombótico:

En la siguiente tabla se observa la media de edad de presentación del primer evento trombótico (EET) en cada grupo de pacientes estudiados y por sexo. En 5 de los 201 pacientes que presentaron trombosis no se disponía de las fechas exactas de su aparición, 4 de ellos pertenecientes al grupo de conectivopatía no SAF y 1 al grupo de SAF asociado.

Edad Evento Trombótico	Frecuencia	Mínimo	Máximo	Media	DT
SAFP	118	17	83	50,14	15,47
SAF Asociado	70	16	81	48,13	15,81
Conectivo No SAF	8	19	66	45,5	15,73
Total	196	16	83	49,03	15,62

La media de EET en el global de pacientes con SAF fue de $48,57 \pm 15,44$ años (16-83 años). De los 188 pacientes con SAF de los que se disponía de datos, 33 (17,5%) presentaron una EET ≥ 65 años observándose una prevalencia similar dentro de cada grupo: 22 pacientes (18,6%) del grupo de SAFP y 11 pacientes (15,7%) del grupo de SAF Asociado.

La distribución de la EET según sexo, puede observarse en la siguiente gráfica.



7.2.4.1. Edad del evento trombótico y Trombosis arterial:

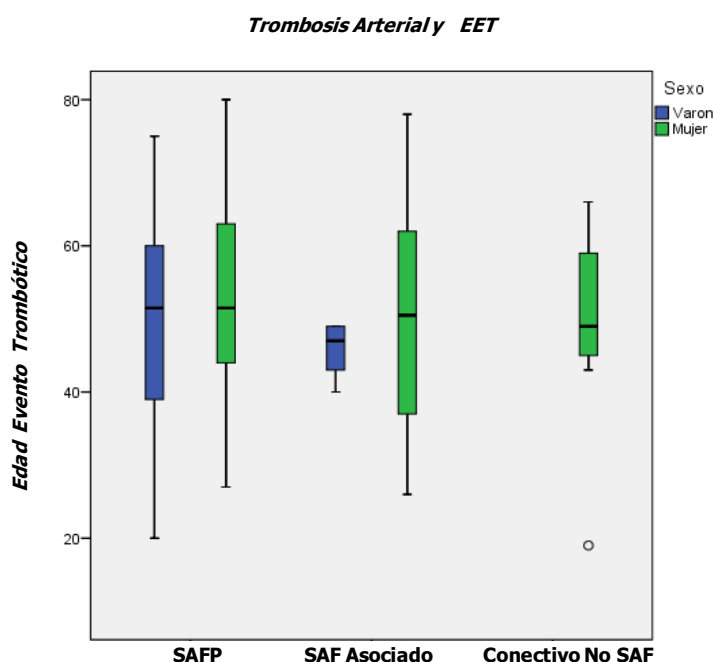
En la siguiente tabla se observa la media de edad de presentación de la trombosis arterial por sexo en los distintos grupos de pacientes estudiados.

Trombosis arterial	SAFP (A)			SAF Asociado (B)			Conectivo No SAF (C)			Significación
	N	Media	DT	N	Media	DT	N	Media	DT	
EET	56	50,59	14,29	40	49,13	13,51	7	48,86	15,60	0,801 (Kruskal-Wallis)
EET - Varón	34	49,47	14,84	6	45,83	2,70				0,483 (U Mann-Whitney)
EET - Mujer	22	52,32	13,56	34	49,71	14,44	7	48,86	15,60	0,766 (Kruskal-Wallis)
Significación (EET-Sexo)	0,472 (t-Student)			0,557 (U Mann-Whitney)						

La media de EET en el global de pacientes con SAF y trombosis arterial fue de 50,22 ± 14,09 años (20-80 años).

No se observan diferencias estadísticamente significativas entre la EET y el grupo clínico al que pertenecen los pacientes que han presentado trombosis de tipo

arterial, así como tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas entre varones y mujeres de cada grupo para la EET arterial.



En el gráfico anterior se representa la distribución por edad y sexo de los pacientes que han presentado eventos tromboticos arteriales en cada uno de los grupos de pacientes estudiados.

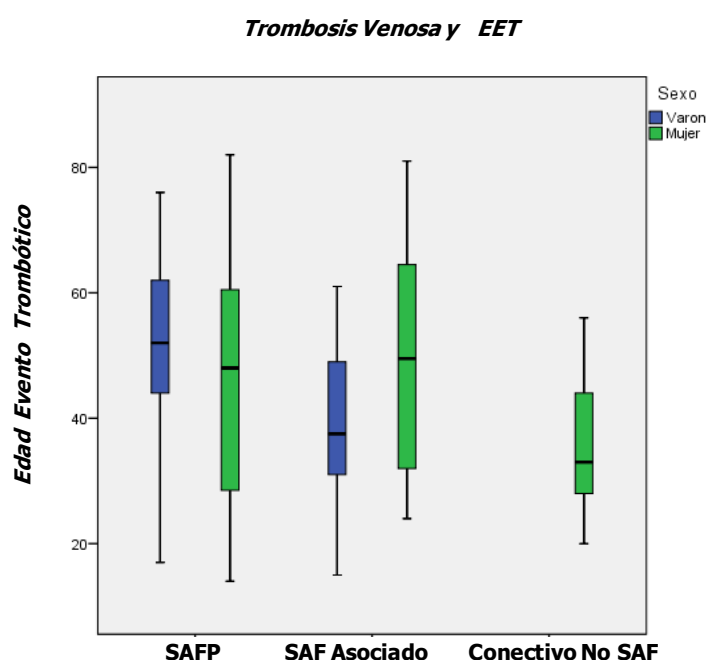
7.2.4.2. Edad del evento trombotico y Trombosis venosa:

En la siguiente tabla se observa la media de edad de presentación de la trombosis venosa por sexo en los distintos grupos de pacientes estudiados.

Trombosis venosa	SAFP (A)			SAF Asociado (B)			Conectivo No SAF (C)			Significación
	N	Media	DT	N	Media	DT	N	Media	DT	
EET	77	50,03	16,48	38	45,87	17,74	5	36,20	14,08	0,133 (Kruskal-Wallis)
EET - Varón	42	52,00	13,74	10	38,90	14,55				0,010 (U Mann-Whitney)
EET - Mujer	35	47,66	19,20	28	48,36	18,34	5	36,20	14,08	0,395 (Kruskal-Wallis)
Significación (EET-Sexo)	0,267 (t-Student)			0,185 (U Mann-Whitney)						

La media de EET en el global de pacientes con SAF y trombosis venosa fue de $49,22 \pm 16,67$ años (16-83 años).

No se observan diferencias estadísticamente significativas entre la EET y el grupo clínico al que pertenecen los pacientes que han presentado trombosis de tipo venosa. Sin embargo, se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p=0,010$) en los varones entre los grupos de SAFP y SAF Asociado, observándose que la aparición del primer evento trombotico de tipo venoso en los varones con SAF Asociado es más precoz que en el grupo de SAFP, con una media de edad de 38,90 años frente a 52,00 años respectivamente.



En el gráfico anterior se representa la distribución por edad y sexo de los pacientes que han presentado eventos tromboticos venosos en cada uno de los grupos de pacientes estudiados.

7.2.5. Tiempo desde primer evento trombotico hasta primera visita a UEAS:

En la siguiente tabla se detalla el tiempo en meses desde la aparición del primer evento trombotico hasta el momento de la primera visita a UEAS (fecha de inclusión). Como ya se ha mencionado previamente, en 5 de los 201 pacientes que presentaron

trombosis no se disponía de las fechas exactas de su aparición (4 del grupo de conectivopatía no SAF y 1 del grupo de SAF asociado), por lo que se han analizado los resultados disponibles de los 196 pacientes restantes.

Se estratificaron los pacientes en función de la fecha de presentación del evento trombótico anterior o posterior a la fecha de inclusión o primera visita a UEAS.

<i>Meses desde Inclusión hasta Trombosis</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Mediana</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>
SAFP	113	2	616	20,00	58,21	82,48
SAF Asociado	60	1	402	47,50	69,65	80,42
Conectivo No SAF	6	11	124	38,00	51,33	37,83
Total	179	1	616	32,00	61,20	80,90

De los 196 pacientes estudiados, 179 presentaron fenómenos trombóticos previos a su primera visita en UEAS, observándose que el primer evento trombótico tiene lugar en torno a los 5 años (61,20 meses) anteriores a su inclusión.

La distribución de los pacientes que presentaron eventos trombóticos posteriores a su inclusión y primera visita en UEAS puede observarse en la siguiente tabla.

	SAFP (A)		SAF Asociado (B)		Conectivo No SAF (C)		Total	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Anterior	113	95,8	60	85,7	6	75,0	179	91,3
Posterior	5	4,2	10	14,3	2	25,0	17	8,7
Total	118	100	70	100	8	100	196	100

Solo un 8,7% de los pacientes con trombosis desarrollaron dichos eventos durante su seguimiento posterior a la fecha de primera visita en UEAS. La tasa de incidencia de trombosis fue de 1,6 por 100 pacientes-año de seguimiento. La media en meses de aparición del evento trombótico fue de $23,55 \pm 48,5$ meses. Dentro del grupo de SAF este porcentaje es de un 4,23% en el grupo de SAFP y asciende a un 14,3% en el grupo de pacientes con diagnóstico de SAF asociado, la media en meses de aparición del evento trombótico fue de $25,4 \pm 51,3$ meses.

De los 5 pacientes con SAFP: 4 se encontraban en seguimiento en UEAS por sospecha de conectivopatía no confirmada posteriormente y 1 se trataba de un SAFO; 3 presentaron trombosis arterial y 2 de tipo venoso. De los 10 pacientes con SAF Asociado, 8 se encontraban en seguimiento por LES y 2 por síndrome de Sjögren; 6 de ellos presentaron trombosis de tipo arterial (5 de localización cerebral) y 4 de tipo venoso.

7.2.6. Número de episodios trombóticos:

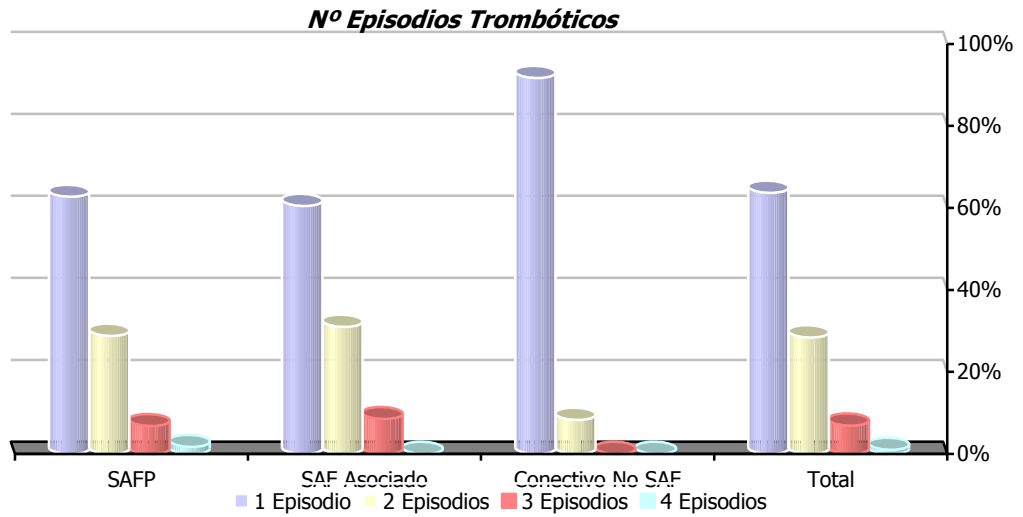
Por lo que respecta al número de episodios de trombosis en los 201 pacientes estudiados la mediana de episodios fue de 1 (extremos: 1-4) en el total de la serie. Los valores correspondientes a los tres grupos de pacientes pueden observarse en la siguiente tabla.

Nº Episodios	Frecuencia	Mínimo	Máximo	Mediana
SAFP	118	1	4	1,00
SAF Asociado	71	1	3	1,00
Conectivo No SAF	12	1	2	1,00
Total	201	1	4	1,00

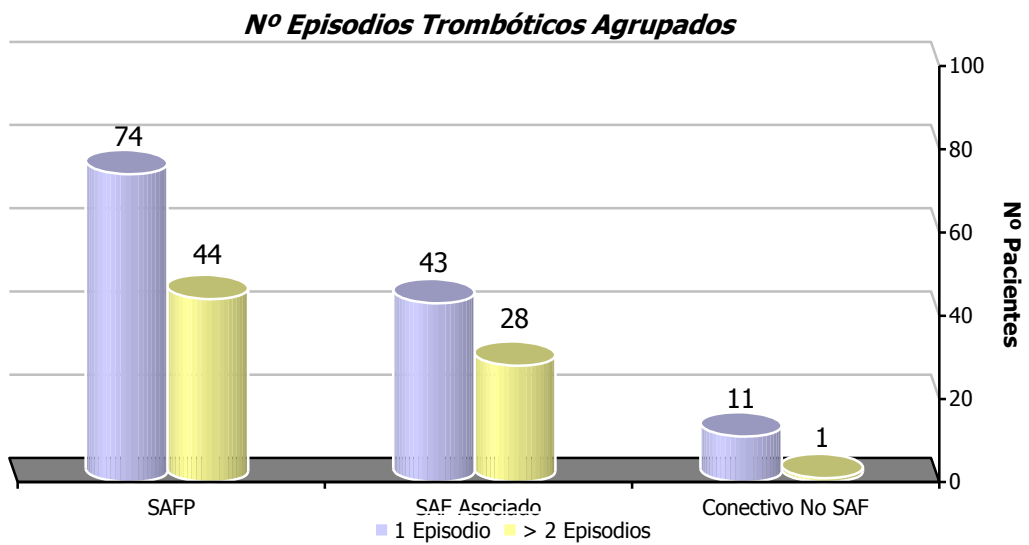
La distribución del número de episodios trombóticos en cada grupo de pacientes se refleja en la siguiente tabla.

Nº Episodios		1	2	3	4	Total
SAFP	n	74	34	8	2	118
	%	62,7	28,8	6,8	1,7	100
SAF Asociado	n	43	22	6	-	71
	%	60,5	31	8,5	-	100
Conectivo No SAF	n	11	1	-	-	12
	%	91,7	8,3	-	-	100

En el siguiente gráfico se observa la prevalencia del número de episodios trombóticos en los 3 grupos de pacientes estudiados.



Agrupando a los pacientes en función de la presencia de ≥ 2 episodios trombóticos observamos los siguientes resultados.

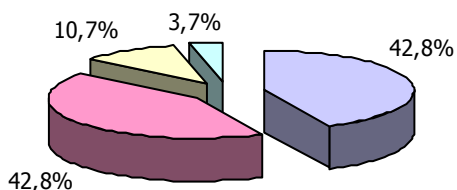


No se han observado diferencias estadísticamente significativas aplicando la prueba de Chi-cuadrado ($p=0,110$) entre el número de episodios trombóticos y los tres grupos de pacientes estudiados.

7.2.6.1. Número y tipo de episodios trombóticos:

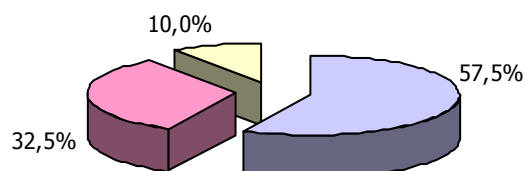
En los siguientes gráficos se representan la prevalencia de 1, 2, 3 ó 4 episodios trombóticos arteriales o venosos respectivamente, en cada uno de los tres grupos de pacientes.

SAFP y Trombosis Arterial



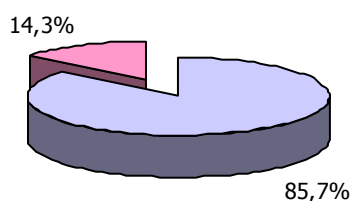
□ 1 episodio □ 2 episodios □ 3 episodios □ 4 episodios

SAF Asociado y Trombosis Arterial



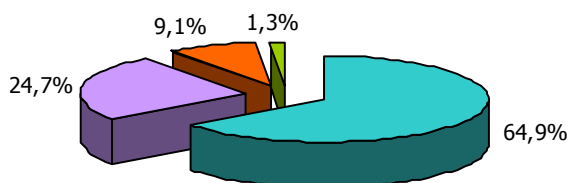
□ 1 episodio □ 2 episodios □ 3 episodios

Conectivo No SAF y Trombosis Arterial



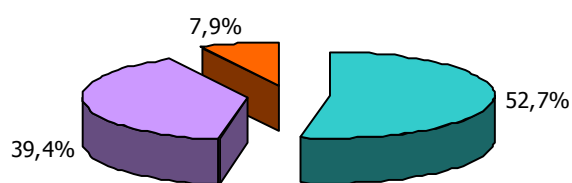
□ 1 episodio □ 2 episodios

SAFP y Trombosis Venosa



□ 1 episodio □ 2 episodios □ 3 episodios □ 4 episodios

SAF Asociado y Trombosis Venosa



□ 1 episodio □ 2 episodios □ 3 episodios

Los 5 pacientes del grupo de conectivopatía no SAF que desarrollaron trombosis venosa, presentaron un único episodio trombótico.

Se observa por tanto, una mayor prevalencia de fenómenos tromboticos arteriales de repetición (≥ 2 episodios) en el grupo de SAFP respecto a SAF Asociado (57,2% vs 42,5% respectivamente Mientras que los fenómenos tromboticos de repetición de origen venoso son más frecuentes en el grupos de SAF Asociado frente a SAFP (47,4% vs 35,1%)

En las siguientes tablas se observa la distribución de pacientes con respecto al número de episodios tromboticos ($=1$ ó ≥ 2) según el sexo y el tipo de trombosis.

Trombosis	SAFP (A)		SAF Asociado (B)		Conectivo No SAF (C)		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Arterial								
1 Varón	13	54,2	4	17,4	0	0	17	32,1
1 Mujer	11	45,8	19	82,6	6	100	36	67,9
≥ 2 Varón	21	65,6	2	11,8	0	0	23	46,0
≥ 2 Mujer	11	34,4	15	88,2	1	100	27	54,0

Trombosis	SAFP (A)		SAF Asociado (B)		Conectivo No SAF (C)		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Venosa								
1 Varón	25	50,0	6	30,0	0	0	31	41,3
1 Mujer	25	50,0	14	70,0	5	100	44	58,7
≥ 2 Varón	17	63,0	4	22,2			21	46,7
≥ 2 Mujer	10	37,0	14	77,8			24	53,3

Se ha detectado la presencia de diferencias estadísticamente significativas ($p=0,017$) entre varones y mujeres según el tipo de evento trombotico y el número de episodios tromboticos ($=1$ ó ≥ 2), observándose que la recurrencia de ETEV (≥ 2 eventos tromboticos venosos) es más frecuente en varones en el grupo de SAFP y en mujeres en el grupo de SAF asociado, dada la mayor prevalencia de pacientes del sexo femenino en el grupo de SAF Asociado.

7.2.6.2. Recurrencias trombóticas:

Se ha analizado la incidencia de recurrencia trombótica en los tres grupos de pacientes estudiados.

Recurrencias Trombóticas	Grupo SAF								Significación Chi-cuadrado
	SAFP (A)		SAF Asociado (B)		Conectivo No SAF (C)		Total		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
No	74	62,7	43	60,6	11	91,7	128	63,7	0,110
Sí	44	37,3	28	39,4	1	8,3	73	36,3	
Total	118	100	71	100	12	100	201	100	

La incidencia de recurrencia trombótica en el total de pacientes fue del 35,82%. Con respecto al total de los 219 pacientes con SAF la incidencia de recurrencia fue del 32,88%, y respecto a los 189 pacientes con SAF y trombosis fue del 38,09%, lo que supone una tasa de recurrencia del 12,48% pacientes-año.

No se han detectado diferencias estadísticamente significativas ($p=0,110$) entre los distintos grupos de pacientes estudiados y la incidencia de recurrencia trombótica.

7.2.6.2.1. Sexo y recurrencias trombóticas:

En la siguiente tabla se observa la asociación entre el sexo y los distintos grupos de pacientes estudiados con respecto a la incidencia de recurrencia trombótica.

Recurrencias Trombóticas	Grupo SAF								Significación Chi-cuadrado	Comparaciones múltiples (Significación $\leq 0,017$)		
	SAFP (A)		SAF Asociado (B)		Conectivo No SAF (C)		Total			A-B	A-C	B-C
	N	%	n	%	n	%	n	%				
No – Varón	38	51,4	10	23,3	0	0,0	48	37,5	0,000	0,005	0,001 (Fisher)	0,101 (Fisher)
No – Mujer	36	48,6	33	76,7	11	100,0	80	62,5				
Sí – Varón	29	65,9	5	17,9	0	0,0	34	46,6	No se puede realizar el test			
Sí – Mujer	15	34,1	23	82,1	1	100,0	39	53,4				

Excluyendo del análisis comparativo el grupo de conectivopatía no SAF, se detecta la existencia de diferencias estadísticamente significativas a través de la

prueba de Chi-cuadrado ($p < 0,001$) entre los pacientes del grupo de SAFP y SAF asociado que han presentado recurrencias trombóticas. Así, se observa una mayor prevalencia de recurrencia trombótica en varones en el grupo de SAFP y de mujeres en el grupo de SAF asociado, como corresponde dada la mayor prevalencia de pacientes del sexo femenino en el grupo de SAF Asociado.

7.2.6.2.2. Tipo de trombosis y recurrencias trombóticas:

En la siguiente tabla se observa la asociación entre el tipo de trombosis y los distintos grupos de pacientes estudiados con respecto a la incidencia de recurrencia trombótica.

Recurrencias Trombóticas	Grupo SAF								Significación Chi-cuadrado	Comparaciones múltiples (Significación $\leq 0,017$)		
	SAFP (A)		SAF Asociado (B)		Conectivo No SAF (C)		Total			A-B	A-C	B-C
	N	%	n	%	n	%	n	%				
No – TA	24	32,4	23	53,5	6	54,5	53	41,4	0,054			
No – TV	50	67,6	20	46,5	5	45,5	75	58,6				
Sí – TA	23	52,3	15	53,6	1	100,0	39	53,4	No se puede realizar el test			
Sí – TV	21	47,7	13	46,4	0	0,0	34	46,6				

Excluyendo del análisis comparativo el grupo de conectivopatía no SAF, no se han detectado diferencias estadísticamente significativas a través de la prueba de Chi-cuadrado ($p = 1,000$) entre los pacientes del grupo de SAFP y SAF asociado y el tipo de trombosis.

En un 72,2% (n 52) de los pacientes que recurrieron, la recurrencia trombótica fue del mismo tipo que el del primer evento trombótico, así 26 pacientes con una primera trombosis arterial recurrieron en dicho territorio y 26 pacientes con un primer evento trombótico venoso presentaron recurrencia a dicho nivel. Un total de 38 pacientes (52,8%) presentaron recurrencia trombótica de tipo arterial.

Un 22,22% (n 16) de los 72 pacientes con SAF que presentaron recurrencias trombóticas lo hicieron en 2 o más ocasiones.

7.2.6.2.3. Localización de trombosis y recurrencias tromboticas:

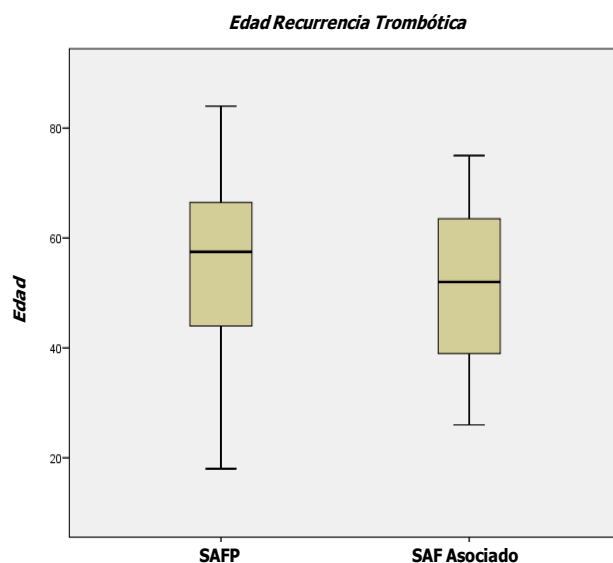
Por lo que respecta a la localización de la recurrencia trombotica en los pacientes con SAF, la distribución por grupo de SAF puede observarse en la siguiente tabla:

<i>Tipo y Localización Trombosis</i>	SAFP		SAF Asociado		Total	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
TVP/TEP	18	40,1	13	46,4	31	43,1
Otra TV	3	6,8	0	0,0	3	4,2
Art. Coronario	4	9,1	0	0,0	4	5,5
Art. Cerebral	15	34,1	14	50,0	29	40,3
Otra Arterial	4	9,1	1	3,6	5	6,9
Total	44	100,0	28	100,0	72	100,0

En los 3 pacientes del grupo de SAFP que presentaron localización venosa de la recurrencia distinta de TVP/TEP la trombosis tuvo lugar a nivel del eje esplenoportal. En el caso de la recurrencia a nivel arterial distinta de la localización cerebral o coronaria, ésta tuvo lugar a nivel de EEII y EESS.

7.2.6.2.4. Edad de recurrencia trombotica:

En la siguiente gráfica se observa la distribución según edad de recurrencia trombotica en los grupos de pacientes con SAFP y SAF asociado.

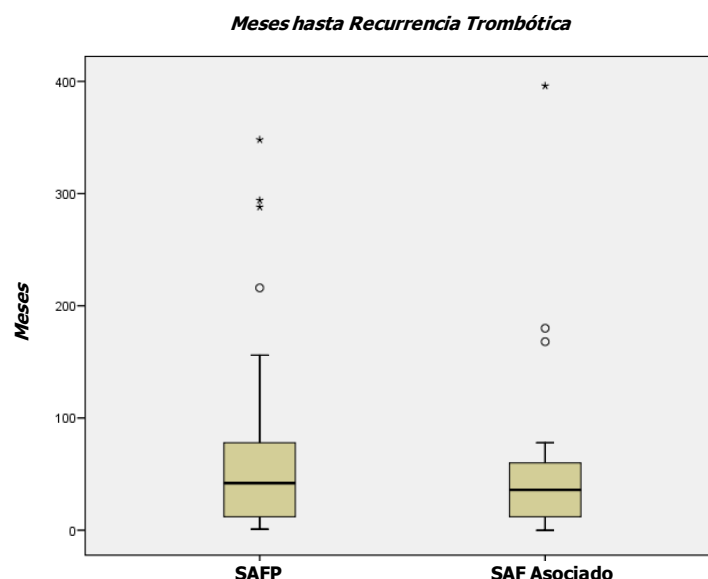


Como se observa en la siguiente tabla, no se han detectado diferencias significativas ($p=0,498$) respecto a la edad de presentación de la recurrencia trombótica entre los dos grupos de pacientes con diagnóstico de SAF.

	Grupo SAF						Significación t-Student
	SAFP (A)			SAF Asociado (B)			
	<i>n</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>	<i>n</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>	
Edad recurrencia	44	55,02	16,80	28	52,39	14,59	0,498

7.2.6.2.5. Meses hasta recurrencia trombótica:

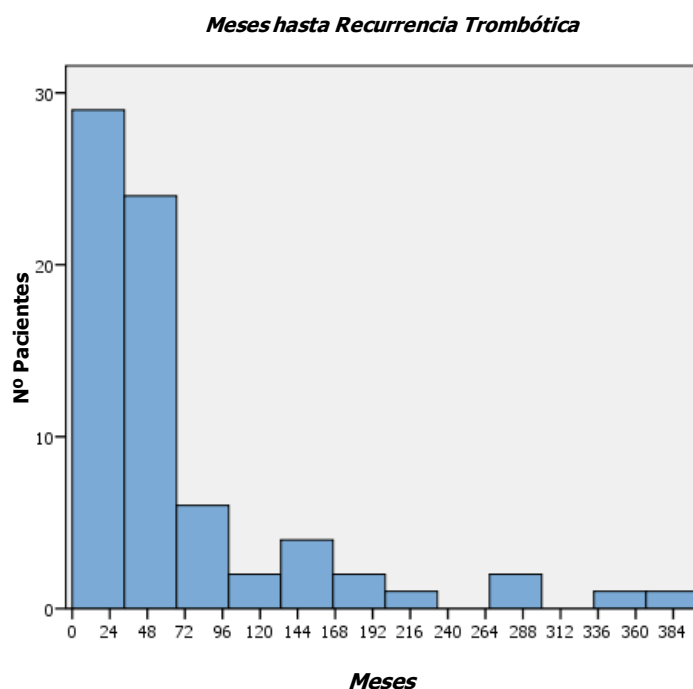
En la siguiente gráfica se observa la distribución según los meses desde el primer evento trombótico hasta la recurrencia en los grupos de pacientes con SAFP y SAF asociado.



En la gráfica anterior se observa que el valor de la mediana en los grupos de SAFP y SAF Asociado se corresponde con 42 y 36 meses respectivamente. La media de meses hasta la recurrencia en los 72 pacientes con SAF que presentaron un nuevo evento trombótico fue de 63,59 meses. La media de meses en los pacientes del grupo de SAFP fue de 68,55 meses y de 56,86 meses en el grupo de SAF Asociado. No se han detectado diferencias significativas ($p=0,656$) respecto a los meses hasta la aparición de la recurrencia trombótica entre los dos grupos de pacientes con diagnóstico de SAF.

La media hasta la recurrencia en pacientes con un primer episodio venoso fue de 69 meses (1-396) y de 53,33 meses (3-288) con un primer episodio arterial. En los 52 pacientes que recurren con el mismo tipo de evento trombótico (venoso o arterial) se observa una media de aparición de la recurrencia de 54,2 meses (3-396), y en los 20 pacientes que recurren con distinto tipo de evento la media fue de 89,4 meses (1-288). No se han observado diferencias significativas entre grupos ($p=0,182$).

La incidencia de recurrencia trombótica en los 72 pacientes con SAF dentro de los 12 meses posteriores al primer evento trombótico fue de 21 pacientes (29,16%), 25 pacientes presentaron recurrencia trombótica entre 1 y 5 años posteriores al primer evento, y los 26 pacientes restantes presentaron un nuevo evento trombótico más allá de los 5 años tras la primera trombosis. Esta distribución puede observarse en la siguiente gráfica.



En cuanto a la terapéutica anticoagulante en el momento de la recurrencia trombótica, de los 72 pacientes con SAF que presentaron un nuevo evento trombótico, 13 pacientes (18,05%) se encontraban en tratamiento anticoagulante en el momento del segundo episodio. La media de meses hasta la recurrencia en estos pacientes fue de $62,92 \pm 52,53$ meses con una mediana de 48 meses (3-156). En los 59 pacientes restantes, que no se encontraban recibiendo anticoagulación en el momento del nuevo evento trombótico, la media de meses hasta la recurrencia $63,78 \pm 86,36$ meses con una mediana de 36 meses (1-396).

7.2.7. Trombofilia hereditaria:

7.2.7.1. Mutaciones del FVL y PT-G20210A:

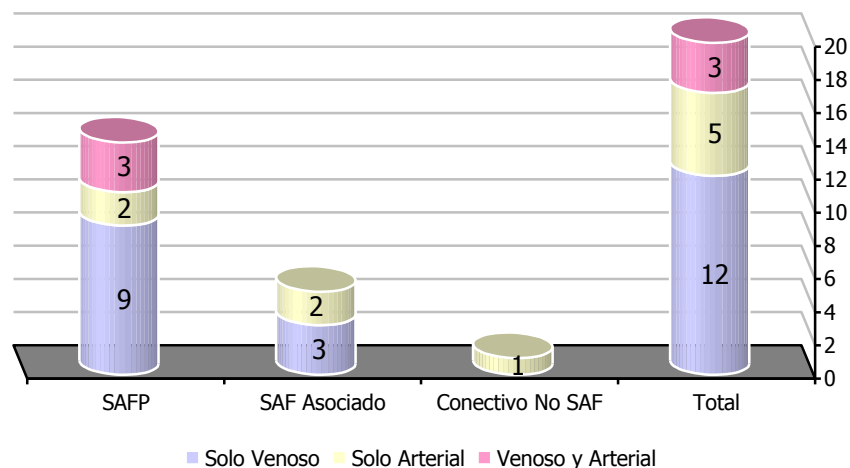
Se ha estudiado la prevalencia de las distintas trombofilias hereditarias en los grupos de pacientes estudiados. En 14 pacientes del grupo de SAF, 26 del grupo de SAF asociado y 61 del grupo de conectivo no SAF no existían datos disponibles acerca de trombofilia congénita. Estos datos pueden observarse en la siguiente tabla:

<i>Mutaciones</i>	Grupo SAF							
	SAFP		SAF Asociado		Conectivo No SAF		Total	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
FVL Hetero	5	31,25	2	40	-	-	7	29,2
FVL Homo	-	-	-	-	-	-	-	-
PT Hetero	11	68,75	3	60	3	100	17	70,8
PT Homo	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	16	100	5	100	3	100	24	100

No se detectó presencia de hiperhomocisteinemia asociada a mutación heterocigota u homocigota para el gen MTHFR. Un 11% de los pacientes de los que se disponía de datos presentaban mutación heterocigota del FVL o de la PT. Un paciente del grupo de SAFP presentó doble heterocigosidad para ambas mutaciones.

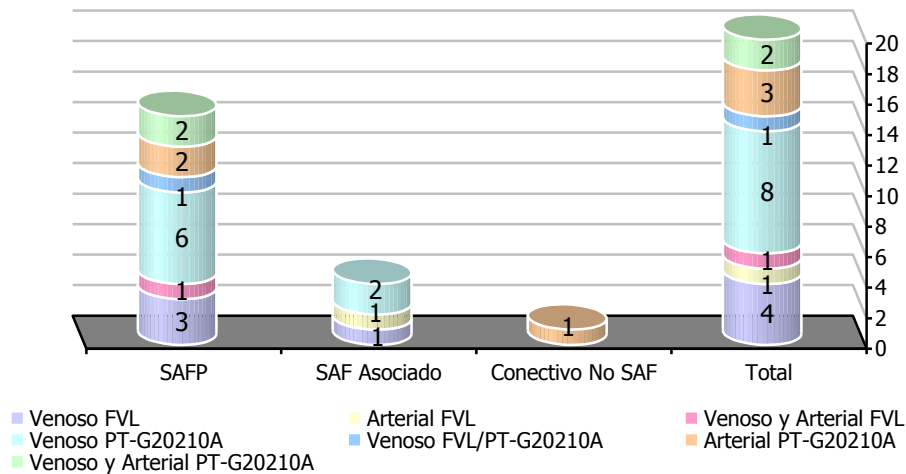
En el siguiente gráfico se observa la prevalencia de mutaciones de trombofilia en los pacientes que han desarrollado eventos trombóticos.

Trombofilia Hereditaria y Tipo de trombosis



La distribución por grupo de pacientes según el tipo de mutación (FVL y/o PT-G20210A) y localización de trombosis puede observarse en el siguiente gráfico:

Tipo de Trombofilia Hereditaria y Tipo de trombosis



De los 20 pacientes que han presentado eventos tromboticos y trombofilia genética subyacente, 15 pacientes (75%) correspondían al grupo de SAFP, de ellos 13 presentaron eventos tromboticos venosos (en 2 pacientes asociados a trombosis arterial) y en 9 pacientes (69,2%) de este grupo la mutación subyacente fue la PT-G20210A. En los pacientes con trombosis venosa ésta se presentó en forma de TVP asociada o no a TEP, excepto en 2 pacientes donde la localización fue mesentérica y esplenoportal (con mutación FVL y PT-G20210A respectivamente). De los 7 pacientes con trombosis arterial, 3 presentaron clínica neurológica, 2 cardiopatía isquémica y 2 presentaron isquemia arterial de EEII.

7.2.7.2. Anticoagulantes naturales: Proteína C, Proteína S y Antitrombina:

Se ha estudiado la prevalencia del déficit de PC, PtS y antitrombina (AT) en los grupos de pacientes estudiados. Se disponían de datos al respecto en 129, 126 y 38 pacientes para PC, PtS y AT respectivamente.

Los datos correspondientes a los pacientes que han presentado fenómenos tromboticos pueden observarse en la siguiente tabla:

	SAFP		SAF Asociado		Conectivo No SAF		Total	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
PC	3	60	1	25	-	-	4	36,3
PtS	1	20	3	75	2	100	6	54,6
AT	1	20	-	-	-	-	1	9,1
Total	5	100	4	100	2	100	11	100

No se han observado diferencias significativas entre los distintos grupos de SAF y la prevalencia de deficiencias congénitas de los anticoagulantes naturales ($p=0,903$ y $p=0,069$ para PC y PtS respectivamente).

7.2.7.3. Resistencia a la Proteína C Activada (RPCA):

Se han detectado 14 casos de RPCA detectada por métodos coagulativos, 7 de ellas correspondientes a pacientes portadores de mutación del FVL. En los 7 casos restantes no se objetivó alteración congénita subyacente, y en 4 de los pacientes (pertenecientes al grupo de SAF Asociado) se identificó la presencia de AL positivo con intensidad fuerte como causa adquirida de RPCA.

7.2.8. Factores de riesgo trombótico adquiridos:

7.2.8.1. Factores de riesgo trombótico arterial:

Se ha analizado la prevalencia de los factores de riesgo trombótico arterial estudiados: HTA, DM, tabaquismo, obesidad, hipercolesterolemia (HCoL) e hipertrigliceridemia (HTG). Los resultados pueden observarse en la siguiente tabla.

<i>Positivos</i>	SAFP (A)		SAF Asociado (B)		Conectivo No SAF (C)		Total		Sig Chi-cuadrado	Comparaciones múltiples (Sig $\leq 0,017$)		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		A-B	A-C	B-C
HTA	59	45,4	38	42,7	17	17,0	114	35,7	0,000	0,799	0,000	0,000
DM	13	10,0	4	4,5	5	5,0	22	6,9	0,191			
Tabaquismo	45	34,6	25	28,1	46	46,0	116	36,4	0,033	0,385	0,106	0,017
Obesidad	17	13,1	10	11,2	5	5,0	32	10,0	0,117			
HCoL	52	40,0	31	34,8	18	18,0	101	31,7	0,001	0,527	0,001	0,014
HTG	20	15,4	12	13,5	3	3,0	35	11,0	0,008	0,844	0,004	0,017

En los pacientes que han presentado fenómenos trombóticos arteriales la prevalencia de los distintos factores de riesgo estudiados puede observarse en la siguiente tabla.

Trombosis Arterial	SAFP		SAF Asociado		Conectivo No SAF		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
HTA	32	57,1	21	52,5	2	28,6	55	53,4
DM	7	12,5	1	2,5	1	14,3	9	8,7
Tabaquismo	20	35,7	13	32,5	2	28,6	35	34,0
Obesidad	5	8,9	5	12,5	1	14,3	11	10,7
HCoL	26	46,4	14	35,0	2	28,6	42	40,8
HTG	13	23,2	5	12,5	0	0,0	18	17,5

7.2.8.1.1. HTA:

Se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre la HTA y el grupo de pacientes estudiados, observándose una menor prevalencia de HTA en el grupo de conectivopatía no SAF con respecto a SAFP y SAF asociado.

No se observa asociación estadísticamente significativa entre HTA y los grupos SAFP y SAF asociado ($p = 0,799$).

7.2.8.1.2. Tabaquismo:

Se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,033$) observándose una mayor prevalencia de hábito tabáquico en el grupo de conectivopatía no SAF con respecto a SAFP y SAF asociado.

Al realizar las comparaciones múltiples se observa una asociación estadísticamente significativa ($p = 0,017$) entre los grupos de conectivopatía no SAF y SAF asociado, detectándose una menor prevalencia de tabaquismo en este grupo.

7.2.8.1.3. Hipercolesterolemia:

Se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,001$) entre la hipercolesterolemia y el grupo de pacientes estudiados, observándose una menor

prevalencia de hipercolesterolemia en el grupo de conectivopatía no SAF con respecto a SAFP y SAF asociado.

No se observa asociación estadísticamente significativa entre la hipercolesterolemia y los grupos SAFP y SAF asociado ($p= 0,527$).

7.2.8.1.4. Hipertrigliceridemia:

Se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p=0,008$) entre la hipertrigliceridemia y el grupo de pacientes estudiados, observándose una menor prevalencia de hipertrigliceridemia en el grupo de conectivopatía no SAF con respecto a SAFP y SAF asociado.

Al realizar las comparaciones múltiples se observa una asociación estadísticamente significativa ($p=0,017$) entre los grupos de SAF asociado y conectivopatía no SAF, detectándose una menor prevalencia de hipertrigliceridemia en este último grupo. No se observa asociación estadísticamente significativa entre hipertrigliceridemia y los grupos SAFP y SAF asociado ($p= 0,844$).

7.2.8.1.5. DM y Obesidad:

No se observa asociación estadística entre estos factores de riesgo arterial y los grupos de pacientes estudiados.

7.2.8.1.6. Combinaciones de factores de riesgo arterial:

En los 219 pacientes con SAF (SAFP y SAF Asociado) se ha observado una prevalencia de factores de riesgo trombótico arterial del 41,1% (90 pacientes). En los pacientes que han presentado trombosis arterial la combinación más prevalente de factores de riesgo para este tipo de trombosis fue la de HTA e HCol, con una prevalencia de 13,8%, 12,5% y 14,3% en el grupo de SAFP, SAF Asociado y conectivopatía no SAF respectivamente. Las siguientes combinaciones en orden de frecuencia fueron la de tabaco, HCol e HTG (6,9% del grupo de SAFP), seguida de HTA e HTG con un 5,2% en el grupo de SAFP.

7.2.8.2. Factores de riesgo trombótico venoso:

Se ha analizado la prevalencia de los factores de riesgo trombótico venoso estudiados: inmovilización, cirugía, anticoncepción/tratamiento hormonal, neoplasia y gestación. Los resultados pueden observarse en la siguiente tabla.

<i>Positivos</i>	SAFP (A)		SAF Asociado (B)		Conectivo No SAF (C)		Total		Sig Chi-cuadrado	Comparaciones múltiples (Sig ≤0,016)		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		A-B	A-C	B-C
Inmovilización	14	10,8	5	5,6	0	0,0	19	6,0	0,003	0,278	0,002	0,022 (Fisher)
Cirugía	9	6,9	2	2,2	1	1,0	12	3,8				
Anticoncepción /T Hormonal	8	12,7	9	12,2	2	2,1	19	8,1	0,017	1,000	0,015 (Fisher)	0,010 (Fisher)
Neoplasia	4	3,1	2	2,2	0	0,0	6	1,9				
Gestación	2	1,5	1	1,1	0	0,0	3	0,9				

En los pacientes que han presentado fenómenos trombóticos venosos la prevalencia de los distintos factores de riesgo estudiados puede observarse en la siguiente tabla.

<i>Trombosis Venosa</i>	SAFP		SAF Asociado		Conectivo No SAF		Total	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Inmovilización	14	18,2	5	13,2	0	0,0	19	15,8
Cirugía	9	11,7	2	5,3	0	0,0	11	9,2
Anticoncepción /T Hormonal	8	22,9	7	25,0	1	20,0	16	23,5
Neoplasia	2	2,6	2	5,3	0	0,0	4	3,3
Gestación	1	1,3	1	2,6	0	0,0	2	1,7

7.2.8.2.1. Inmovilización:

Se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p=0,003$) entre la inmovilización y el grupo de pacientes estudiados, observándose una menor prevalencia de inmovilización como factor de riesgo de ETEV en el grupo de conectivopatía no SAF con respecto a SAFP y SAF asociado.

No se observa asociación estadísticamente significativa entre inmovilización y los grupos SAFP y SAF asociado ($p= 0,278$).

7.2.8.2.2. Anticoncepción/Tratamiento hormonal:

Se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p=0,017$) entre la anticoncepción/tratamiento hormonal y el grupo de mujeres estudiadas, observándose una menor prevalencia de anticoncepción/tratamiento hormonal como factor de riesgo de ETEV en el grupo de conectivopatía no SAF con respecto a SAFP y SAF asociado.

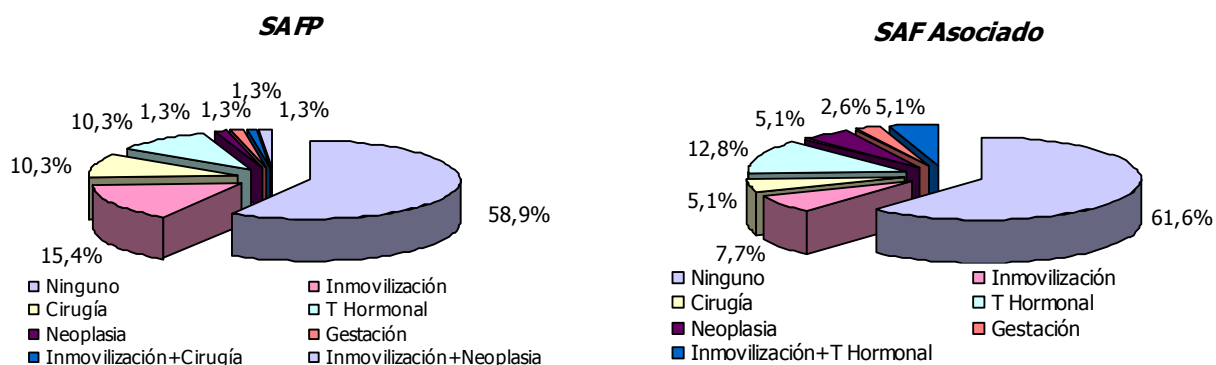
No se observa asociación estadísticamente significativa entre inmovilización y los grupos SAFP y SAF asociado ($p=1,000$).

7.2.8.2.3. Cirugía, Neoplasia y Gestación:

No se observa asociación estadística entre estos factores de riesgo venoso y los grupos de pacientes estudiados.

7.2.8.2.4. Combinaciones de factores de riesgo venoso:

En los 219 pacientes con SAF (SAFP y SAF Asociado) se ha observado una prevalencia de factores de riesgo trombótico venoso del 21,4% (47 pacientes). En los siguientes gráficos se observa la distribución de factores de riesgo trombótico venoso en los distintos grupos de pacientes estudiados.



En el grupo de conectivopatía no SAF en un paciente con trombosis venosa (16,7%) se detectó la presencia de tratamiento hormonal como factor de riesgo, en el

resto de pacientes de este grupo no se observó la presencia de otros factores de riesgo trombotico venoso.

7.2.9. Aspectos terapéuticos:

Se ha analizado la prevalencia de los distintos tratamientos antitrombóticos e inmunomoduladores en el momento de la primera visita a UEAS.

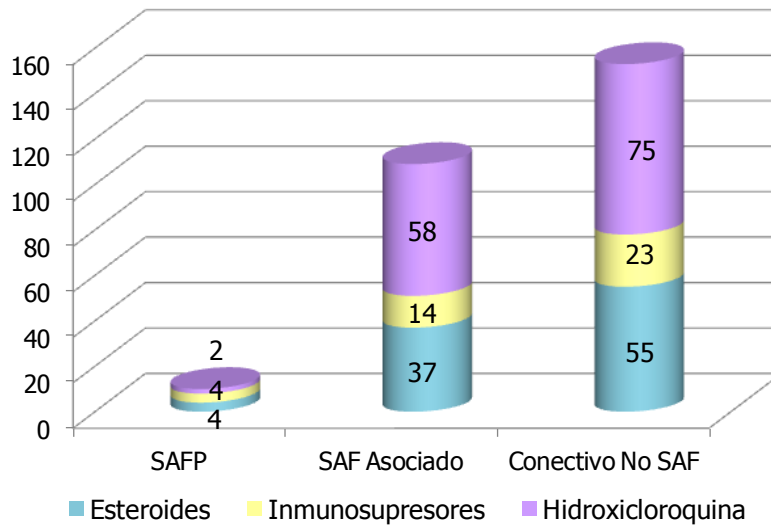
En la siguiente tabla se observa la prevalencia del tratamiento antitrombótico (anticoagulación y antiagregación) en en los pacientes que han presentado eventos tromboticos, dentro de cada uno de los tres grupos de pacientes estudiados.

<i>Tratamiento</i>	Trombosis	SAFP (A)		SAF Asociado (B)		Conectivo No SAF (C)		Total	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>N</i>	%
Anticoagulación	No	35	52,23	21	31,34	11	16,43	67	100,0
	Sí	83	61,94	50	37,31	1	0,75	134	100,0
Antiagregación	No	74	64,91	38	33,33	2	1,76	114	100,0
	Sí	44	50,57	33	37,93	10	11,5	87	100,0

Se observa que el porcentaje de pacientes anticoagulados en el momento de la primera visita a UEAS es similar en los dos grupos de pacientes con SAF, 70,3% y 70,4% de los pacientes con SAFP y SAF Asociado respectivamente. Con respecto al tratamiento antiagregante, la prevalencia de pacientes antiagregados fue del 37,3% en pacientes con trombosis y SAFP y del 46,5% en pacientes con trombosis y SAF asociado.

Con respecto al tratamiento inmunomodulador, su distribución puede observarse en la siguiente gráfica:

Tratamiento Inmunomodulador



Los 4 pacientes del grupo de SAFP que recibieron esteroides e inmunosupresores no asociaban patología inmune asociada (2 transplantes renales, 1 enfermedad de Crohn y 1 penfigoide ampolloso).

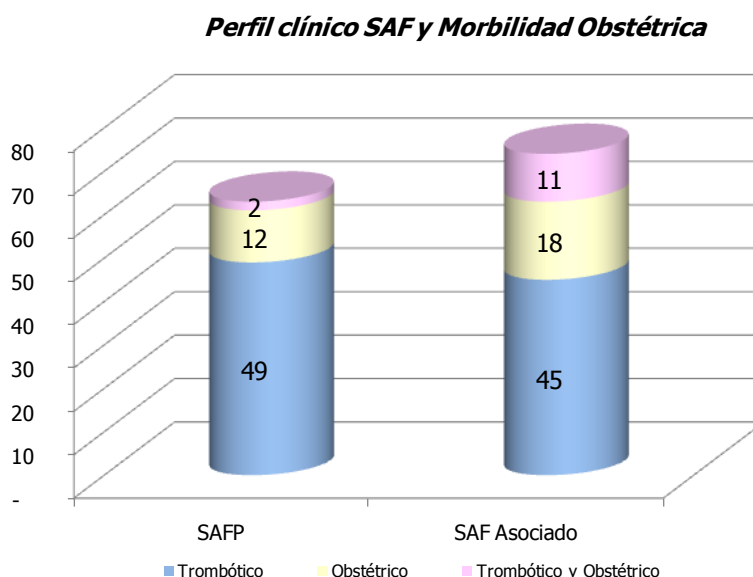
7.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS OBSTÉTRICAS:

Los criterios de Sidney (Tabla 4) en lo que se refiere a morbilidad obstétrica incluyen: (a) Una o más muertes fetales inexplicadas de fetos morfológicamente normales más allá de la semana 10 de gestación, ó (b) Uno o más nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales antes de la semana 34 de gestación debido a: (i) eclampsia o pre-eclampsia grave, o (ii) hallazgos concordantes con insuficiencia placentaria, ó (c) tres o más abortos consecutivos inexplicados antes de la semana 10 de gestación, en ausencia tanto de anomalías anatómicas u hormonales maternas y anomalías cromosómicas paternas o maternas.

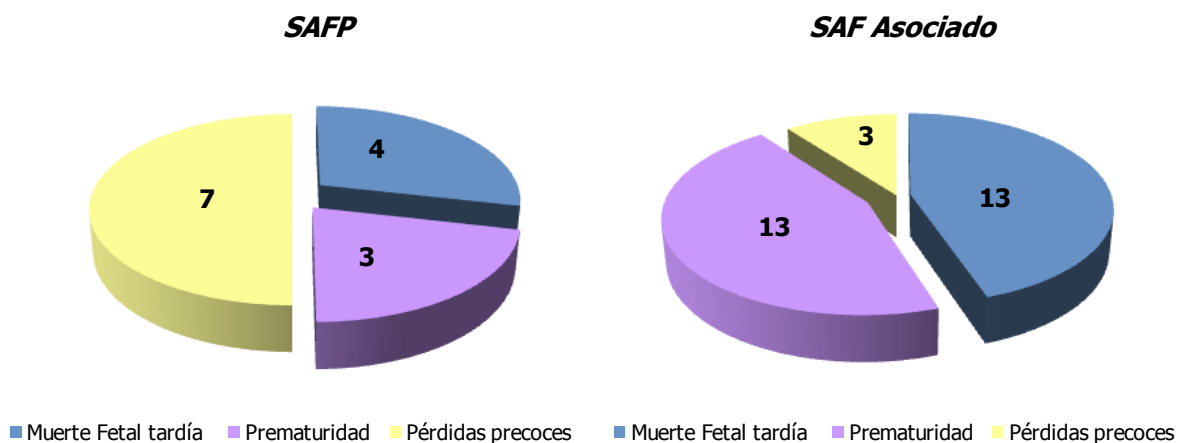
En la siguiente tabla se observa la frecuencia de morbilidad obstétrica en la población de mujeres estudiadas dentro cada grupo de pacientes.

Patología Obstétrica	SAFP		SAF Asociado		Conectivo No SAF		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sí	14	22,2	29	39,2	11	11,3	54	23,1
No	49	77,8	45	60,8	86	88,7	180	76,9
Total	63	100	74	100	97	100	234	100

En torno a un 30% de las mujeres del grupo de SAF (SAFP y SAF Asociado), presentan perfil clínico obstétrico (SAFO). En la siguiente gráfica se observa la distribución de pacientes mujeres en cada grupo de SAF según el tipo de manifestaciones clínicas presentes (trombóticas, obstétricas o ambas).



En cuanto al tipo de morbilidad obstétrica presente en las pacientes con SAF, su distribución puede observarse en las siguientes gráficas.



En cuanto a los recién nacidos prematuros, se detectó la presencia de pre-eclampsia o eclampsia grave en 2 pacientes del grupo de SAFP y 9 del grupo de SAF Asociado. Se observa una mayor prevalencia de muertes fetales tardías en las mujeres

pertenecientes a SAF Asociado con respecto al grupo de SAFP (44,8% vs 28,6%). 5 mujeres presentaron hasta dos pérdidas fetales tardías, 2 pacientes del grupo de SAFP y 3 del grupo de SAF Asociado.

Por el contrario se observa una mayor prevalencia de pérdidas fetales precoces en el grupo de SAFP con respecto al grupo de SAF Asociado (50% vs 10,34%). 3 pacientes presentaron más de 3 pérdidas fetales precoces, 1 paciente del grupo de SAFP con 4 pérdidas, y 2 del grupo de SAF Asociado con 4 y 5 pérdidas precoces respectivamente.

Se detectaron 13 mujeres (30,2%) de las 43 con SAF, 2 del grupo de SAFP y 11 del grupo de SAF Asociado, que presentaban criterios clínicos tromboticos y obstétricos simultáneamente.

Las características clínicas de estas pacientes se observan en la siguiente tabla.

Grupos SAF	Patología Obstétrica	Edad Trombosis	Tipo Trombosis	Localización Trombosis
SAFP	Pérdidas fetales precoces	14	Venosa	TVP [¶]
SAFP	Pre-eclampsia/eclampsia	48	Venosa	Trombosis Yugular Interna
SAF Asociado	Muerte Fetal tardía	67	Arterial	Sdr. Coronario Agudo
SAF Asociado	Prematuridad	25	Venosa	TVP [*]
SAF Asociado	Prematuridad	48	Venosa	Trombosis Vena Central Retina
SAF Asociado	Prematuridad	58	Venosa	TVP
SAF Asociado	Muerte Fetal tardía	63	Venosa	TVP
SAF Asociado	Prematuridad	34	Venosa	TVP [*]
SAF Asociado	Muerte Fetal tardía	44	Arterial	ACV
SAF Asociado	Pre-eclampsia/eclampsia	60	Venosa	TVP+TEP [¶]
SAF Asociado	Pre-eclampsia/eclampsia	78	Venosa	TVP+TEP
SAF Asociado	Pre-eclampsia/eclampsia	45	Arterial	ACV
SAF Asociado	Prematuridad	41	Venosa	TEP

* TVP en tercer trimestre de gestación; ¶ Recurrencia trombotica

Ocho de las 11 pacientes con SAF Asociado presentaban LES y las 3 restantes Síndrome de Sjögren.

La media de edad de aparición del evento trombotico en estas pacientes fue de 48,07 años. En dos de ellas se observó recurrencia trombotica, ambas en forma de TVP en extremidades inferiores en postoperatorio de intervención quirúrgica de hipernefoma y fractura de cadera, a los 36 y 348 meses respectivamente.

7.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS NO CRITERIO DE SAF:

En la siguiente tabla se observa la prevalencia de las manifestaciones clínicas asociadas no criterio de SAF presentes en el momento del diagnóstico de SAF.

<i>Clínica No SAF</i>	Grupo SAF								Significación* (Chi Cuadrado)
	SAFP (A)		SAF Asociado (B)		Conectivo No SAF (C)		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Valvulopatía	3	50,0	3	50,0	-	-	6	100,0	0,674
Necrosis Avascular	2	33,3	4	66,7	-	-	6	100,0	0,366
Migraña	8	23,53	8	23,53	18	52,94	34	100,0	0,098
Sdr. Raynaud	14	19,72	25	35,21	32	45,07	71	100,0	0,033
Trombocitopenia	2	9,1	7	31,81	13	59,09	22	100,0	0,150
Lívedo Reticularis	9	32,14	6	21,42	13	46,44	28	100,0	1,000
Nefropatía	1	7,7	5	38,46	7	53,84	13	100,0	0,067
Cutáneas	-	-	6	75,0	2	25,0	8	100,0	0,002
Neurológicas	13	25,0	14	26,92	25	48,08	52	100,0	0,150

*Se ha calculado la existencia de asociación entre los dos grupos de SAF (SAFP y SAF Asociado)

Se observan diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes del grupo de SAFP y SAF Asociado con respecto a la prevalencia de síndrome de Raynaud y manifestaciones cutáneas, observándose una mayor prevalencia de ambas manifestaciones clínicas en el grupo de SAF Asociado ($p=0,033$ y $p=0,002$ respectivamente).

Se ha analizado la existencia de posibles diferencias entre los pacientes que han presentado eventos trombóticos, para ello se han considerado los pacientes que presentaron un único tipo de evento trombótico, excluyendo a los 22 pacientes que habían presentado ambos tipos de eventos trombóticos (arterial y venoso).

<i>Clínica No SAF</i>	Trombosis	SAFP (A)		SAF Asociado (B)		Total		Significación (Fisher)
		<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	
Valvulopatía	Arterial	1	33,3	2	66,7	3		0,583
	Venosa	1	50,0	1	50,0	2		1,000
Necrosis Avascular	Arterial	2	50,0	2	50,0	4		1,000
	Venosa	-	-	-	-	-	-	-
Migraña	Arterial	6	50,0	6	50,0	12		0,925
	Venosa	2	50,0	2	50,0	4		0,598
Sdr. Raynaud	Arterial	4	30,76	9	69,24	13		0,144
	Venosa	9	52,94	8	47,06	17		0,713
Trombocitopenia	Arterial	1	33,3	2	66,7	3		0,583
	Venosa	-	-	1	100,0	1		0,333
Lívido Reticularis	Arterial	4	57,14	3	42,86	7		1,000
	Venosa	2	100,0	-	-	2		0,551
Nefropatía	Arterial	1	33,3	2	66,7	3		0,583
	Venosa	-	-	1	100,0	1		0,333
Cutáneas	Arterial	-	-	4	100,0	4		0,036
	Venosa	-	-	1	100,0	1		0,333
Neurológicas	Arterial	7	43,75	9	56,25	16		0,528
	Venosa	5	45,55	4	54,45	9		0,575

Entre los pacientes del grupos de SAFp y SAF Asociado que han presentado trombosis de tipo arterial, se detecta la presencia de diferencias estadísticamente significativas ($p=0,036$) observándose una mayor prevalencia de manifestaciones cutáneas dentro del grupo de SAF Asociado.

7.5. VARIABLES ANALÍTICAS CRITERIO SAF:

7.5.1. Anticoagulante lúpico (AL):

En las siguientes tablas se observa la frecuencia y características de los test de laboratorio empleados en la detección de AL: Test de Veneno de la Víbora de Russell diluído y Sílica Clotting Time.

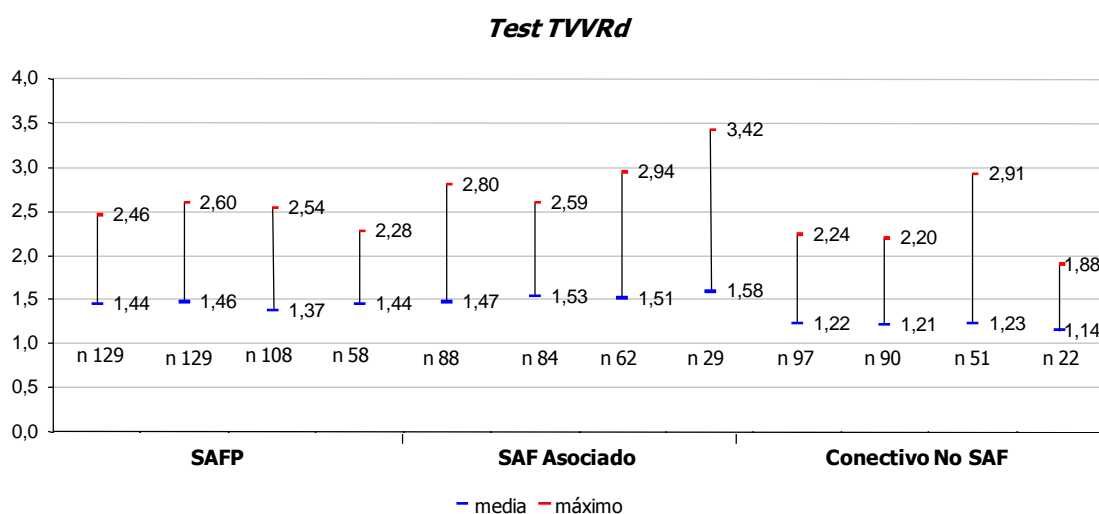
El porcentaje de pacientes AL positivos en cada uno de los tres grupos estudiados observado fue: 98,45% en el grupo de SAFP, 97,72% en el grupo de SAF Asociado y 54,64% en el grupo de conectivopatía no SAF.

7.5.1.1. Test de Veneno de la Víbora de Russell diluído (TVVRd):

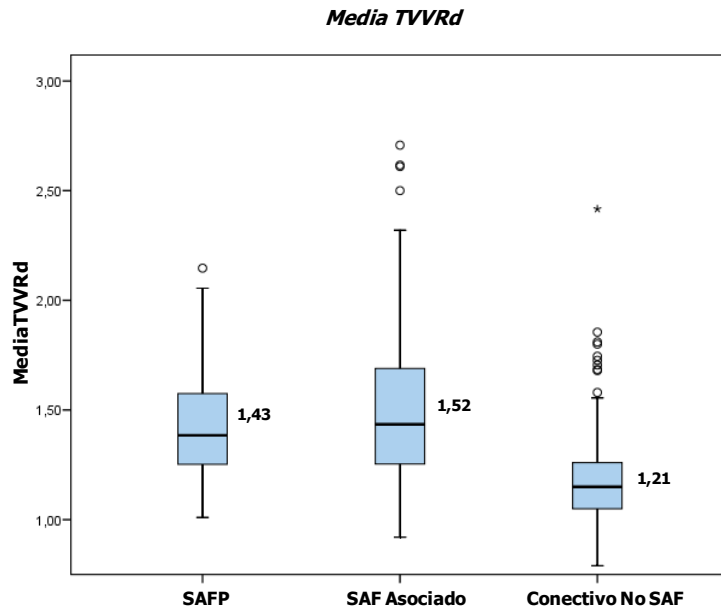
7.5.1.1.1. Media global TVVRd:

De los 319 pacientes estudiados solo se disponía de datos de TVVRd en 314 de ellos. Los cinco pacientes restantes (1 del grupo de SAFP, 1 del grupo de SAF Asociado y 3 del grupo de conectivopatía no SAF) fueron estudiados en otros centros y remitidos a UEAS, motivo por el cual no se disponía de los resultados de estos parámetros.

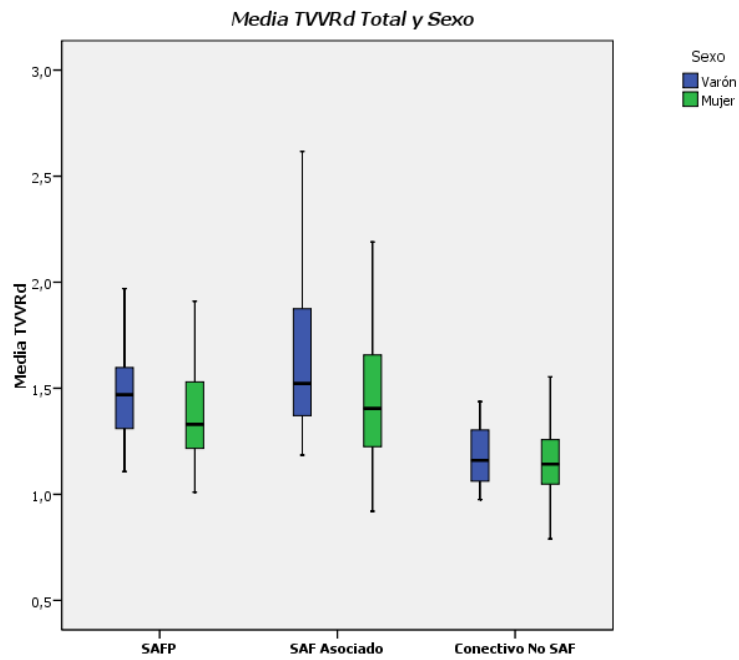
A continuación se detallan los valores máximo y la media observados para cada una de las determinaciones de TVVRd revisadas (un mínimo de 2 y un máximo de 4) en los distintos grupos de pacientes estudiados.



La media del valor del TVVRd para cada uno de los **tres grupos** de pacientes puede observarse en el siguiente gráfico.



La relación entre el valor medio del TVVRd y el **sexo** puede observarse en la siguiente gráfica.



No se han observado diferencias significativas con respecto a la media del TVVRd y los distintos grupos de pacientes, así como tampoco en relación al sexo.

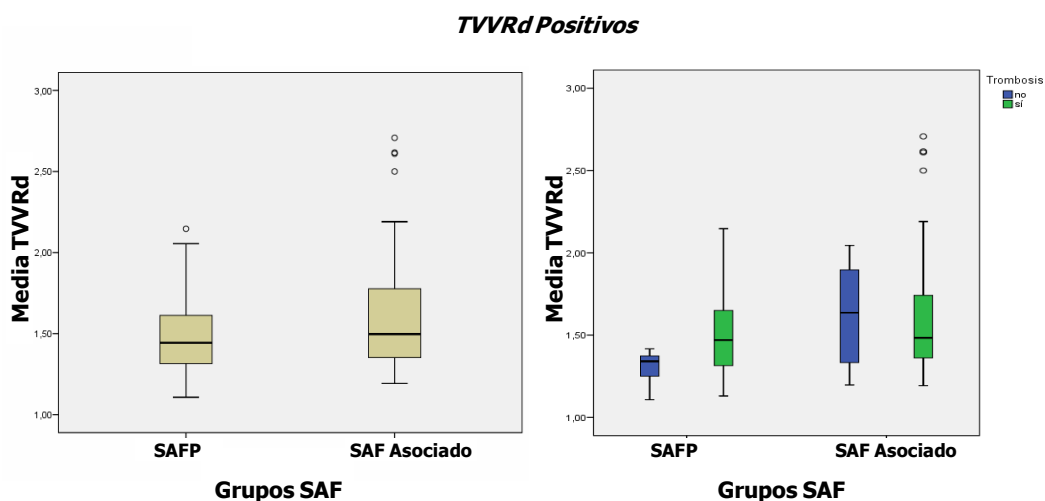
Sin embargo, sí se han observado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre la media del TVVRd y la presencia o no de **trombosis** como puede observarse en la siguiente tabla.

	Trombosis					
	Sí			No		
	<i>n</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>	<i>n</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>
MEDIA TVVRd	198	1,46	0,30	116	1,26	0,28

Se ha calculado el riesgo de presentar un primer episodio trombótico arterial o venoso asociado a la presencia de TVVRd positivo observado en los 319 pacientes de nuestra serie, excluyendo los 22 pacientes que habían presentado eventos trombóticos en ambos territorios y los 5 pacientes de los que no se disponían de datos al respecto. La odds ratio para trombosis fue de 8,14 (IC 95%: 4,38-15,13), la odds ratio para un primer evento de **tipo venoso** fue de 9,6 (IC 95%: 3,72-24,73) y la odds ratio para un primer evento de **tipo arterial** fue de 2,09 (IC 95%: 1,05-4,15).

7.5.1.1.2. Media TVVRd en pacientes positivos:

A continuación se observan las gráficas y tabla acerca del valor medio del TVVRd en pacientes con criterios clínicos de SAF (obstétricos y/o trombóticos) y TVVRd positivo ($\text{Ratio S/C} \geq 1,2$), así como en los subgrupos de pacientes con y sin eventos trombóticos.



	Grupo SAF						Significación U Mann-Whitney
	SAFP			SAF Asociado			
	<i>n</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>	<i>n</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>	
MEDIA TVVRd	111	1,48	0,22	65	1,61	0,36	0,041
MEDIA TVVRd con Trombosis	105	1,49	0,22	55	1,61	0,37	0,125
MEDIA TVVRd sin Trombosis	6	1,30	0,11	10	1,61	0,31	0,065
Significación (Dif. MEDIA TVVRd según Trombosis)	0,054 (U Mann-Whitney)			0,771 (U Mann-Whitney)			

Se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p=0,041$) para los valores medios del TVVRd en pacientes con 2 o más determinaciones positivas, entre los grupos de SAFP y SAF Asociado, observándose valores más elevados en este último grupo. No se observan diferencias significativas con respecto a la presencia o no de trombosis entre ambos grupos de pacientes para el valor medio del TVVRd. Sin embargo, analizando las diferencias entre pacientes con y sin trombosis dentro de cada grupo, se observan diferencias en el límite de la significación ($p=0,056$) para los valores medios del TVVRd (1,49 vs 1,30 respectivamente) en el grupo de SAFP.

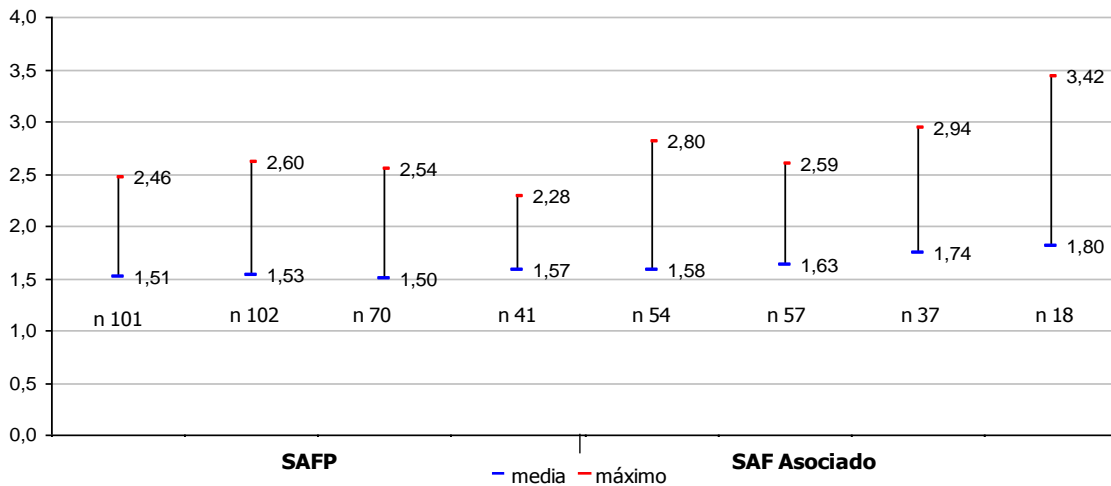
En los 16 pacientes con SAF positivos para TVVRd y sin trombosis (todos ellos mujeres con SAF puramente obstétrico), no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes pertenecientes a los grupos de SAFP y SAF Asociado ($p=0,065$).

7.5.1.1.3. Media TVVRd en pacientes positivos y Trombosis:

En la siguiente gráfica se observan los valores máximo y media para el TVVRd positivo ($\text{Ratio S/C} \geq 1,2$) en las determinaciones realizadas (mínimo de 2 y máximo de 4) en aquellos pacientes con criterios clínicos tromboticos de SAF.

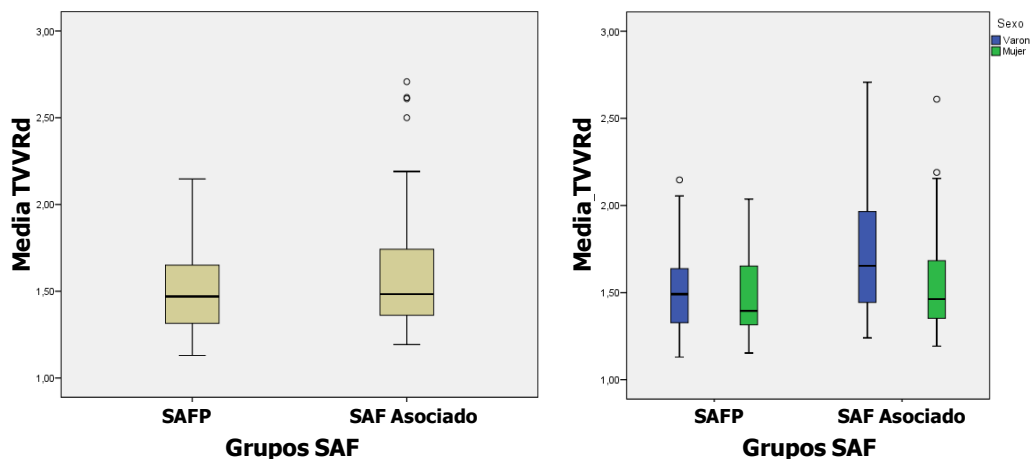
No se han observado diferencias estadísticamente significativas para los valores del TVVRd positivos entre los dos grupos de pacientes afectos de SAF, a excepción de la tercera determinación en la que se observan valores significativamente más elevados ($p=0,014$) en el grupo de SAF Asociado que en el de SAFP.

Test TVVRd Positivo y pacientes con Trombosis



Con respecto a la media del TVVRd en pacientes con en al menos dos determinaciones positivas separadas por un mínimo de 12 semanas entre sí, y perfil clínico trombotico se observa la siguiente distribución:

TVVRd Positivos y Trombosis



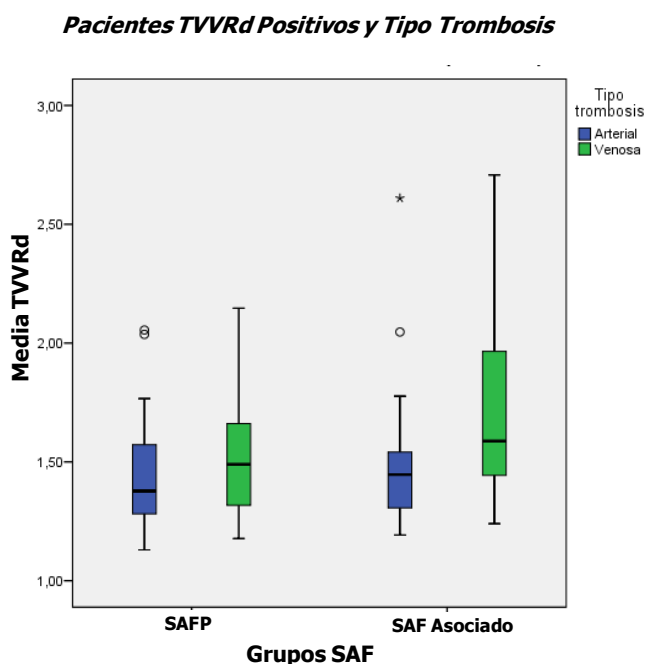
<i>Trombosis (Positivos)</i>	Grupo SAF						Significación U Mann-Whitney
	SAFP			SAF Asociado			
	<i>n</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>	<i>n</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>	
MEDIA TVVRd	105	1,49	0,22	55	1,61	0,37	0,125
MEDIA TVVRd Varón	64	1,50	0,21	13	1,79	0,51	0,075
MEDIA TVVRd Mujer	41	1,47	0,23	42	1,56	0,31	0,210
Significación (Dif. MEDIA TVVRd según Sexo)	0,432 (U Mann-Whitney)			0,145 (U Mann-Whitney)			

Analizando las diferencias con respecto a la media del TVVRd, entre ambos grupos de SAF con perfil clínico trombótico y el sexo, no se observa asociación estadísticamente significativa entre ellas, así como tampoco dentro de cada grupo de SAF.

7.5.1.1.4. Media TVVRd en pacientes positivos y Tipo de Trombosis:

En este análisis se han excluido los 19 pacientes que presentaban trombosis de ambas localizaciones venosa y arterial, estudiando solo aquellos pacientes que presentaron trombosis venosa o arterial.

En la siguientes gráfica y tabla se observan los valores correspondientes a la media del test TVVRd según el grupo de pacientes de SAF y el tipo de trombosis.



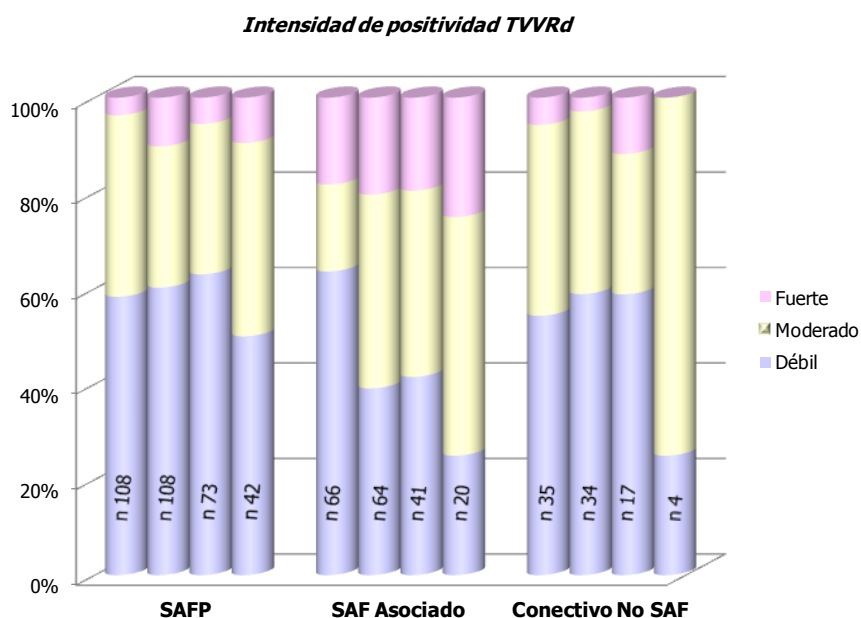
Tipo Trombosis (Positivos)	Grupo SAF						Significación U Mann-Whitney
	SAFP			SAF Asociado			
	n	Media	DT	n	Media	DT	
MEDIA TVVRd T Arterial	32	1,45	0,23	24	1,51	0,31	0,436
MEDIA TVVRd T Venosa	59	1,50	0,22	26	1,73	0,42	0,022
Significación (Dif. MEDIA TVVRd según tipo trombosis)	0,240 (U Mann-Whitney)			0,024 (U Mann-Whitney)			

Según el tipo de trombosis (venosa o arterial) y la media del TVVRd, se observan valores más elevados para el grupo de SAF asociado con respecto al SAFP (diferencias estadísticamente significativas, $p=0,022$) en el caso de trombosis de tipo venosos. No se observan diferencias significativas con respecto a la media del TVVRd entre el grupo de SAFP y SAF asociado para trombosis arterial.

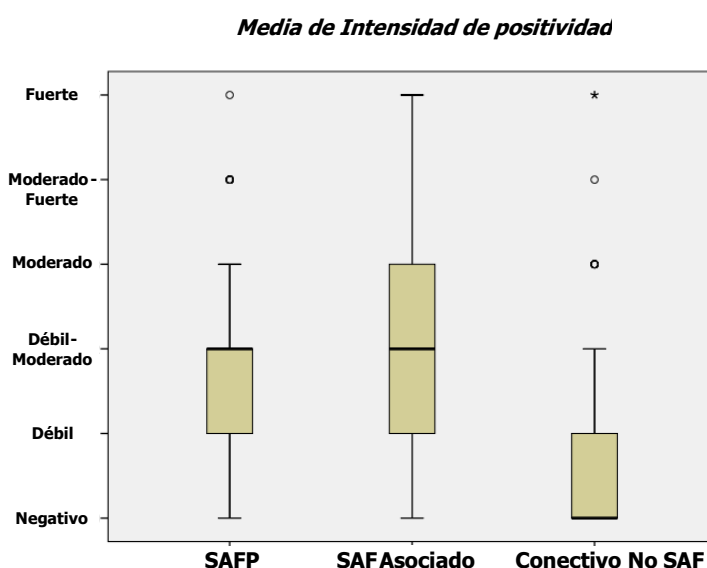
Dentro de cada grupo de pacientes se observan valores más elevados de media del TVVRd para trombosis venosa con respecto a trombosis de tipo arterial detectándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,024$) solamente en el grupo de SAF asociado.

7.5.1.1.5. Media TVVRd e Intensidad de positividad:

Se ha analizado el grado de intensidad de positividad para el TVVRd: débil, moderado o fuerte, en los tres grupos de pacientes a estudio. La distribución de dicha intensidad para cada una de las determinaciones realizadas se observa en la siguiente gráfica:



Se han detectado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0001$) según la **media de intensidad de positividad** (entre las distintas determinaciones realizadas y calculada como se explica en el punto 6.2.1.3.1.) y el grupo de pacientes afectos de conectivopatía no SAF respecto a los grupos de SAFP y SAF asociado, observándose una mayor intensidad de positividad en estos últimos con un grado de intensidad media de débil-moderado frente a débil y negativa en el grupo de SAFP y conectivopatía no SAF respectivamente. No se han detectado diferencias significativas entre los dos grupos de SAF. Estos datos pueden observarse en la siguiente gráfica:

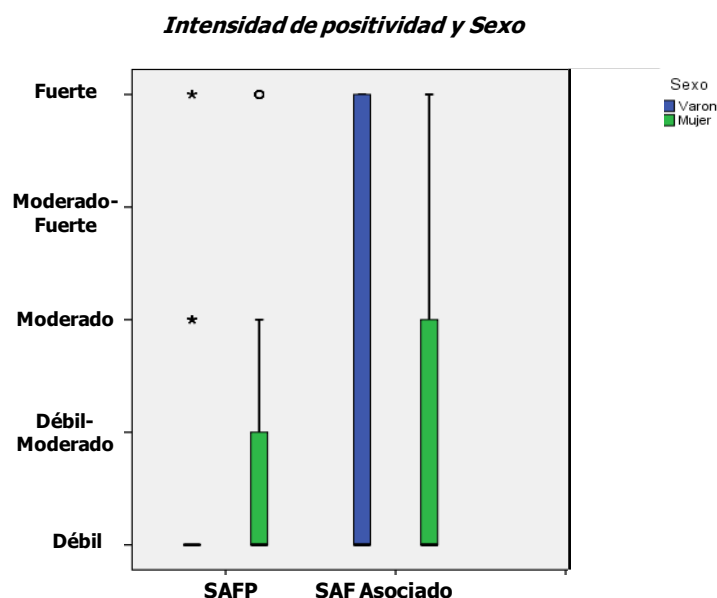


Se ha observado un incremento del riesgo de trombosis venosa en los tres grupos de pacientes, asociado a la presencia de TVVRd positivo con una intensidad de positividad moderada y fuerte, con una odds ratio de 2,12 (IC 95%: 1,25-3,6).

Estudiando la media de intensidad de positividad únicamente en los **pacientes con trombosis y dos o más determinaciones positivas** para el TVVRd (criterios clínicos y analíticos de SAF), cuya distribución puede observarse en la siguiente tabla, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes de SAFP y SAF asociado estudiados.

<i>Intensidad TVVRd</i>	SAFP		SAF Asociado		Total	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Débil-Moderado	79	75,2	38	69,1	117	73,1
Moderado	13	12,4	3	5,5	16	10,0
Moderado-Fuerte	13	12,4	14	25,5	27	16,9
Total	105	100	55	100	160	100

Analizando estas diferencias por **sexo** se detectaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,023$) entre el grupo de SAFP y SAF asociado, observándose una mayor intensidad de positividad (débil-moderado frente a débil) en varones del grupo de SAF asociado con respecto a los varones del grupo de SAFP. No se han observado diferencias estadísticamente significativas para varones y mujeres dentro de cada grupo de pacientes.



Con respecto al **tipo de trombosis** (venosa o arterial), y como se observa en la siguiente tabla, se han detectado diferencias estadísticamente significativas ($p=0,018$), observándose que los pacientes del grupo de SAF asociado con trombosis venosa presentaban una mayor intensidad de positividad que en el grupo de SAFP.

Se detectan además diferencias estadísticamente significativas ($p=0,039$) dentro del grupo de SAF asociado, observándose una intensidad de positividad para el TVVRd mayor en pacientes con trombosis venosa con respecto a los pacientes del

mismo grupo que presentan trombosis de tipo arterial. No se han observado diferencias significativas dentro del grupo de pacientes de SAFP respecto al tipo de trombosis.

<i>Tipo trombosis (Positivos)</i>	Grupo SAF								Significación U Mann-Whitney
	SAFP				SAF Asociado				
	<i>n</i>	<i>Mediana</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>	<i>n</i>	<i>Mediana</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>	
Intensidad TVVRd T Arterial	32	1,00	1,38	0,71	24	1,00	1,33	0,70	0,753
Intensidad TVVRd T Venosa	59	1,00	1,37	0,72	26	1,00	1,88	0,99	0,018
Significación (Dif. Intensidad TVVRd según tipo trombosis)	0,929 (U Mann-Whitney)				0,039 (U Mann-Whitney)				

7.5.1.1.6. Número de determinaciones y Persistencia de positividad:

La mediana del número de determinaciones realizadas fue de 3, con un mínimo de 1 y un máximo de 4. En un 45% de los pacientes con SAFP y en un 33% de los pacientes de SAF asociado se realizaron 4 determinaciones del TVVRd.

A) **SAFP:**

De los 58 pacientes del grupo de SAFP en los que se realizaron cuatro determinaciones, 53 presentaron trombosis, la distribución de la intensidad de la positividad en estos pacientes puede observarse en la siguiente tabla:

SAFP e Intensidad de positividad				
Paciente	TVVRd 1	TVVRd 2	TVVRd 3	TVVRd 4
1	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
2	Negativo	Negativo	Negativo	Débil
3	Negativo	Negativo	Negativo	Débil
4	Negativo	Negativo	Débil	Débil
5	Negativo	Débil	Negativo	Débil
6	Negativo	Débil	Débil	Débil
7	Negativo	Moderado	Débil	Negativo
8	Negativo	Fuerte	Débil	Débil
9	Débil	Negativo	Negativo	Moderado
10	Débil	Negativo	Débil	Negativo
11	Débil	Negativo	Débil	Negativo
12	Débil	Negativo	Moderado	Moderado
13	Débil	Débil	Negativo	Negativo
14	Débil	Débil	Negativo	Negativo
15	Débil	Débil	Negativo	Débil
16	Débil	Débil	Negativo	Débil
17	Débil	Débil	Negativo	Moderado
18	Débil	Débil	Negativo	Fuerte
19	Débil	Débil	Débil	Negativo
20	Débil	Débil	Débil	Débil
21	Débil	Débil	Débil	Débil
22	Débil	Débil	Débil	Débil
23	Débil	Débil	Débil	Débil
24	Débil	Débil	Débil	Moderado
25	Débil	Débil	Débil	Moderado
26	Débil	Débil	Débil	Moderado
27	Débil	Débil	Débil	Moderado
28	Débil	Débil	Débil	Fuerte
29	Débil	Débil	Moderado	Negativo
30	Débil	Débil	Fuerte	Moderado
31	Débil	Moderado	Negativo	Negativo
32	Débil	Moderado	Negativo	Negativo
33	Débil	Moderado	Negativo	Débil
34	Débil	Moderado	Débil	Débil
35	Débil	Moderado	Débil	Débil
36	Débil	Moderado	Moderado	Moderado
37	Débil	Fuerte	Negativo	Negativo
38	Débil	Fuerte	Moderado	Moderado
39	Moderado	Débil	Negativo	Débil
40	Moderado	Débil	Débil	Débil
41	Moderado	Débil	Débil	Débil
42	Moderado	Débil	Débil	Moderado
43	Moderado	Débil	Débil	Fuerte
44	Moderado	Débil	Débil	Fuerte
45	Moderado	Moderado	Débil	Débil
46	Moderado	Moderado	Débil	Débil
47	Moderado	Moderado	Débil	Moderado
48	Moderado	Moderado	Débil	Moderado
49	Moderado	Moderado	Moderado	Negativo
50	Moderado	Moderado	Moderado	Débil
51	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado
52	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado
53	Moderado	Fuerte	Moderado	Moderado

 Persistentemente positivos

27 pacientes presentaron resultados positivos en las cuatro determinaciones realizadas (***persistentemente positivos***); 1 paciente presentó las cuatro

determinaciones negativas (***persistentemente negativo***); en 5 pacientes las dos primeras determinaciones fueron positivas y la tercera y cuarta determinación fueron negativas (***negativización***); en 9 pacientes dos determinaciones fueron positivas incluyendo la tercera o cuarta determinación (***positivización***) y 11 pacientes presentaron ***positividad variable*** (9 pacientes con tres resultados positivos y uno negativo y 2 pacientes con 3 resultados negativos y 1 positivo). De los 53 pacientes con trombosis del grupo de SAFP en los que se realizaron cuatro determinaciones para el TVVRd, 36 pacientes (67,9%) presentaron ≥ 3 resultados positivos.

B) **SAF Asociado:**

De los 29 pacientes del grupo de SAF asociado en los que se realizaron cuatro determinaciones, 25 presentaron trombosis, la distribución de la intensidad de la positividad en estos pacientes puede observarse en la siguiente tabla:

<i>SAF Asociado e Intensidad de positividad</i>				
<i>Paciente</i>	<i>TVVRd 1</i>	<i>TVVRd 2</i>	<i>TVVRd 3</i>	<i>TVVRd 4</i>
1	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
2	Negativo	Negativo	Negativo	Débil
3	Negativo	Débil	Negativo	Moderado
4	Negativo	Débil	Débil	Moderado
5	Negativo	Débil	Fuerte	Moderado
6	Negativo	Moderado	Negativo	Débil
7	Negativo	Moderado	Débil	Moderado
8	Débil	Negativo	Moderado	Débil
9	Débil	Débil	Negativo	Negativo
10	Débil	Débil	Negativo	Negativo
11	Débil	Débil	Negativo	Moderado
12	Débil	Débil	Débil	Negativo
13	Débil	Débil	Débil	Débil
14	Débil	Débil	Débil	Fuerte
15	Débil	Débil	Moderado	Moderado
16	Débil	Débil	Moderado	Moderado
17	Débil	Moderado	Débil	Negativo
18	Débil	Moderado	Moderado	Negativo
19	Débil	Moderado	Moderado	Moderado
20	Débil	Moderado	Moderado	Fuerte
21	Débil	Fuerte	Débil	Moderado
22	Moderado	Negativo	Débil	Moderado
23	Moderado	Débil	Débil	Negativo
24	Fuerte	Fuerte	Fuerte	Fuerte
25	Fuerte	Fuerte	Fuerte	Fuerte

 Persistentemente positivos

9 pacientes presentaron resultados positivos en las cuatro determinaciones realizadas (***persistentemente positivos***); 1 paciente presentó las cuatro determinaciones negativas (***persistentemente negativo***); en 2 pacientes las dos

primeras determinaciones fueron positivas y la tercera y cuarta determinación fueron negativas (**negativización**); en 2 pacientes dos determinaciones fueron positivas incluyendo la tercera o cuarta determinación (**positivización**) y 11 pacientes presentaron **positividad variable** (10 pacientes con tres resultados positivos y uno negativo y 1 paciente con 3 resultados negativos y 1 positivo). De los 25 pacientes con trombosis del grupo de SAF asociado en los que se realizaron cuatro determinaciones para el TVVRd, 19 pacientes (76%) presentaron ≥ 3 resultados positivos.

C) **Conectivopatía no SAF:**

De los 22 pacientes del grupo de conectivopatía no SAF en los que se realizaron cuatro determinaciones, 3 presentaron trombosis. 2 pacientes presentaron determinaciones persistentemente negativas, y 1 paciente presentó una única determinación positiva y las tres restantes negativas.

Como puede observarse en las siguientes tablas, no se han detectado diferencias estadísticamente significativas en los pacientes del grupo de SAF y SAF asociado con trombosis y cuatro determinaciones persistentemente positivas, con respecto a la intensidad de positividad para el TVVRd y el sexo, así como según el tipo de trombosis.

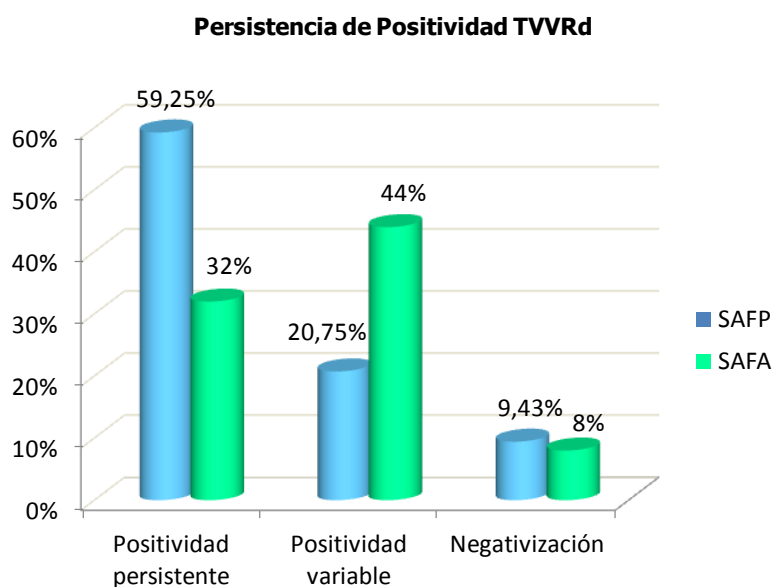
<i>Trombosis</i>	Grupo SAF								Significación U Mann-Whitney
	SAFP				SAF Asociado				
	<i>n</i>	<i>Mediana</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>	<i>n</i>	<i>Mediana</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>	
Intensidad TVVRd	27	1,00	1,44	0,80	11	1,00	1,73	1,01	0,428
Intensidad TVVRd Varón	18	1,00	1,28	0,67	4	2,00	2,00	1,15	0,130
Intensidad TVVRd Mujer	9	1,00	1,78	0,97	7	1,00	1,57	0,98	0,620
Significación (Dif. TVVRd según Sexo)	0,123 (U Mann-Whitney)				0,498 (U Mann-Whitney)				

Intensidad de positividad por sexo en pacientes con trombosis y TVVRd persistentemente positivos

<i>Tipo Trombosis</i>	Grupo SAF								Significación U Mann-Whitney
	SAFP				SAF Asociado				
	<i>n</i>	<i>Mediana</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>	<i>n</i>	<i>Mediana</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>	
Intensidad TVVRd T Arterial	7	1,00	1,29	0,76	3	1,00	1,00	0,00	0,513
Intensidad TVVRd T Venosa	16	1,00	1,50	0,82	7	3,00	2,14	1,07	0,153
Significación (Dif. TVVRd según tipo trombosis)	0,460 (U Mann-Whitney)				0,109 (U Mann-Whitney)				

Intensidad de positividad según tipo de trombosis en pacientes con trombosis y TVVRd persistentemente positivos

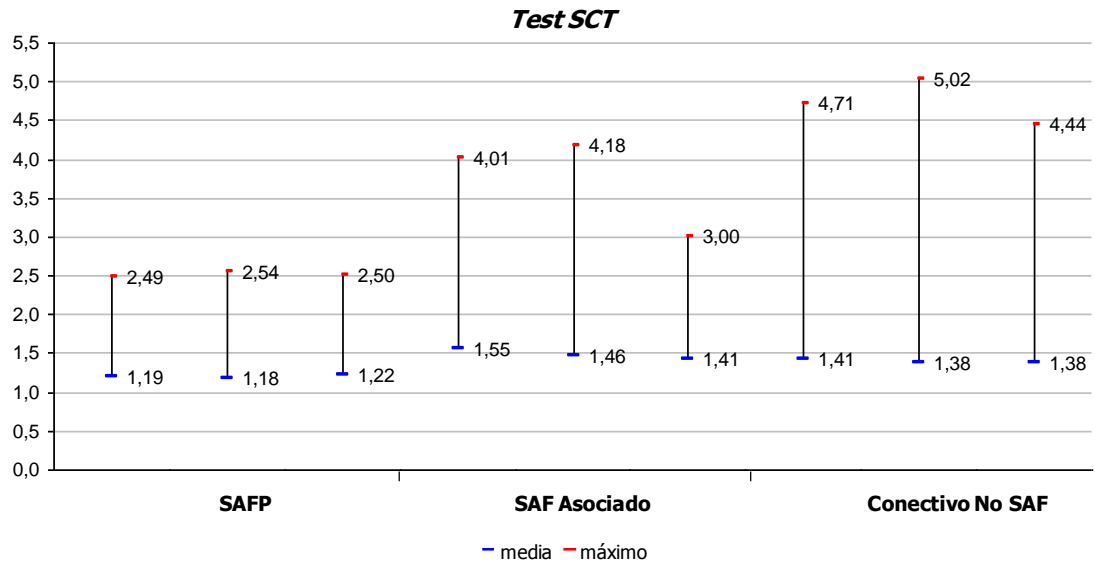
En la siguiente gráfica se observa la evolución de la persistencia de positividad del TVVRd en los dos grupos de pacientes con SAF y trombosis considerando aquellos en los que se ha negativizado el test, aquellos que presentan positividad persistente con una intensidad moderada o fuerte y los que han presentado una positividad fluctuante durante la evolución de estos pacientes.



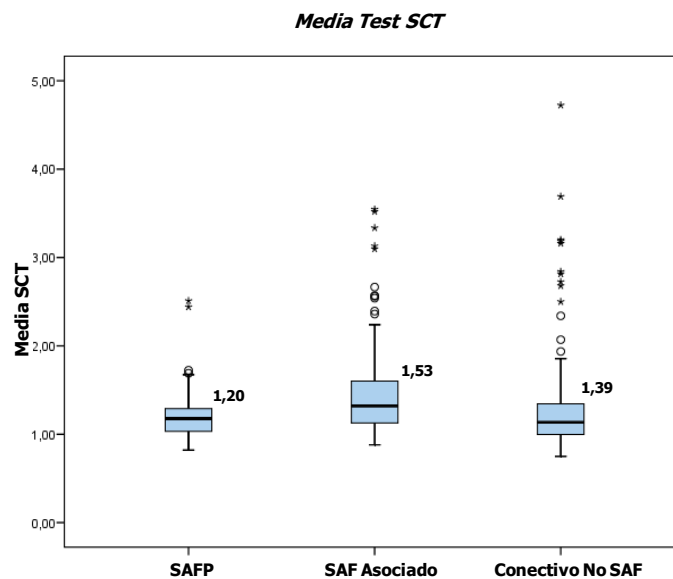
7.5.1.2. Sílica Clotting Time (SCT):

7.5.1.2.1. Media global SCT:

De los 319 pacientes estudiados solo se disponía de datos de SCT en 268 de ellos. A continuación se detallan los valores máximo y la media observados para cada una de las determinaciones de SCT revisadas (un mínimo de 2 y un máximo de 3) en los distintos grupos de pacientes estudiados.



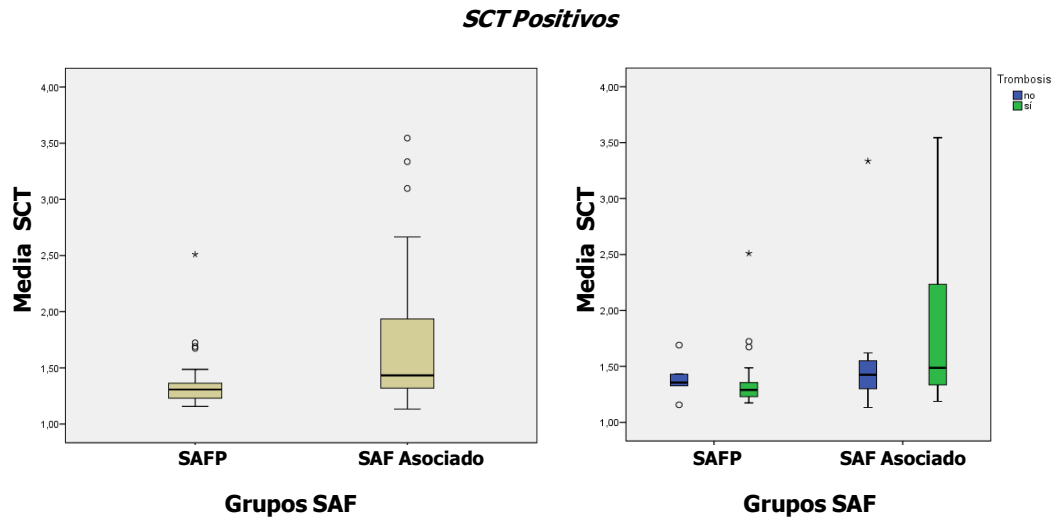
La media del valor de SCT para cada uno de los tres grupos de pacientes puede observarse en el siguiente gráfico.



Se detectan diferencias estadísticamente significativas con una $p < 0,0001$ entre los distintos grupos de pacientes y la media del test de SCT, observándose valores más elevados en el grupo de SAF asociado.

7.5.1.2.2. Media SCT en pacientes positivos:

A continuación se observan las gráficas y tabla acerca del valor medio del SCT en pacientes con criterios clínicos de SAF (obstétricos y/o trombóticos) y SCT positivo (Ratio S/C \geq 1,2), así como en los subgrupos de pacientes con y sin eventos trombóticos.



	Grupo SAF						Significación U Mann-Whitney
	SAFP			SAF Asociado			
	<i>n</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>	<i>n</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>	
MEDIA SCT	34	1,36	0,25	40	1,72	0,61	0,001
MEDIA SCT con Trombosis	29	1,36	0,26	29	1,78	0,62	0,000
MEDIA SCT sin Trombosis	5	1,39	0,19	11	1,57	0,60	0,777
Significación (Dif. MEDIA SCT según Trombosis)	0,381 (U Mann-Whitney)			0,388 (U Mann-Whitney)			

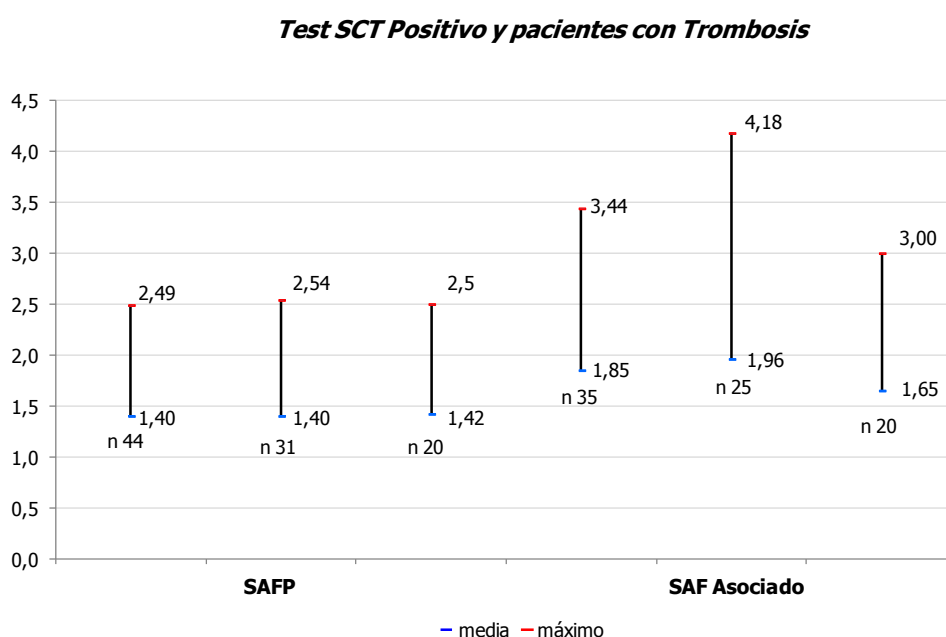
Se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p=0,001$) para los valores medios del SCT en pacientes con 2 o más determinaciones positivas, entre los grupos de SAFP y SAF Asociado, observándose valores más elevados en este último grupo (1,36 frente a 1,72 respectivamente). No se observan diferencias significativas con respecto a la presencia o no de trombosis dentro de cada grupo de pacientes para el valor medio de SCT.

Sin embargo, se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) para los valores medios de SCT en los pacientes que han presentado eventos trombóticos entre los grupos de SAFP y SAF Asociado, observándose valores más elevados en este último grupo (1,36 frente a 1,78 respectivamente). Estas diferencias no son detectadas en el grupo de pacientes que no han desarrollado fenómenos trombóticos.

En los 16 pacientes con SAF positivos para SCT y sin trombosis (todos ellos mujeres con SAF puramente obstétrico), no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes pertenecientes a los grupos de SAFP y SAF Asociado ($p = 0,777$).

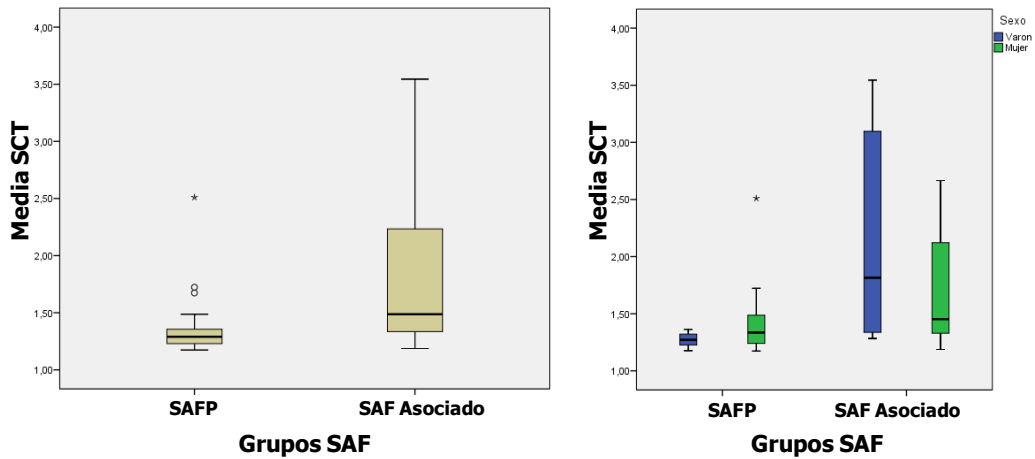
7.5.1.2.3. Media SCT en pacientes positivos y Trombosis:

En la siguiente gráfica se observan los valores máximo y media para el SCT positivo (Ratio S/C $\geq 1,2$) en las determinaciones realizadas (mínimo de 2 y máximo de 3) en aquellos pacientes con criterios clínicos trombóticos de SAF.



Con respecto a la media del SCT en pacientes con al menos dos determinaciones positivas separadas por un mínimo de 12 semanas entre sí, y perfil clínico trombótico se observa la siguiente distribución:

SCT Positivos y Trombosis



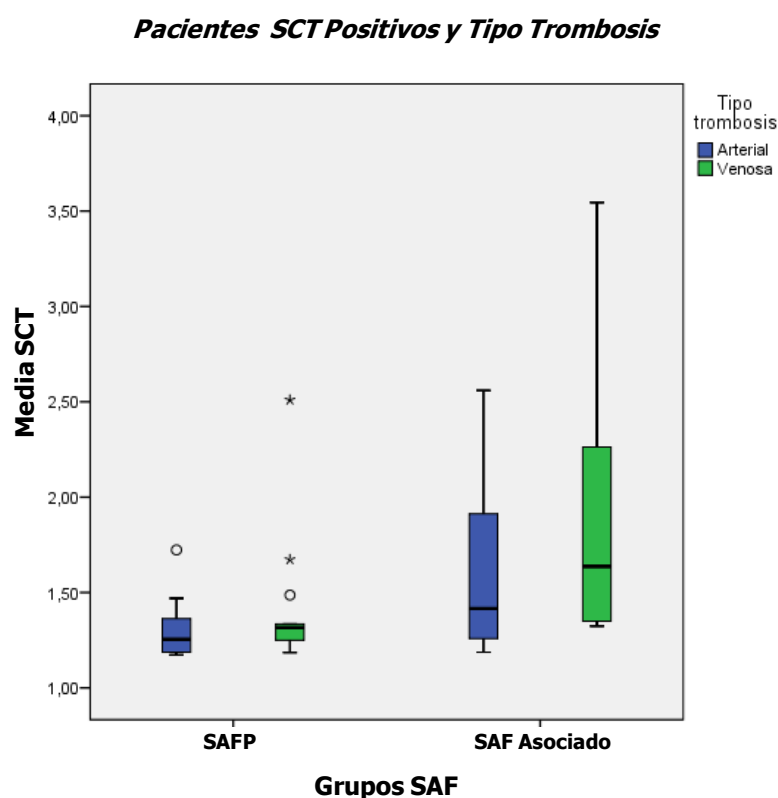
<i>Trombosis (Positivos)</i>	Grupo SAF						Significación U Mann-Whitney
	SAFP			SAF Asociado			
	<i>n</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>	<i>n</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>	
MEDIA SCT	29	1,36	0,26	29	1,78	0,62	0,000
MEDIA SCT Varón	16	1,27	0,06	5	2,22	1,04	0,010
MEDIA SCT Mujer	13	1,46	0,36	24	1,69	0,48	0,135
Significación (Dif. MEDIA SCT según Sexo)	0,174 (U Mann-Whitney)			0,371 (U Mann-Whitney)			

Analizando las diferencias con respecto a la media del SCT, entre ambos grupos de SAF con perfil clínico trombótico y el sexo, se detectan diferencias estadísticamente significativas solo entre los varones de ambos grupos observándose valores de media de SCT más elevados en los varones del grupo de SAF Asociado (2,22 en el grupo de SAF asociado respecto a 1,26 en el grupo de SAFP). No se observan diferencias estadísticamente significativas dentro de cada grupo de SAF (SAFP o SAF Asociado) con respecto a la media de SCT entre varones y mujeres.

7.5.1.2.4. Media SCT en pacientes positivos y Tipo de Trombosis:

En este análisis se han excluido los 5 pacientes que presentaban trombosis de ambas localizaciones venosa y arterial y de los que se disponía de resultados para SCT, estudiando solo aquellos pacientes que presentaron trombosis venosa o arterial.

En la siguientes gráfica y tabla se observan los valores correspondientes a la media del test SCT según el grupo de pacientes de SAF y el tipo de trombosis.

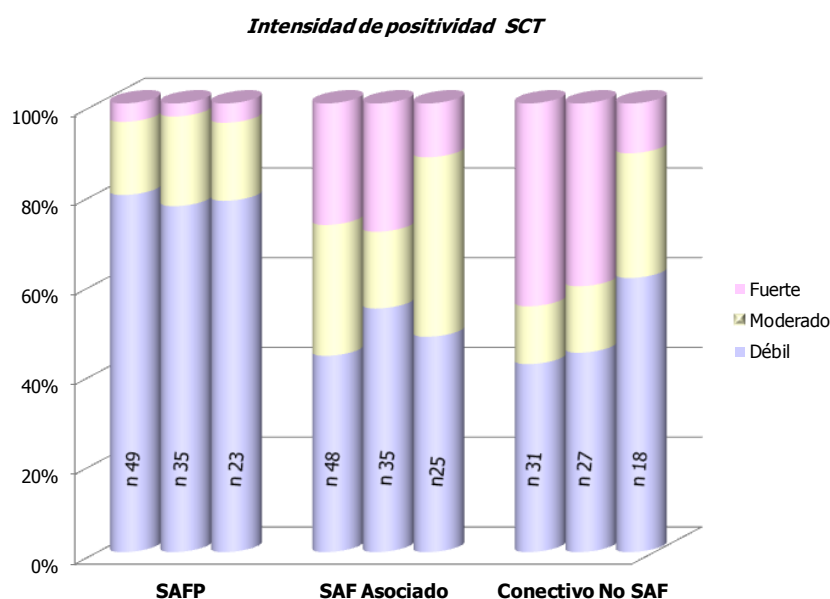


<i>Tipo trombosis (Positivos)</i>	Grupo SAF						Significación U Mann-Whitney
	SAFP			SAF Asociado			
	<i>n</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>	<i>n</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>	
MEDIA SCT T Arterial	14	1,30	0,16	15	1,62	0,47	0,032
MEDIA SCT T Venosa	13	1,42	0,35	11	1,94	0,80	0,005
Significación (Dif. MEDIA SCT según tipo trombosis)	0,166 (U Mann-Whitney)			0,194 (U Mann-Whitney)			

Se detectan diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes con diagnóstico de SAF y el tipo de trombosis ($p=0,032$ y $p=0,005$ para trombosis arterial y trombosis venosa respectivamente), observándose valores de media de SCT más elevados en los pacientes del grupo de SAF Asociado con respecto a los pacientes del grupo de SAFP tanto en trombosis arterial como venosa (1,62 frente a 1,30 y 1,94 frente a 1,42 respectivamente). No se observan diferencias estadísticamente significativas dentro de cada grupo de SAF (SAFP o SAF Asociado) con respecto a la media de SCT para trombosis arterial y venosa.

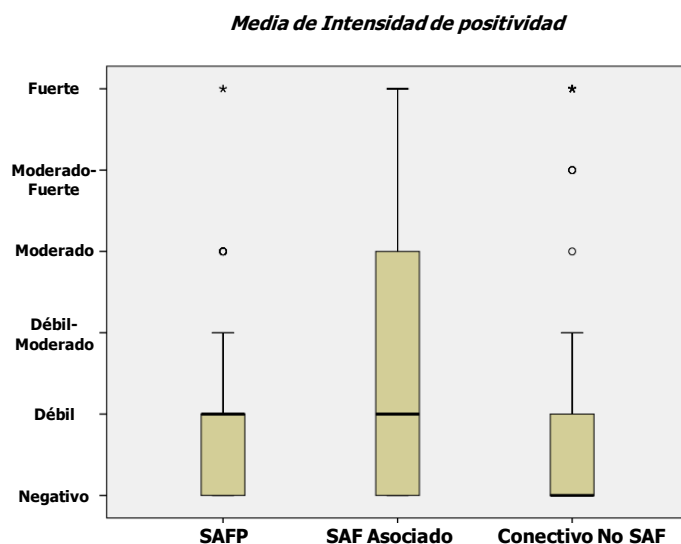
7.5.1.2.5. Media SCT e Intensidad de positividad:

Se ha analizado el grado de intensidad de positividad para el SCT: débil, moderado o fuerte, en los tres grupos de pacientes a estudio. La distribución de dicha intensidad para cada una de las determinaciones realizadas se observa en la siguiente gráfica:



Se han detectado diferencias estadísticamente significativas según la **media de la intensidad de positividad** y el grupo de pacientes afectados de SAF asociado con respecto a los grupos de SAFP y conectivopatía no SAF ($p<0,0001$ y $p=0,003$ respectivamente), observándose una mayor intensidad de positividad en el grupo de SAF asociado con un grado de intensidad media de moderado frente a negativa y débil

en el grupo de SAFP y conectivopatía no SAF respectivamente. Estos datos pueden observarse en la siguiente gráfica:

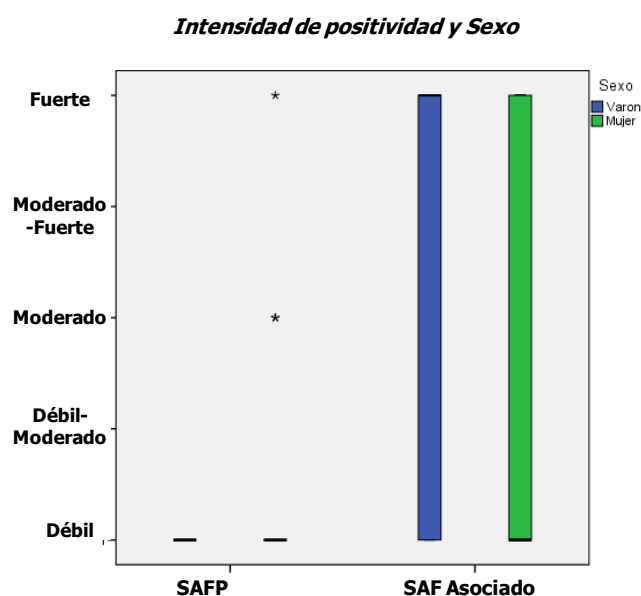


Se ha estudiado la intensidad de positividad únicamente en los **pacientes con trombosis y dos o más determinaciones positivas** para el SCT (criterios clínicos y analíticos de SAF), cuya distribución puede observarse en la siguiente tabla. Se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p=0,005$) entre los dos grupos de pacientes de SAFP y SAF asociado estudiados, observándose una intensidad media de positividad de SCT débil frente a moderado respectivamente.

<i>Intensidad SCT</i>	SAFP		SAF Asociado		Total	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Débil-Moderado	26	89,7	17	58,6	43	74,1
Moderado	2	6,9	2	6,9	4	6,9
Moderado-Fuerte	1	3,4	10	34,5	11	19,0
Total	29	100,0	29	100,0	58	100,0

Analizando estas diferencias por **sexo** se detectaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,001$) entre el grupo de SAFP y SAF asociado, observándose una mayor intensidad de positividad (moderado-fuerte frente a débil) en varones del grupo de SAF asociado con respecto a los varones del grupo de SAFP. Se han detectado también diferencias estadísticamente significativas entre varones y

mujeres dentro del grupo de pacientes con SAFP ($p=0,046$) con una intensidad media de positividad para SCT débil frente a débil-moderada respectivamente.



Con respecto al **tipo de trombosis** (venosa o arterial), se han detectado diferencias estadísticamente significativas ($p=0,031$), observándose que los pacientes del grupo de SAF asociado con trombosis arterial presentaban una intensidad de positividad para SCT débil-moderada frente a débil en el grupo de SAFP. No se han observado diferencias significativas dentro de cada grupo de pacientes de SAFP y SAF asociado según el tipo de trombosis presente.

7.5.1.2.6. Número de determinaciones y Persistencia de positividad:

La mediana del número de determinaciones realizadas fue de 2, con un mínimo de 1 y un máximo de 3 en los 268 pacintes de los que se disponía de resultados. En 47 pacientes con SAFP y en 36 del grupo de SAF asociado se realizaron 3 determinaciones del SCT.

A) **SAFP:**

De los 47 pacientes del grupo de SAFP en los que se realizaron tres determinaciones, 40 presentaron trombosis, la distribución de la intensidad de la positividad en estos pacientes puede observarse en la siguiente tabla:

SAFP e Intensidad de positividad			
Paciente	SCT 1	SCT 2	SCT 3
1	Negativo	Negativo	Negativo
2	Negativo	Negativo	Negativo
3	Negativo	Negativo	Negativo
4	Negativo	Negativo	Negativo
5	Negativo	Negativo	Negativo
6	Negativo	Negativo	Negativo
7	Negativo	Negativo	Negativo
8	Negativo	Negativo	Negativo
9	Negativo	Negativo	Negativo
10	Negativo	Negativo	Negativo
11	Negativo	Negativo	Negativo
12	Negativo	Negativo	Negativo
13	Negativo	Negativo	Negativo
14	Negativo	Negativo	Negativo
15	Negativo	Negativo	Débil
16	Negativo	Negativo	Débil
17	Negativo	Negativo	Débil
18	Negativo	Débil	Negativo
19	Negativo	Débil	Débil
20	Negativo	Débil	Débil
21	Negativo	Débil	Débil
22	Negativo	Débil	Débil
23	Negativo	Débil	Débil
24	Negativo	Débil	Débil
25	Negativo	Moderado	Negativo
26	Débil	Negativo	Negativo
27	Débil	Negativo	Débil
28	Débil	Negativo	Débil
29	Débil	Negativo	Débil
30	Débil	Débil	Negativo
31	Débil	Débil	Negativo
32	Débil	Débil	Débil
33	Débil	Moderado	Negativo
34	Débil	Moderado	Débil
35	Débil	Moderado	Débil
36	Moderado	Negativo	Débil
37	Moderado	Débil	Moderado
38	Moderado	Moderado	Moderado
39	Moderado	Moderado	Moderado
40	Fuerte	Fuerte	Fuerte

 Persistentemente positivos

7 pacientes (17,5%) presentaron resultados positivos en las tres determinaciones realizadas (***persistentemente positivos***); 14 pacientes (35%) presentaron las tres determinaciones negativas (***persistentemente negativo***); en 4 pacientes (10%) la primera determinación fue positiva y las dos restantes fueron negativas (***negativización***); en 6 pacientes (15%) tras la primera determinación negativa las dos restantes fueron positivas (***positivización***) y 9 pacientes (22,5%) presentaron ***positividad variable*** (4 pacientes con dos resultados positivos y 5 pacientes con 2 resultados negativos y 1 positivo). De los 40 pacientes con trombosis

del grupo de SAFF en los que se realizaron tres determinaciones para el SCT, 20 pacientes (50%) presentaron ≥ 2 resultados positivos.

B) **SAF Asociado:**

De los 36 pacientes del grupo de SAF asociado en los que se realizaron tres determinaciones, 31 presentaron trombosis, la distribución de la intensidad de la positividad en estos pacientes puede observarse en la siguiente tabla:

SAF Asociado e Intensidad de positividad			
Paciente	SCT 1	SCT 2	SCT 3
1	Negativo	Negativo	Negativo
2	Negativo	Negativo	Negativo
3	Negativo	Negativo	Negativo
4	Negativo	Negativo	Negativo
5	Negativo	Negativo	Negativo
6	Negativo	Negativo	Negativo
7	Negativo	Negativo	Negativo
8	Negativo	Negativo	Negativo
9	Negativo	Negativo	Negativo
10	Negativo	Débil	Débil
11	Negativo	Débil	Débil
12	Negativo	Débil	Moderado
13	Negativo	Moderado	Débil
14	Negativo	Fuerte	Débil
15	Débil	Negativo	Negativo
16	Débil	Negativo	Débil
17	Débil	Negativo	Débil
18	Débil	Negativo	Débil
19	Débil	Negativo	Débil
20	Débil	Negativo	Moderado
21	Débil	Débil	Negativo
22	Débil	Débil	Débil
23	Moderado	Negativo	Débil
24	Moderado	Débil	Moderado
25	Moderado	Débil	Moderado
26	Moderado	Moderado	Moderado
27	Moderado	Fuerte	Fuerte
28	Moderado	Fuerte	Fuerte
29	Fuerte	Fuerte	Moderado
30	Fuerte	Fuerte	Moderado
31	Fuerte	Fuerte	Fuerte

 Persistentemente positivos

9 pacientes (20,03%) presentaron resultados positivos en las tres determinaciones realizadas (***persistentemente positivos***); 9 pacientes (20,03%) presentaron las tres determinaciones negativas (***persistentemente negativo***); en 1 paciente (3,2%) la primera determinación fue positiva y las dos restantes fueron negativas (***negativización***); en 5 pacientes (16,13%) la primera determinación fue negativa y las dos posteriores positivas (***positivización***) y 7 pacientes (22,6%)

presentaron **positividad variable** (6 pacientes con dos resultados positivos y uno negativo y 1 paciente con un resultado positivo y dos negativos). De los 31 pacientes con trombosis del grupo de SAF asociado en los que se realizaron tres determinaciones para SCT, 21 pacientes (67,7%) presentaron ≥ 2 resultados positivos.

C) **Conectivopatía no SAF:**

De los 35 pacientes del grupo de conectivopatía no SAF en los que se realizaron tres determinaciones, 4 presentaron trombosis y en todos ellos las determinaciones realizadas fueron negativas.

En la siguiente tabla se observa la distribución según la intensidad de positividad en los pacientes del grupo de SAF y SAF asociado con trombosis y tres determinaciones de SCT persistentemente positivas.

Intensidad SCT persistentes positivos	SAFP		SAF Asociado		Total	
	n	%	N	%	n	%
Débil-Moderado	4	57,1	3	33,3	7	43,8
Moderado	2	28,6	1	11,1	3	18,8
Moderado-Fuerte	1	14,3	5	55,6	6	37,5
Total	7	100,0	9	100,0	16	100,0

7.5.1.3. Tipo de positividad de anticoagulante lúpico:

Se han agrupado los pacientes en los que se habían realizado los dos tipos de test de laboratorio (TVVRd y SCT). El perfil de positividad de los test de laboratorio y el grupo de pacientes con SAF estudiados puede observarse en la siguiente tabla.

Tipo AL positivo	Grupo SAF								Significación Chi-cuadrado	Comparaciones múltiples (Significación $\leq 0,017$)		
	SAFP (A)		SAF Asociado (B)		Conectivo No SAF (C)		Total			A-B	A-C	B-C
	n	%	n	%	n	%	n	%				
TVVRd	56	50,5	22	29,3	11	22,4	89	37,9	0,000	0,004	0,000	0,229
SCT	6	5,4	12	16,0	14	28,6	32	13,6				
TVVRd+SCT	49	44,1	41	54,7	24	49,0	114	48,5				
Total	111	100	75	100	49	100	235	100				

Se detecta la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de test positivo y el grupo de pacientes estudiado ($p < 0,001$). Realizando el test de comparaciones múltiples de Bonferroni se observa que la positividad aislada para el TVVRd se asocia principalmente al grupo de SAFP con respecto al grupo de SAF asociado y conectivopatía no SAF ($p = 0,004$ y $p < 0,001$ respectivamente), mientras que la positividad aislada para SCT se asocia principalmente al grupo de conectivopatía no SAF.

Se analizaron las posibles diferencias por **sexo** en cada grupo de pacientes para cada tipo de test de AL positivo.

Tipo AL positivo	Grupo SAF								Significación Chi-cuadrado	Comparaciones múltiples (Significación $\leq 0,017$)		
	SAFP (A)		SAF Asociado (B)		Conectivo No SAF (C)		Total			A-B	A-C	B-C
	n	%	n	%	n	%	n	%				
TVVRd-V	30	53,6	4	18,2	1	9,1	35	39,3	0,001	0,010	0,018	0,643 (Fisher)
TVVRd-M	26	46,4	18	81,8	10	90,9	54	60,7				
SCT-V	1	16,7	0	0,0	1	7,1	2	6,3	No se puede realizar el test			
SCT-M	5	83,3	12	100,0	13	92,9	30	93,7				
TVVRd+SCT-V	26	53,1	8	19,5	0	0	34	29,8	0,000	0,002	0,000	0,022 (Fisher)
TVVRd+SCT-M	23	46,9	33	80,5	24	100,0	80	70,2				

Se detectan diferencias estadísticamente significativas con respecto al sexo entre los distintos grupos de pacientes estudiados y el test de laboratorio positivo. Se observa que las mujeres se asocian principalmente a positividad del TVVRd aislado o asociado a positividad para SCT al grupo de SAF asociado ($p = 0,010$) comparado con el grupo de SAFP, mientras que en el grupo de SAFP son los varones los que se asocian fundamentalmente a positividad del TVVRd aislado o asociado a positividad para SCT con respecto a los pacientes del grupo de SAF asociado.

7.5.1.3.1. Tipo de positividad de anticoagulante lúpico en pacientes con trombosis:

Se han seleccionando aquellos pacientes en los que se habían realizado ambos test de laboratorio (TVVRd y SCT) y que cumplían criterios clínicos y de laboratorio de

SAF de perfil trombótico. El perfil de positividad de los test de laboratorio y el grupo de pacientes con SAF estudiados puede observarse en la siguiente tabla.

<i>Tipo AL positivo (Trombosis)</i>	Grupo SAF						Significación Chi-cuadrado
	SAFP (A)		SAF Asociado (B)		Total		
	<i>n</i>	%	<i>N</i>	%	<i>n</i>	%	
TTVRd	51	50,5	21	35,0	72	44,7	0,053
SCT	3	3,0	6	10,0	9	5,6	
TTVRd+SCT	47	46,5	33	55,0	80	49,7	
Total	101	100	60	100	161	100	

El 94,4% de los pacientes con criterios clínicos de SAF de perfil trombótico presentan positividad aislada o en combinación con SCT para el TVVRd. El 5,6% restante resultaron negativos para el TVVRd y la presencia de AL fue detectada mediante el test de SCT de forma aislada.

A pesar de que no se detectan diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes con SAF y el perfil de positividad en los test de laboratorio estudiados ($p=0,053$), se observa una mayor frecuencia de pacientes con positividad aislada para el TVVRd en el grupo de SAFP, respecto al grupo de SAF asociado en el que se observa una mayor frecuencia de positividad combinada para el TVVRd y SCT. La presencia de positividad aislada para SCT se observa con mayor frecuencia en el grupo de SAF asociado.

Se analizaron las posibles diferencias por **sexo** en cada grupo de pacientes con presencia de fenómenos trombóticos, y para cada tipo de test de AL positivo.

<i>Tipo AL positivo (Trombosis)</i>	Grupo SAF						Significación
	SAFP (A)		SAF Asociado (B)		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
TVVRd-V	30	58,8	4	19,0	34	47,2	0,005 (Chi-cuadrado)
TVVRd-M	21	41,2	17	81,0	38	52,8	
SCT-V	1	33,3	0	0,0	1	11,1	0,333 (Fisher)
SCT-M	2	66,7	6	100,0	8	88,9	
TVVRd+SCT-V	26	55,3	8	24,2	34	42,5	0,011 (Chi-cuadrado)
TVVRd+SCT-M	21	44,7	25	75,8	46	57,5	

Se detectan diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes del grupo de SAFP y SAF Asociado con respecto al sexo y tipo de test de AL positivo, observándose que los varones con TVVRd positivo (aislado o en combinación con SCT) se asocian con más frecuencia al grupo de SAFP, mientras que las mujeres con TVVRd positivo (aislado o en combinación con SCT) se asocian con más frecuencia al grupo de SAF Asociado.

7.5.1.3.2. Tipo de positividad de anticoagulante lúpico en pacientes con trombosis y tipo de trombosis:

Se ha analizado la existencia de asociación entre el tipo de trombosis (arterial o venosa) y el tipo de positividad para los test de AL con respecto al grupo de pacientes con SAF estudiados.

<i>Tipo AL positivo (Trombosis)</i>	Grupo SAF						Significación
	SAFP (A)		SAF Asociado (B)		Total		
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	
TVVRd-T. Arterial	12	27,3	8	44,4	20	32,3	0,311 (Chi-cuadrado)
TVVRd-T. Venosa	32	72,7	10	55,6	42	67,7	
SCT- T. Arterial	3	100,0	4	80,0	7	87,5	1,000 (Fisher)
SCT- T. Venosa	0	0,0	1	20,0	1	12,5	
TVVRd+SCT- T. Arterial	19	45,2	14	46,7	33	45,8	1,000 (Chi-cuadrado)
TVVRd+SCT- T. Venosa	23	54,8	16	53,3	39	54,2	

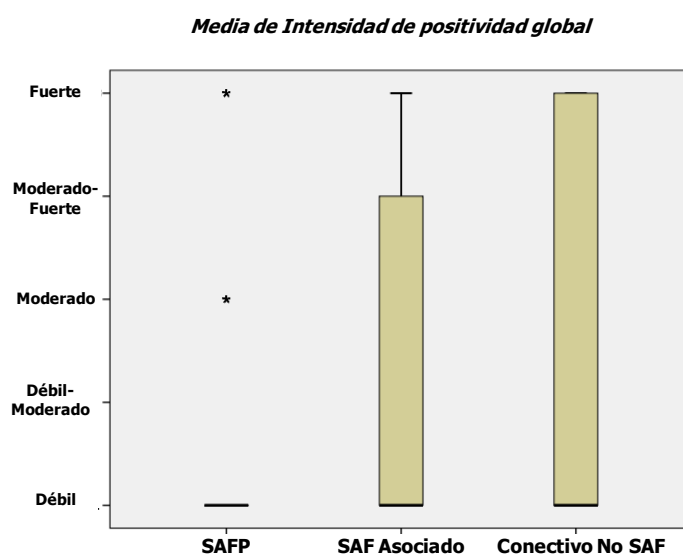
En la tabla anterior puede observarse que no se han detectado diferencias estadísticamente significativas para los distintos tipos de positividad y los dos grupos de pacientes con SAF, y el tipo de trombosis presentada.

7.5.1.4. Anticoagulante lúpico e Intensidad de positividad global en pacientes positivos:

Se han agrupado todos los pacientes con AL positivo (2 ó más determinaciones de AL positivo) en cualquiera de sus posibles combinaciones (TVVRd aislado, SCT aislado o TVVRd y SCT en combinación). La distribución de la intensidad de positividad puede observarse en la siguiente tabla.

<i>Test AL global</i>	SAFP		SAF Asociado		Conectivo No SAF		Total	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Débil-Moderado	99	78,0	55	62,5	35	66,0	189	70,5
Moderado	15	11,8	11	12,5	4	7,5	30	11,2
Moderado-Fuerte	13	10,2	22	25,0	14	26,4	49	18,3
Total	127	100,0	88	100,0	53	100,0	268	100,0

Se han detectado diferencias estadísticamente significativas según la intensidad de positividad y el grupo de pacientes afectados de SAF asociado con respecto al grupo de SAFP ($p=0,025$), observándose una mayor intensidad de positividad en el grupo de SAF asociado con un grado de intensidad media moderada a moderada-fuerte, frente a débil/débil-moderada en el grupo de SAFP. Estos datos pueden observarse en la siguiente gráfica:

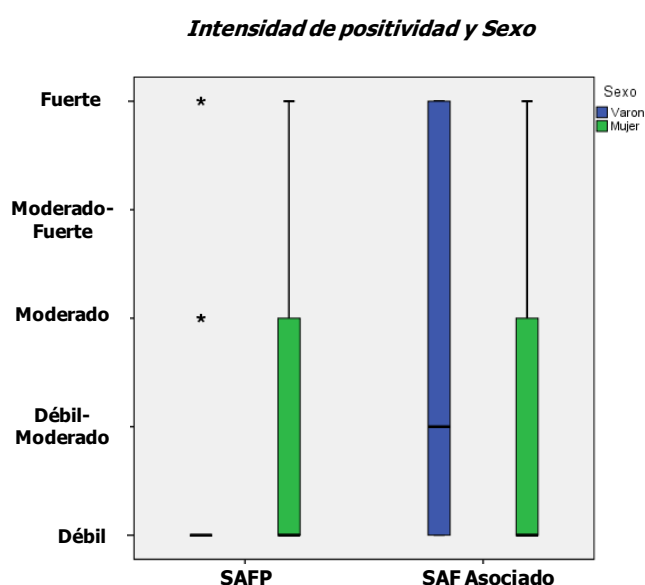


Se ha estudiado la intensidad de positividad únicamente en los **pacientes con trombosis y dos o más determinaciones positivas** de AL (criterios clínicos y analíticos de SAF), cuya distribución puede observarse en la siguiente tabla.

<i>Test AL global</i>	SAFP		SAF Asociado		Total	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Débil-Moderado	89	76,7	45	64,3	136	72,3
Moderado	14	12,1	6	8,6	20	10,6
Moderado-Fuerte	13	11,2	19	27,1	32	17,0
Total	116	100,0	70	100,0	188	100,0

Se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p=0,032$) entre los dos grupos de pacientes de SAFP y SAF Asociado estudiados, observándose una intensidad media de positividad de débil frente a moderada respectivamente.

Analizando estas diferencias por **sexo** se detectaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,010$) entre el grupo de SAFP y SAF asociado, observándose una mayor intensidad de positividad (moderado frente a débil) en varones del grupo de SAF Asociado con respecto a los varones del grupo de SAFP. No se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre varones y mujeres dentro de cada grupo de pacientes con SAF estudiados.



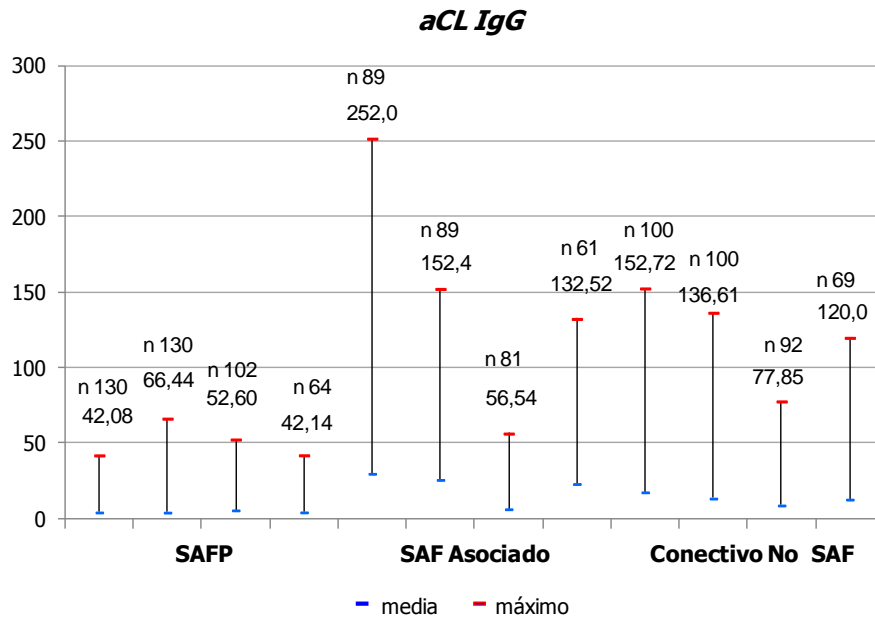
Con respecto al **tipo de trombosis** (venosa o arterial), no se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes con SAF, respecto a la media de intensidad de positividad y el tipo de trombosis presentada. Tampoco se han observado diferencias significativas dentro de cada grupo de pacientes de SAFP y SAF asociado según el tipo de trombosis presente.

7.5.2. Anticuerpos Anticardiolipina:

En los siguientes puntos se observan los datos relativos a la determinación mediante test de ELISA de aCL isotipos IgG e IgM.

7.5.2.1. Anticardiolipina IgG:

A continuación se detallan los valores máximo y la media observados para cada una de las determinaciones de aCL IgG revisadas (un mínimo de 2 y un máximo de 4) en los distintos grupos de pacientes estudiados.



En 26 pacientes (8,15%) de los 319 estudiados los valores de ACL IgG resultaron positivos en 2 o más de las determinaciones realizadas. La distribución en cada grupo de pacientes y el título de aCL IgG se observarse en la siguiente tabla.

	<i>Frecuencia</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media</i>
SAFP	1	82,90	58,39
SAF Asociado	18	252,00	96,18
Conectivo No SAF	7	152,72	93,83
Total	26	252,00	94,09

Dado que el grupo más prevalente es el de SAF Asociado se ha analizado la existencia de diferencias entre pacientes de este grupo respecto de la presencia o no de trombosis. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,402$).

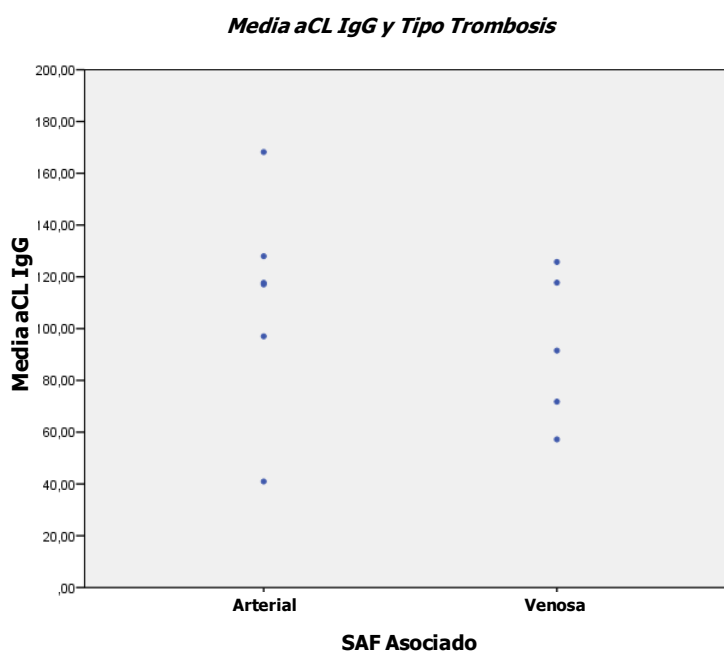
7.5.2.1.1. Media aCL IgG en pacientes positivos y Trombosis:

Los valores máximo y media para aCL IgG positivos (>40 UI/mL) en las determinaciones realizadas (mínimo de 2 y máximo de 4) en aquellos pacientes con criterios clínicos trombóticos de SAF, se observan en la siguiente tabla.

	<i>Frecuencia</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media</i>
SAFP	1	82,90	58,39
SAF Asociado	13	252,00	101,44
Total	14	252,00	98,37

De los 201 pacientes que presentaron fenómenos trombóticos sólo 14 (6,96%) cumplían criterio analítico respecto a los niveles de aCL IgG.

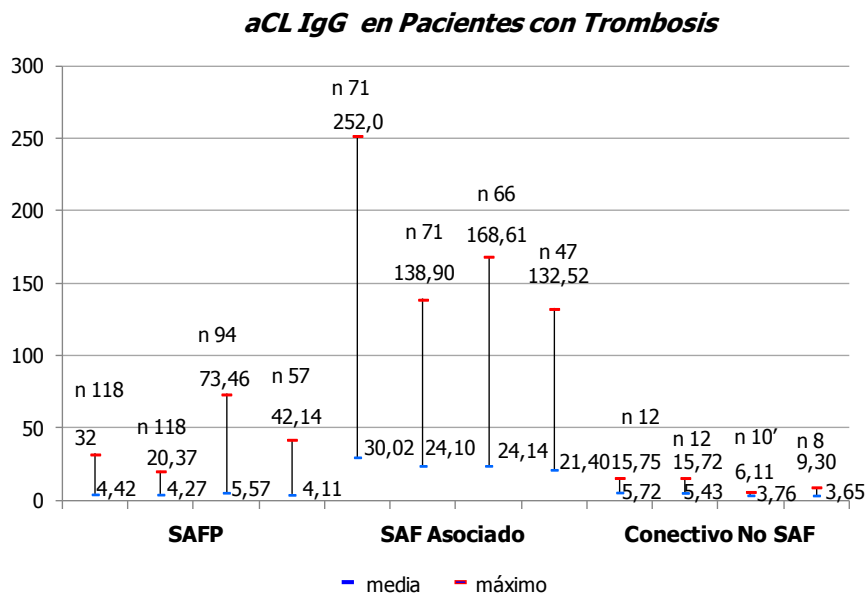
En la siguiente gráfica se observa la distribución de los valores de la media de aCL IgG positivos en 2 o más determinaciones según el tipo de trombosis arterial o venosa, en el grupo de SAF Asociado.



7.5.2.1.2. Media aCL IgG en pacientes con Trombosis:

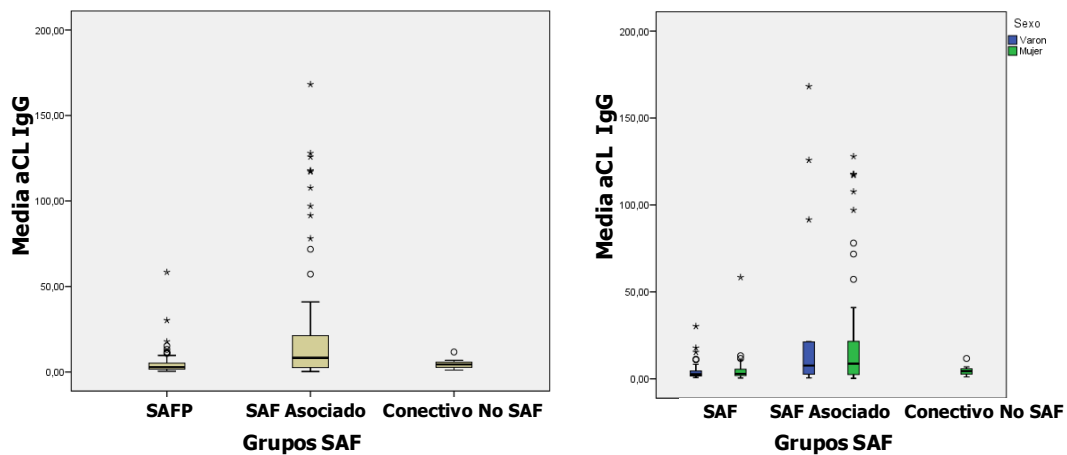
Dada la baja frecuencia observada en nuestra serie de pacientes (14 de 319; 4,4%) que cumplían criterios clínicos de SAF de perfil trombótico y criterio analítico respecto a aCL IgG, se han analizado las características y existencia de asociación entre los pacientes con trombosis y los valores de aCL IgG.

En la siguiente gráfica se detallan los valores máximo y la media observados para cada una de las determinaciones de aCL IgG revisadas (un mínimo de 2 y un máximo de 4) en los distintos grupos de pacientes estudiados con perfil clínico trombótico.



Con respecto a la media del aCL IgG en pacientes con al menos dos determinaciones realizadas y separadas por un mínimo de 12 semanas entre sí, y perfil clínico trombótico se observa la siguiente distribución:

aCL IgG y Trombosis



Trombosis	Grupo SAF									Significación	Comparaciones múltiples		
	SAFP (A)			SAF Asociado (B)			Conectivo No SAF (C)				A-B	A-C	B-C
	N	Media	DT	n	Media	DT	n	Media	DT				
MEDIA aCL IgG	118	4,48	6,36	71	25,21	39,62	12	4,66	2,85	0,000 (Kruskal-Wallis)	0,000	0,764	0,719
MEDIA aCL IgG Varón	67	4,05	4,56	15	32,10	52,47				0,031 (U Mann-Whitney)			
MEDIA aCL IgG Mujer	51	5,05	8,16	56	23,36	35,78	12	4,66	2,85	0,002 (Kruskal-Wallis)	0,001	1,000	0,489
Significación (Dif. Media aCL IgG-Sexo)	0,335 (U Mann-Whitney)			0,978 (U Mann-Whitney)									

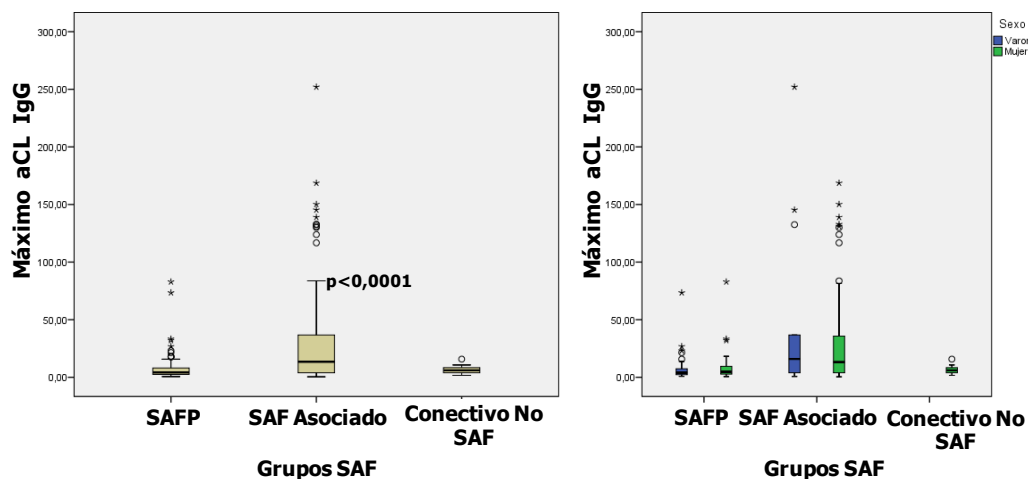
Como puede observarse en la tabla anterior, se ha analizado la existencia de asociación entre los distintos grupos de pacientes con trombosis y la media del valor de aCL IgG en pacientes con 2 o más determinaciones analíticas realizadas. Se detecta la presencia de diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0001$) para el valor medio de aCL IgG entre los grupos de SAFP y SAF Asociado, observándose valores más elevados en este último grupo (25,21 unidades GPL frente a 4,48 unidades GPL).

Con respecto a la existencia de asociación con respecto al **sexo** entre los distintos grupos de pacientes con trombosis y la media del valor de aCL IgG en pacientes con 2 o más determinaciones analíticas realizadas, se detecta la presencia de diferencias estadísticamente significativas tanto entre los varones de cada grupo como entre las mujeres ($p = 0,031$ y $p = 0,002$ respectivamente), observándose valores más

elevados en el grupo de SAF Asociado frente al grupo de SAFP. No se han observado diferencias dentro de los varones y mujeres de cada grupo de pacientes con SAF.

En la siguiente gráfica puede observarse la existencia de asociación entre el **valor máximo** alcanzado por los niveles de aCL IgG en los distintos grupos de pacientes, así como la existencia de dicha asociación respecto al **sexo**.

Valor Máximo aCL IgG y Trombosis

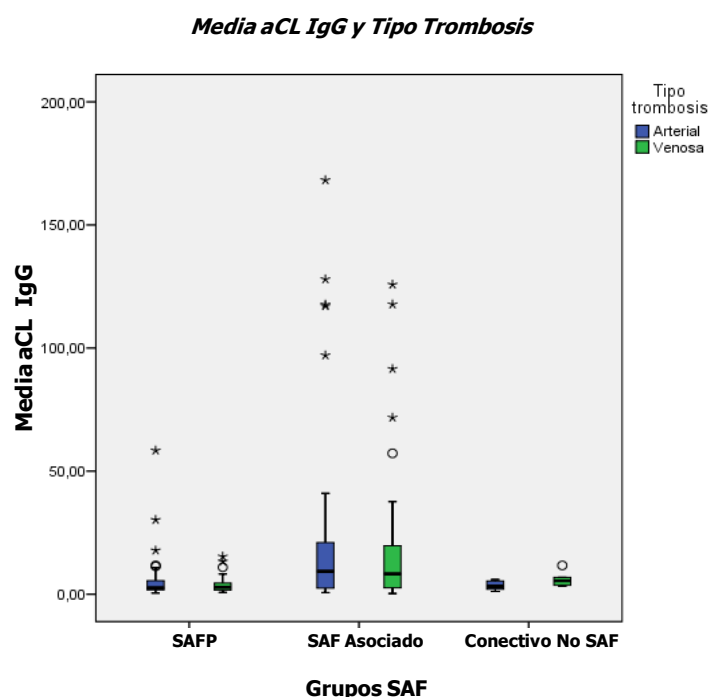


Se detectan diferencias estadísticamente significativas para el valor máximo de aCL IgG entre los distintos grupos de pacientes ($p < 0,0001$). Realizando el test de comparaciones múltiples se detecta que estas diferencias se observan entre los pacientes del grupo de SAFP y SAF Asociado, detectándose valores más elevados en este último grupo de pacientes (media valor máximo 7,61 unidades GPL en el grupo de SAFP frente a 36,10 unidades GPL en el grupo de SAF Asociado). Analizando asociación según el sexo, se detectan diferencias estadísticamente significativas de nuevo entre los pacientes del grupo de SAFP y SAF Asociado en función del sexo ($p = 0,013$ y $p = 0,003$ para varones y mujeres respectivamente), así se observan títulos máximos de aCL IgG más elevados dentro del grupo de SAF Asociado, tanto para varones como para mujeres (media valor máximo 46,37 unidades GPL frente a 6,76 unidades GPL y 33,35 unidades GPL frente a 8,73 unidades GPL para varones y mujeres respectivamente). No se han observado diferencias estadísticamente significativas entre varones y mujeres dentro de cada grupo de pacientes.

7.5.2.1.3. Media aCL IgG y Tipo de Trombosis:

En este análisis se han excluido los 22 pacientes que presentaban trombosis de ambas localizaciones venosa y arterial, estudiando solo aquellos pacientes que presentaron trombosis venosa o arterial.

En la siguientes gráfica y tabla se observan los valores correspondientes a la media de los valores de aCL IgG según el grupo de pacientes con SAF y el tipo de trombosis.

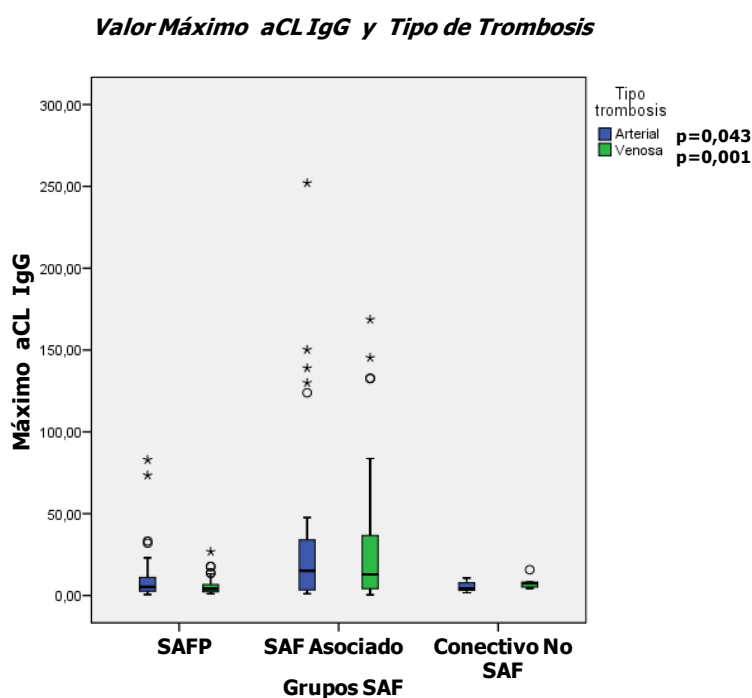


Trombosis	Grupo SAF									Significación Kruskal- Wallis	Comparaciones múltiples		
	SAFP (A)			SAF Asociado (B)			Conectivo No SAF (C)				A-B	A-C	B-C
	N	Media	DT	n	Media	DT	n	Media	DT				
MEDIA aCL IgG T Arterial	41	6,06	10,02	33	26,72	44,29	7	3,56	1,97	0,019	0,020	1,000	0,354
MEDIA aCL IgG T Venosa	62	3,54	2,81	31	22,04	34,26	5	6,19	3,39	0,001	0,002	0,158	1,000
Significación (Dif. MEDIA aCL IgG-tipo trombosis)	0,544 (U Mann-Whitney)			0,793 (U Mann-Whitney)			0,123 (U Mann-Whitney)						

Se detectan diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes con diagnóstico de SAF y el tipo de trombosis ($p=0,020$ y $p=0,002$ para

trombosis arterial y trombosis venosa respectivamente), observándose valores de media de aCL IgG más elevados en los pacientes del grupo de SAF Asociado con respecto a los pacientes del grupo de SAFP tanto en trombosis arterial como venosa. No se observan diferencias estadísticamente significativas dentro de cada grupo de SAF (SAFP o SAF Asociado) con respecto a la media de aCL IgG para trombosis arterial y venosa.

También se ha analizado la asociación según el **tipo de trombosis** (arterial o venosa) con respecto al valor máximo de aCL IgG en los tres grupos de pacientes estudiados. Los resultados pueden observarse en la siguiente gráfica.

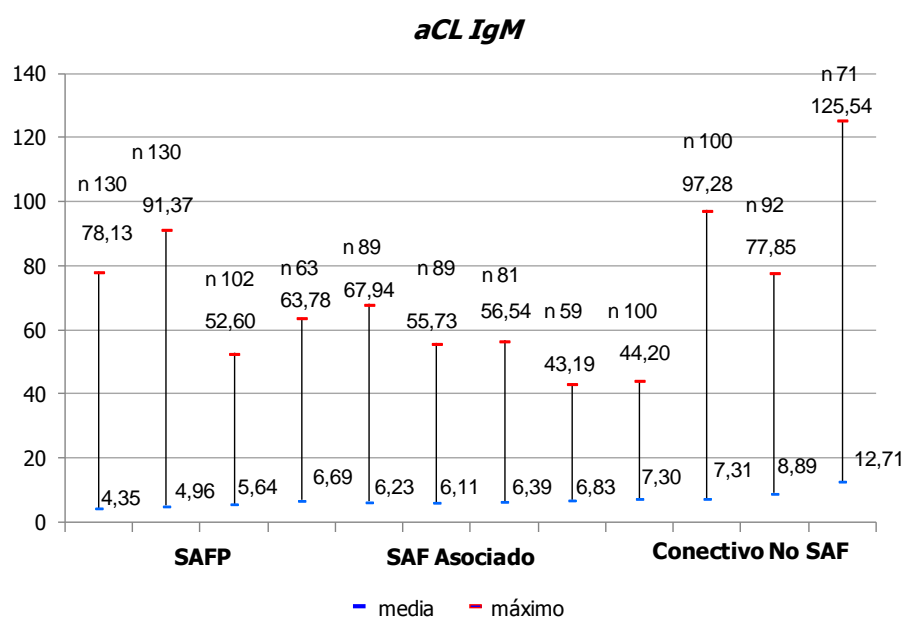


Se detectan diferencias estadísticamente significativas para el valor máximo de aCL IgG entre los distintos grupos de pacientes y el tipo de trombosis tanto arterial como venosa ($p=0,043$ y $p=0,001$ respectivamente). Realizando el test de comparaciones múltiples se detecta que estas diferencias se observan entre los pacientes del grupo de SAFP y SAF Asociado, detectándose valores más elevados en este último grupo de pacientes (media valor máximo 11,04 unidades GPL en el grupo de SAFP frente a 36,41 unidades GPL en el grupo de SAF Asociado y 5,53 unidades GPL en el grupo de SAFP frente a 34,04 unidades GPL en el grupo de SAF Asociado para trombosis arterial y venosa respectivamente). No se han observado diferencias

estadísticamente significativas según el tipo de trombosis y el valor máximo de aCL IgG dentro de cada grupo de pacientes.

7.5.2.1. Anticardiolipina IgM:

A continuación se detallan los valores máximo y la media observados para cada una de las determinaciones de aCL IgM revisadas (un mínimo de 2 y un máximo de 4) en los distintos grupos de pacientes estudiados.



En 11 pacientes (3,45%) de los 319 estudiados los valores de aCL IgM resultaron positivos en 2 o más de las determinaciones realizadas. La distribución en cada grupo de pacientes se observase en la siguiente tabla.

	<i>Frecuencia</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media</i>
SAFP	3	91,37	51,62
SAF Asociado	3	67,94	42,80
Conectivo No SAF	5	122,95	56,58
Total	11	122,95	51,47

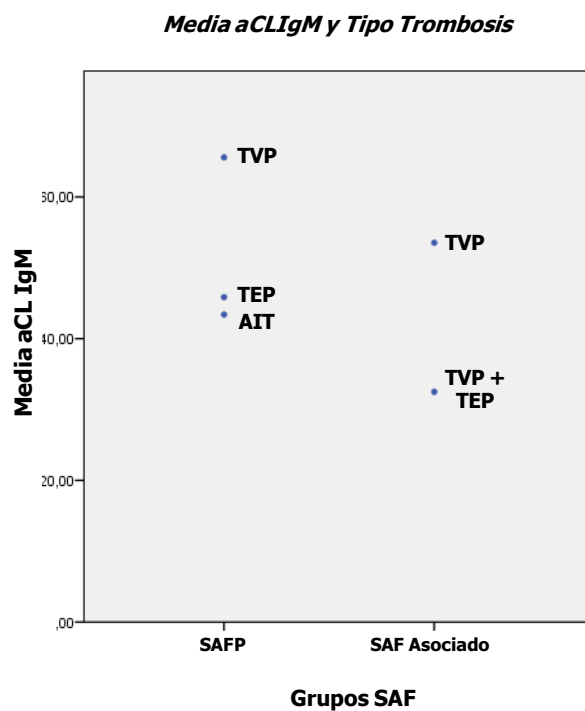
7.5.2.2.1. Media aCL IgM en pacientes positivos y Trombosis:

Los valores máximo y media para aCL IgM positivos (>40 unidades MPL) en las determinaciones realizadas (mínimo de 2 y máximo de 4) en aquellos pacientes con criterios clínicos trombóticos de SAF, se observan en la siguiente tabla.

	<i>Frecuencia</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media</i>
SAFP	3	91,37	51,62
SAF Asociado	2	67,94	43,01
Total	5	91,37	48,17

De los 201 pacientes de la serie que presentaron fenómenos trombóticos, sólo 5 (2,5%) cumplían criterios analíticos con respecto a los niveles de aCL IgM. De ellos 4 (2 del grupo de SAFP y 2 del grupo de SAF Asociado) presentaron trombosis de localización en territorio venoso y 1 del grupo de SAFP de localización arterial.

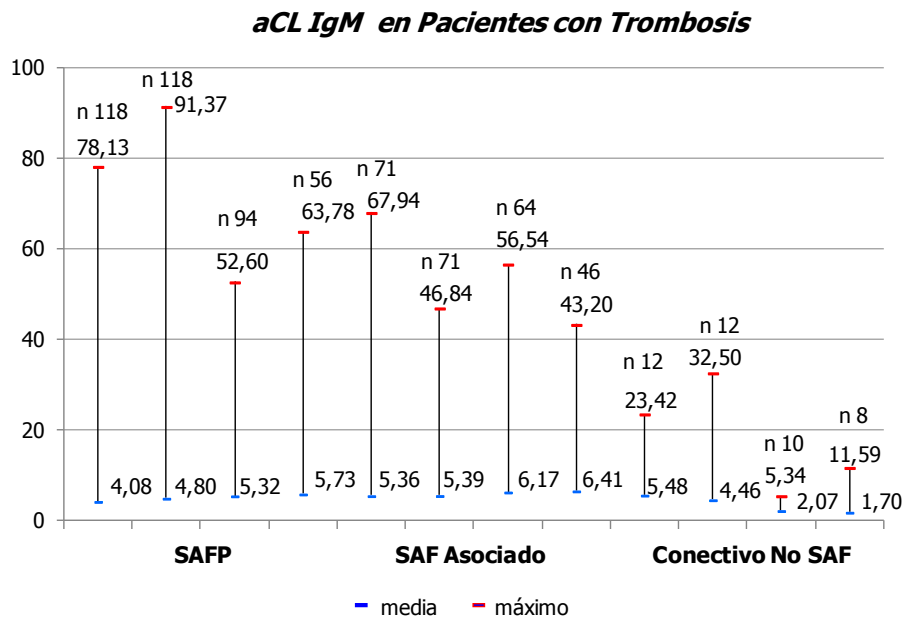
En la siguiente gráfica se observa la distribución de los valores de la media de aCL IgM positivos en 2 o más determinaciones y el tipo de trombosis según el grupo de pacientes con SAF.



7.5.2.2.2. Media aCL IgM en pacientes con Trombosis:

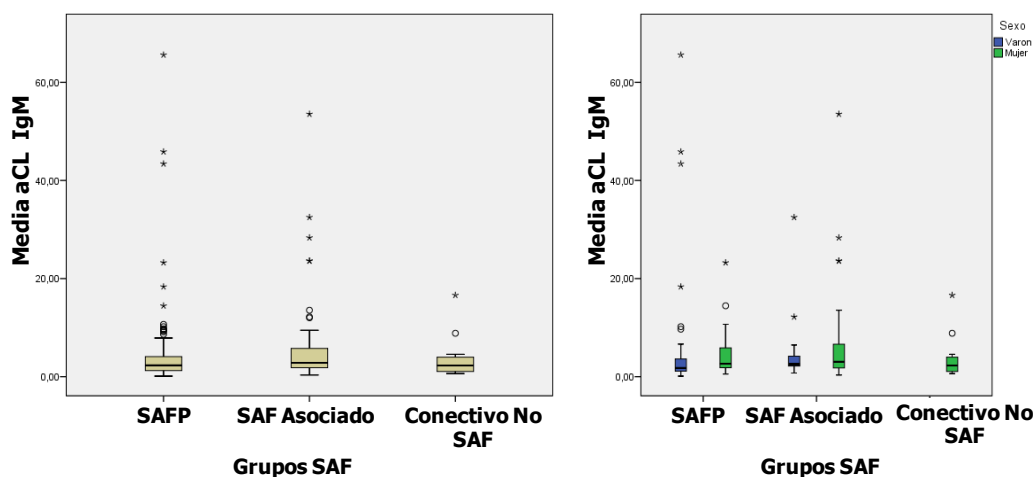
Dada la baja frecuencia observada en nuestra serie de pacientes (5 de 319; 1,56%) que cumplían criterios clínicos de SAF de perfil trombótico y criterio analítico respecto a aCL IgM, se han analizado las características y existencia de asociación entre los pacientes con trombosis y los valores de aCL IgM.

En la siguiente gráfica se detallan los valores máximo y la media observados para cada una de las determinaciones de aCL IgM revisadas (un mínimo de 2 y un máximo de 4) en los distintos grupos de pacientes estudiados con perfil clínico trombótico.



Con respecto a la media del aCL IgM en pacientes con al menos dos determinaciones realizadas y separadas por un mínimo de 12 semanas entre sí, y perfil clínico trombótico se observa la siguiente distribución:

aCL IgM y Trombosis



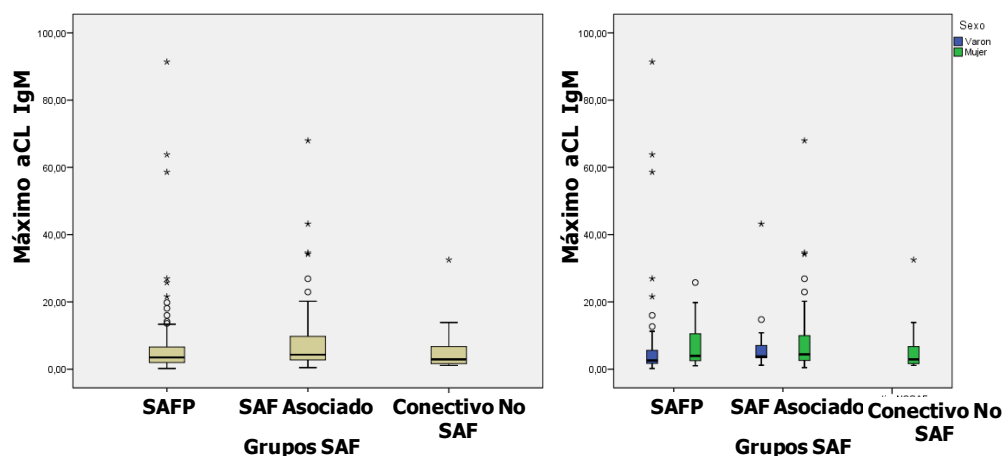
Trombosis	Grupo SAF									Significación
	SAFP (A)			SAF Asociado (B)			Conectivo No SAF (C)			
	n	Media	DT	n	Media	DT	n	Media	DT	
MEDIA aCL IgM	118	4,64	8,55	71	5,71	8,46	12	3,79	4,64	0,124 (Kruskal-Wallis)
MEDIA aCL IgM-Varón	67	4,88	10,77	15	5,43	7,98				0,059 (U Mann-Whitney)
MEDIA aCL IGM-Mujer	51	4,31	4,20	56	5,79	8,65	12	3,79	4,64	0,512 (Kruskal-Wallis)
Significación (Dif. Media aCL IgM según Sexo)	0,033 (U Mann-Whitney)			0,989 (U Mann-Whitney)						

No se han detectado diferencias estadísticamente significativas con respecto a la media de aCL IgM en los pacientes con trombosis entre los diferentes grupos de pacientes estudiados.

Se ha analizado la existencia de asociación entre el valor medio de aCL IgM en pacientes con trombosis y los distintos grupos de pacientes con respecto al **sexo**, detectándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,033$) dentro del grupo de SAFP entre varones y mujeres, observándose valores de media de aCL IgM más elevados en varones.

En la siguiente gráfica puede observarse la existencia de asociación entre el **valor máximo** alcanzado por los niveles de aCL IgM en los distintos grupos de pacientes, así como la existencia de dicha asociación respecto al **sexo**.

Valor Máximo aCL IgM y Trombosis



Trombosis	Grupo SAF									Significación
	SAFP (A)			SAF Asociado (B)			Conectivo No SAF (C)			
	n	Media	DT	n	Media	DT	n	Media	DT	
MAX aCL IgM	118	6,90	11,87	71	8,29	11,02	12	6,39	9,07	0,116 (Kruskal-Wallis)
MAX aCL IgM-Varón	67	7,28	15,03	15	7,79	10,42				0,066 (U Mann-Whitney)
MAX aCL IgM-Mujer	51	6,39	5,57	56	8,43	11,26	12	6,39	9,07	0,419 (Kruskal-Wallis)
Significación (Dif. MAX aCL IgM según Sexo)	0,027 (U Mann-Whitney)			0,789 (U Mann-Whitney)						

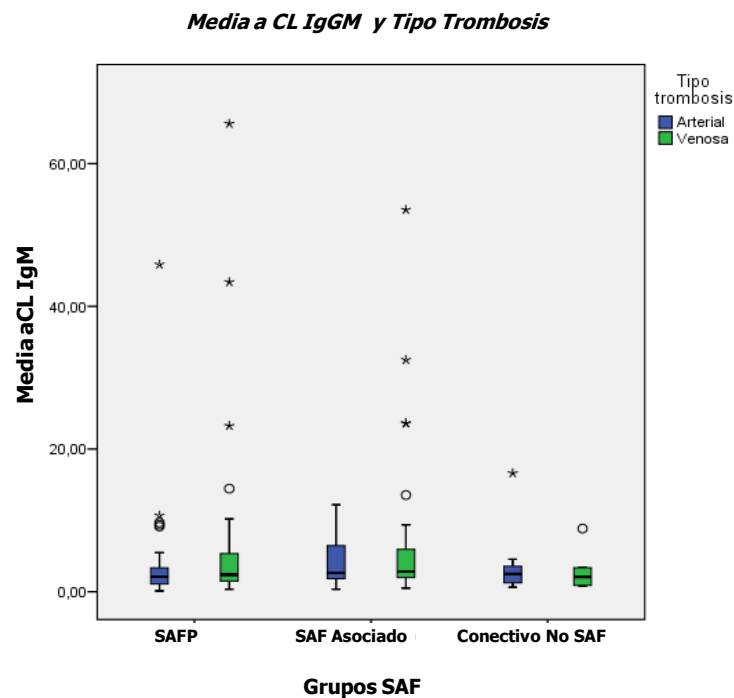
No se han observado diferencias estadísticamente significativas para el valor máximo de aCL IgM en los pacientes que han presentado trombosis entre los distintos grupos de pacientes estudiados.

Se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p=0,027$) para el valor máximo de ACL IgM en los pacientes que han presentado trombosis dentro del grupo de pacientes afectados de SAFP, observándose valores máximos de ACL IgM más elevados en los varones de este grupo.

7.5.2.2.3. Media aCL IgM y Tipo de Trombosis:

En este análisis se han excluido los 22 pacientes que presentaban trombosis de ambas localizaciones venosa y arterial, estudiando solo aquellos pacientes que presentaron trombosis venosa o arterial.

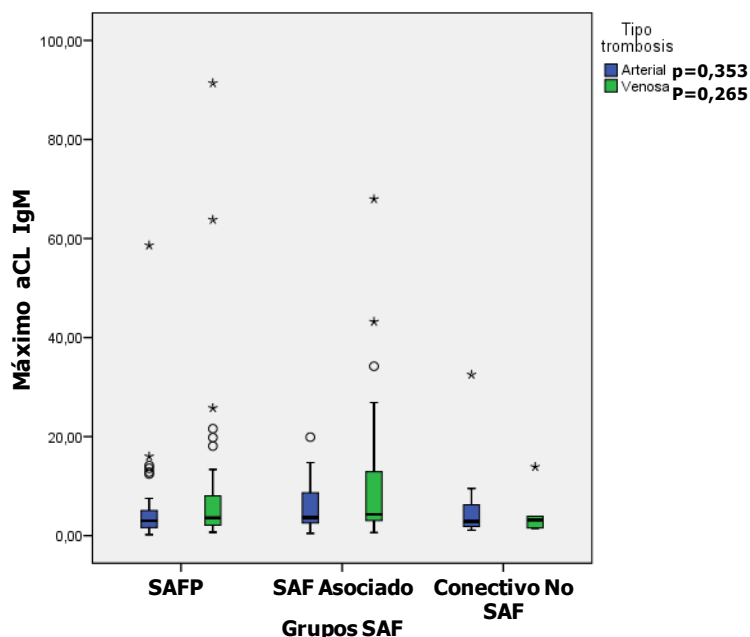
En la siguientes gráfica y tabla se observan los valores correspondientes a la media de los valores de aCL IgM según el grupo de pacientes con SAF y el tipo de trombosis.



No se han observado diferencias significativas entre los distintos grupos de pacientes estudiados con trombosis y el valor de media de aCL IgM con respecto al tipo de trombosis arterial o venosa ($p=0,243$ y $p=0,390$ respectivamente). Tampoco se han observado diferencias estadísticamente significativas dentro de cada uno de los grupos de pacientes con respecto al tipo de trombosis y el valor de media de aCL IgM.

También se ha analizado la asociación según el **tipo de trombosis** (arterial o venosa) con respecto al valor máximo de aCL IgM en los tres grupos de pacientes estudiados. Los resultados pueden observarse en la siguiente gráfica.

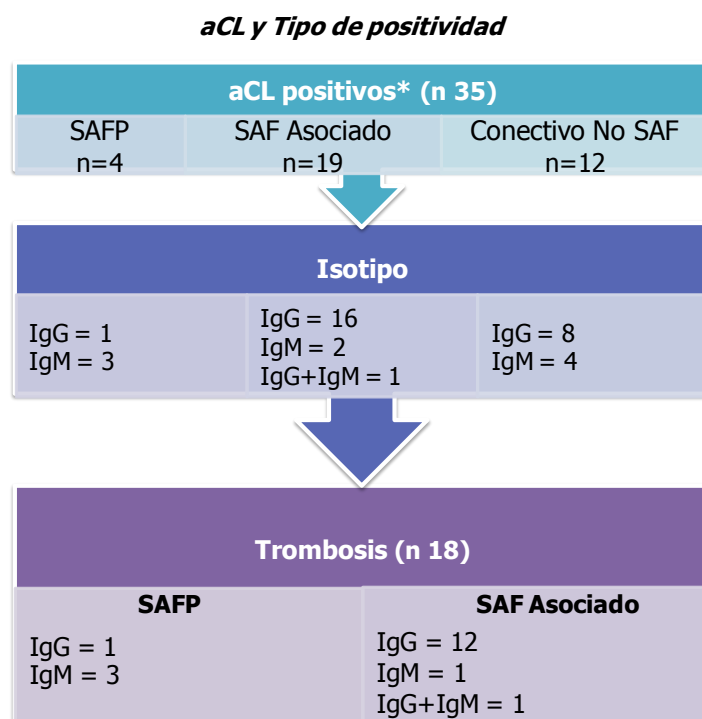
Valor Máximo aCL IgM y Tipo de Trombosis



No se han observado diferencias significativas entre los distintos grupos de pacientes estudiados con trombosis y el valor máximo de aCL IgM con respecto al tipo de trombosis (arterial o venosa).

7.5.2.3. Anticuerpos Anticardiolipina positivos e isotipo:

Se han analizado aquellos pacientes con positividad para aCL en 2 o más determinaciones analíticas y el tipo de aCL (IgG y/o IgM) detectada. La distribución por grupo de paciente y la presencia o no de trombosis se observa en el siguiente gráfico.



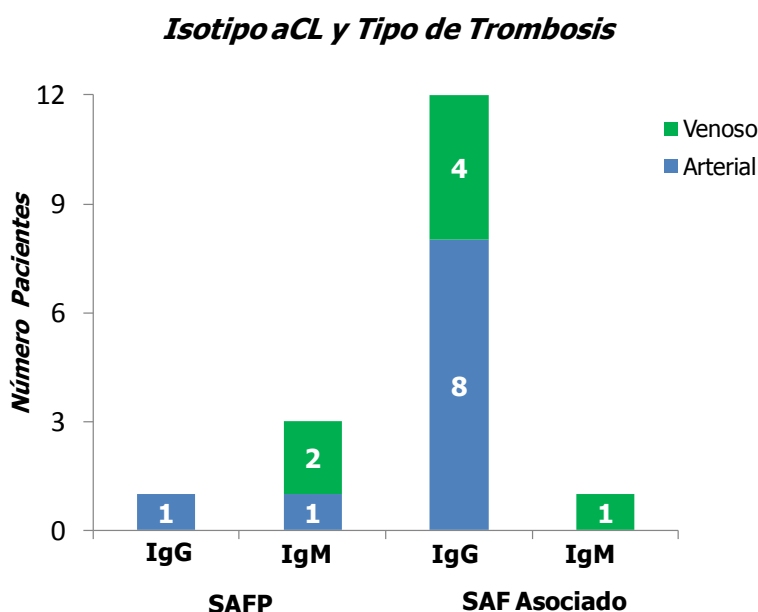
* Título de aCL IgG y/o IgM \geq 40 UI/L en 2 ó más determinaciones en un intervalo > 12 semanas

El 83,3% de los pacientes con trombosis presentaban positividad para aCL IgG y pertenecían en su mayoría al grupo de SAF Asociado. Se ha estudiado la existencia de asociación entre el isotipo de aCL presentado y el grupo de SAF al que pertenecían los pacientes. Ante la falta de casos en el grupo de isotipo IgG+IgM para el grupo de SAFP, que no permitía realizar el test estadístico, se excluye esta categoría en el análisis realizado. Los resultados pueden observarse en la siguiente tabla.

<i>Isotipo</i>	Grupo SAF						Significación Fisher
	SAFP (A)		SAF Asociado (B)		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
aCL IgG	1	25,0	12	92,3	13	76,4	0,028
aCL IgM	3	75,0	1	7,7	4	23,6	
Total	4	100	13	100	17	100	

Se detecta la presencia de diferencias estadísticamente significativas ($p=0,028$) entre los pacientes que han presentado trombosis y el isotipo de aCL presente, observándose que la presencia de aCL IgG es más frecuente en el grupo de SAF Asociado, mientras que la presencia de aCL IgM es más frecuente en el grupo de SAFP.

La distribución según el tipo de isotipo aCL y el tipo de trombosis puede observarse en el siguiente gráfico.



Se observa una mayor prevalencia de episodios trombóticos de tipo arterial, siendo el isotipo más frecuente el IgG. Sin embargo, no se ha observado un incremento del riesgo trombótico venoso o arterial asociado a la presencia de aCL en pacientes con SAF: odds ratio de trombosis 0,52 (IC 95%: 0,17-1,54) odds ratio trombosis venosa 0,98 (IC 95%: 0,41-2,35) y odds ratio trombosis arterial 0,67 (IC 95%: 0,28-1,6).

7.5.2.4. Anticuerpos Anticardiolipina positivos e intensidad de positividad en pacientes con trombosis:

En las siguientes tablas puede observarse el título de aCL e isotipo detectado en aquellos pacientes con trombosis y positividad para aCL en 2 o más determinaciones, según el grupo de paciente de SAF estudiado.

SAFP									
Paciente	Tipo aCL	IgG aCL 1	IgG aCL 2	IgG aCL 3	IgGaCL 4	IgM aCL 1	IgM aCL 2	IgM aCL 3	IgM aCL 4
1	IgG	42,08	66,44	82,90	42,14	0,00	3,94	3,59	2,21
2	IgM	4,04	0,47	2,02	2,36	35,46	21,74	52,60	63,78
3	IgM	3,68	1,52	1,74	2,48	30,76	47,41	46,66	58,61
4	IgM	5,08	2,90	0,53	-	78,13	91,37	27,28	-

. . . Título ≥80 UGPL/UMPL
 Título ≥80 UGPL/UMPL < percentil 99
 Título ≥80 UGPL/UMPL > percentil 99

SAF Asociado									
Paciente	Tipo aCL	IgG aCL 1	IgG aCL 2	IgG aCL 3	IgG aCL 4	IgM aCL 1	IgM aCL 2	IgM aCL 3	IgM aCL 4
1	IgG	150,20	43,91	-	-	0,63	1,59	-	-
2	IgG	47,63	41,36	32,06	42,81	2,81	2,85	1,46	3,17
3	IgG	123,83	130,00	128,00	130,00	7,76	5,45	6,78	6,91
4	IgG	83,31	52,90	83,68	67,15	24,20	17,48	25,85	26,88
5	IgG	94,35	125,72	168,61	82,25	3,79	5,43	8,69	1,94
6	IgG	145,30	125,09	69,25	26,43	3,44	2,55	1,84	2,04
7	IgG	132,84	0,16	36,63	59,32	0,10	0,10	1,19	5,06
8	IgG	108,56	138,90	137,39	85,86	3,40	2,82	2,39	1,37
9	IgG	252,00	134,66	118,00	-	2,99	4,90	-	-
10	IgG	131,02	116,57	106,32	76,90	0,64	1,65	1,68	3,32
11	IgG	116,70	100,30	42,91	52,35	1,36	1,72	1,67	1,38
12	IgG	120,00	123,89	107,32	-	2,10	13,18	13,04	-
13	IgM	12,40	13,52	12,30	12,13	67,94	46,84	56,54	42,80
14	IgG+IgM	130,60	120,00	120,00	132,52	41,10	18,56	27,13	43,19

. . . Título ≥80 UGPL/UMPL
 Título ≥80 UGPL/UMPL < percentil 99
 Título ≥80 UGPL/UMPL > percentil 99

En ambas tablas se observan en sombreado aquellos pacientes con trombosis que han presentado títulos ≥ 80 UGPL en dos o más determinaciones (**título alto**). Tomando el percentil 99 del grupo control de nuestra serie (conectivopatía no SAF), este valor se corresponde con 129,73 UGPL y 65,32 UMPL respectivamente. Un 3,38% de los pacientes del grupo de SAFP con trombosis y un 19,71% de pacientes del grupo de SAF Asociado con trombosis presentaron título de aCL IgG o IgM positivo (>40 GPL/MPL).

Se observa que 10 de los 18 pacientes (55,5%) con trombosis y aCL positivos presentaron títulos ≥ 80 GPL en dos o más determinaciones, y en un 22,2% de ellos se observan títulos de aCL superiores al percentil 99 del grupo de conectivopatía no SAF para aCL IgG e IgM en dos o más determinaciones analíticas. De estos 18 pacientes, 9 (50%) presentaron títulos superiores a > 40 GPL/MPL en las 4 determinaciones realizadas (***persistentemente positivos***), lo que supone un 0,84% y un 11,26% de los grupos de SAFP y SAF Asociado respectivamente. Solo 1 paciente del grupo de SAFP (IgM) y 1 del grupo de SAF Asociado (IgG) presentaron negativización del título de aCL.

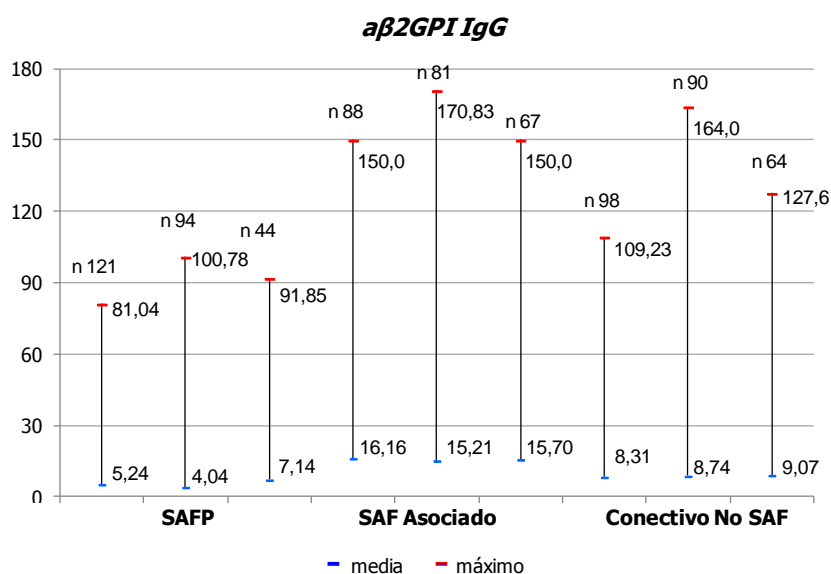
Un 28,5% (4 pacientes: nº 4, nº 8, nº 10 y nº 11) de los 14 pacientes con SAF Asociado de perfil trombótico y aCL positivos presentaron recurrencia trombótica, en todos los casos el isotipo era IgG y el título elevado (≥ 80 GPL) persistentemente positivo.

7.5.3. Anticuerpos antiβ2-glicoproteína I:

En los siguientes puntos se observan los datos relativos a la determinación mediante test de ELISA de aβ2GPI isotipos IgG e IgM.

7.5.3.1. Anticuerpos antiβ2-glicoproteína I IgG:

A continuación se detallan los valores máximo y la media observados para cada una de las determinaciones de aβ2GPI IgG revisadas (un mínimo de 2 y un máximo de 3) en los distintos grupos de pacientes estudiados.



En 28 pacientes (8,8%) de los 319 estudiados los valores de aβ2GPI IgG resultaron positivos en 2 o más de las determinaciones realizadas. La distribución en cada grupo de pacientes se observase en la siguiente tabla.

	<i>Frecuencia</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media</i>
SAFP	4	100,78	44,40
SAF Asociado	15	170,83	69,25
Conectivo No SAF	9	164,00	65,58
Total	28	170,83	64,52

Dado que el grupo más prevalente es el de SAF Asociado se ha analizado la existencia de diferencias entre pacientes de este grupo respecto de la presencia o no de trombosis. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,665$).

7.5.3.1.1. Media $\alpha\beta 2\text{GPI IgG}$ en pacientes positivos con Trombosis:

Los valores máximo y media para $\alpha\beta 2\text{GPI IgG}$ positivos (>20 UI/mL) en las determinaciones realizadas (mínimo de 2 y máximo de 3) en aquellos pacientes con criterios clínicos trombóticos de SAF, se observan en la siguiente tabla.

	<i>Frecuencia</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media</i>
SAFP	4	100,78	44,40
SAF Asociado	12	162,00	66,06
Total	16	162,00	60,64

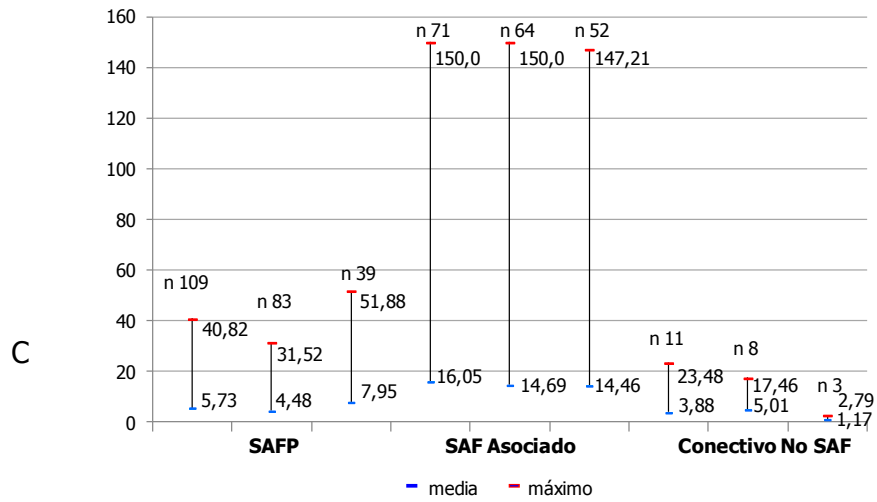
De los 201 pacientes que presentaron fenómenos trombóticos sólo 16 (7,96%) cumplían criterio analítico respecto a los niveles de $\alpha\beta 2\text{GPI IgG}$. De los 4 pacientes pertenecientes al grupo de SAFP 2 presentaron localización del fenómeno trombótico a nivel arterial (neuritis óptica e IAM), 1 paciente localización a nivel venoso en forma de TVP, y 1 paciente presentó ambas localizaciones (TVP/TEP y ACV). De los pacientes pertenecientes al grupo de SAF Asociado 8 presentaron fenómenos trombóticos de localización arterial (6 ACV, 1 isquemia arterial de extremidades inferiores y 1 síndrome coronario agudo), 3 episodios venosos (2 TVP y 1 TVP y TEP) y 2 pacientes presentaron localización arterial y venosa en forma de ACV y TVP en ambos casos.

7.5.3.1.2. Media $\alpha\beta 2\text{GPI IgG}$ en pacientes con Trombosis:

Dada la baja frecuencia observada en nuestra serie de pacientes (16 de 319; 5,02%) que cumplían criterios clínicos de SAF de perfil trombótico y criterio analítico respecto a $\alpha\beta 2\text{GPI IgG}$, se han analizado las características y existencia de asociación entre los pacientes con trombosis y los valores de $\alpha\beta 2\text{GPI IgG}$.

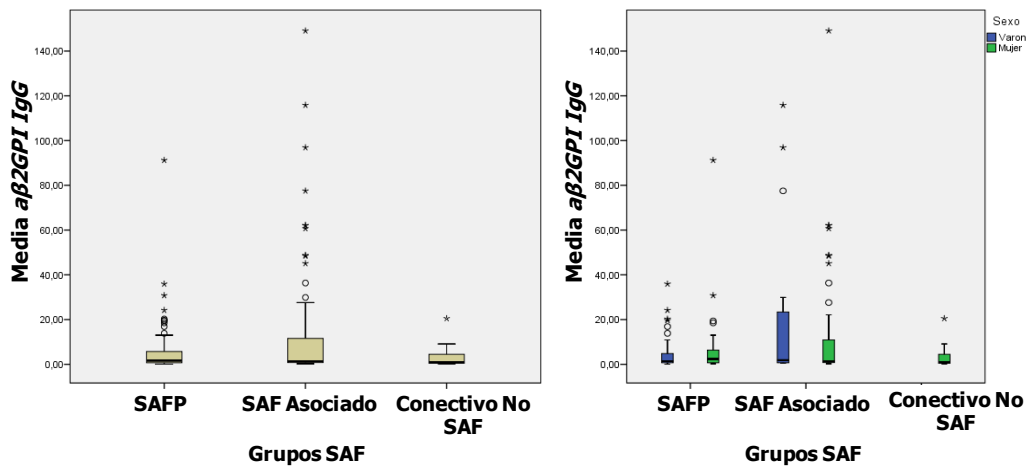
En la siguiente gráfica se detallan los valores máximo y la media observados para cada una de las determinaciones de $\alpha\beta 2\text{GPI IgG}$ revisadas (un mínimo de 2 y un máximo de 3) en los distintos grupos de pacientes estudiados con trombosis.

aβ2GPI IgG en Pacientes con Trombosis



Con respecto a la media del aβ2GPI IgG en pacientes con al menos dos determinaciones realizadas y separadas por un mínimo de 12 semanas entre sí, y perfil

aβ2GPI IgG y Trombosis



clínico trombótico se observa la siguiente distribución:

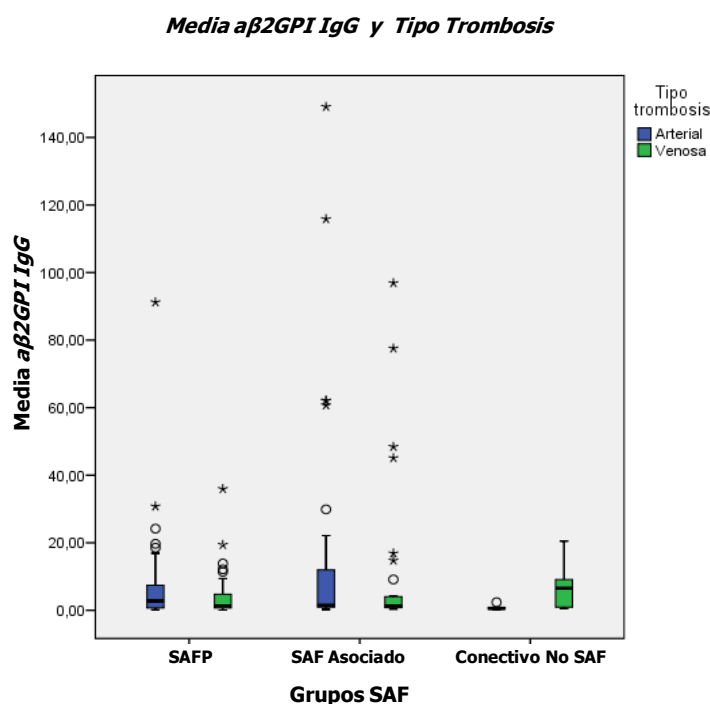
No se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre los valores de media de aβ2GPI IgG de los pacientes que han presentado trombosis entre los distintos grupos de pacientes estudiados ($p=0,267$). Tampoco se observa la existencia de diferencias con respecto a la media de aβ2GPI IgG de los pacientes con trombosis y el **sexo**.

Se ha analizado la existencia de asociación entre el **valor máximo** alcanzado por los niveles de aβ2GPI IgG en los distintos grupos de pacientes no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,227$). Se ha analizado también la existencia de dicha asociación respecto al **sexo** no detectándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,258$ y $p=0,307$ en varones y mujeres respectivamente).

7.5.3.1.3. Media aβ2GPI IgG y Tipo de Trombosis:

En este análisis se han excluido los 22 pacientes que presentaban trombosis de ambas localizaciones venosa y arterial, estudiando solo aquellos pacientes que presentaron trombosis venosa o arterial.

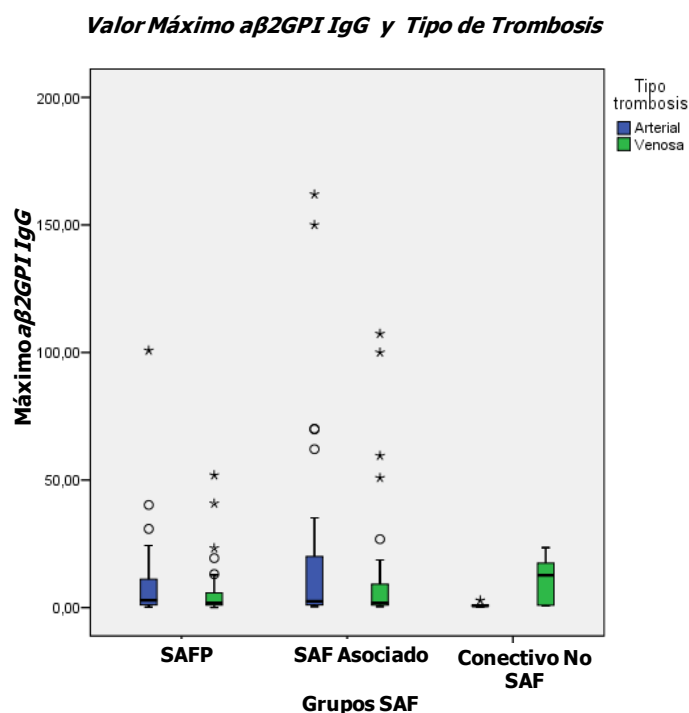
En la siguientes gráfica y tabla se observan los valores correspondientes a la media de los valores de aβ2GPI IgG según el grupo de pacientes con SAF y el tipo de trombosis.



No se han observado diferencias significativas entre los pacientes de los grupos de SAFP y SAF Asociado con trombosis y el valor de media de aβ2GPI IgG con respecto al tipo de trombosis arterial o venosa ($p=1,000$ y $p=0,437$ respectivamente). Tampoco se han detectado diferencias significativas dentro de cada grupo de SAFP y SAF

Asociado con respecto al tipo de trombosis y la media de $\alpha\beta 2\text{GPI IgG}$ ($p=0,158$ y $p=0,330$ respectivamente).

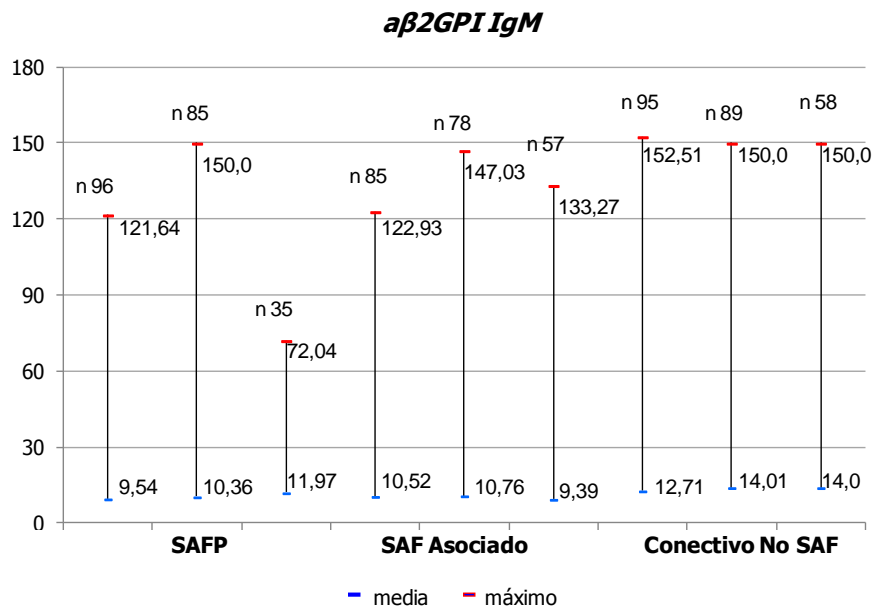
También se ha analizado la asociación según el **tipo de trombosis** (arterial o venosa) con respecto al valor máximo de $\alpha\beta 2\text{GPI IgG}$ en los tres grupos de pacientes estudiados. Los resultados pueden observarse en la siguiente gráfica.



No se han observado diferencias significativas entre los pacientes de los grupos de SAFP y SAF Asociado con trombosis y el valor máximo de $\alpha\beta 2\text{GPI IgG}$ con respecto al tipo de trombosis arterial o venosa ($p=1,000$ y $p=0,585$ respectivamente). Tampoco se han detectado diferencias significativas dentro de cada grupo de SAFP y SAF Asociado con respecto al tipo de trombosis y el valor máximo de $\alpha\beta 2\text{GPI IgG}$ ($p=0,206$ y $p=0,375$ respectivamente).

7.5.3.2. Anticuerpos anti $\beta 2$ -glicoproteína I IgM:

A continuación se detallan los valores máximo y la media observados para cada una de las determinaciones de $\alpha\beta 2\text{GPI IgM}$ revisadas (un mínimo de 2 y un máximo de 3) en los distintos grupos de pacientes estudiados.



En 26 pacientes (8,15%) de los 319 estudiados los valores de aβ2GPI IgM resultaron positivos en 2 o más de las determinaciones realizadas. La distribución en cada grupo de pacientes se observase en la siguiente tabla.

	<i>Frecuencia</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media</i>
SAFP	9	150,00	57,54
SAF Asociado	10	147,03	51,25
Conectivo No SAF	7	152,51	105,46
Total	26	152,51	68,02

Se ha analizado la existencia de diferencias entre pacientes de los distintos grupos de pacientes respecto de la presencia o no de trombosis, sin detectarse la existencia de diferencias estadísticamente significativas ($p=0,732$).

7.5.3.2.1. Media aβ2GPI IgM en pacientes positivos con Trombosis:

Los valores máximo y media para aβ2GPI IgM positivos (>20 UI/mL) en las determinaciones realizadas (mínimo de 2 y máximo de 3) en aquellos pacientes con criterios clínicos trombóticos de SAF, se observan en la siguiente tabla.

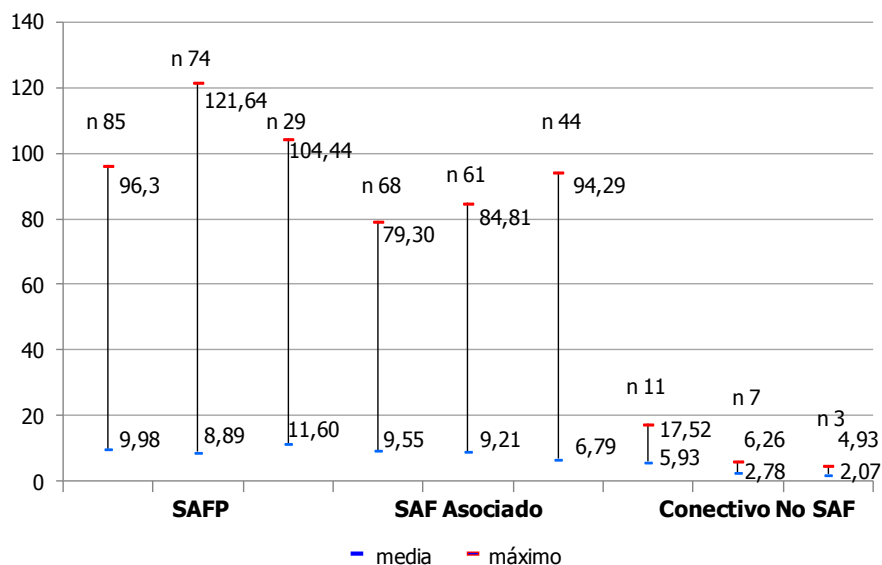
	<i>Frecuencia</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media</i>
SAFP	7	121,64	61,32
SAF Asociado	7	94,29	47,24
Total	14	121,64	54,28

De los 201 pacientes que presentaron fenómenos trombóticos sólo 14 (6,96%) cumplían criterio analítico respecto a los niveles de a β 2GPI IgM. De los 7 pacientes pertenecientes al grupo de SAFP 4 presentaron localización del fenómeno trombótico a nivel arterial (2 ACV, 1 isquemia intestinal y 1 IAM) y 3 pacientes localización a nivel venoso en forma de TVP (2 localizados a nivel de yugular interna). De los pacientes pertenecientes al grupo de SAF Asociado, 5 presentaron fenómenos trombóticos de localización arterial (3 síndromes coronarios agudos y 2 ACV) y 2 episodios venosos en forma de TVP y TEP en ambos casos.

7.5.3.2.2. Media a β 2GPI IgM en pacientes con Trombosis:

Dada la baja frecuencia observada en nuestra serie de pacientes (14 de 319; 4,4%) que cumplían criterios clínicos de SAF de perfil trombótico y criterio analítico respecto a a β 2GPI IgM, se han analizado las características y existencia de asociación entre los pacientes con trombosis y los valores de a β 2GPI IgM.

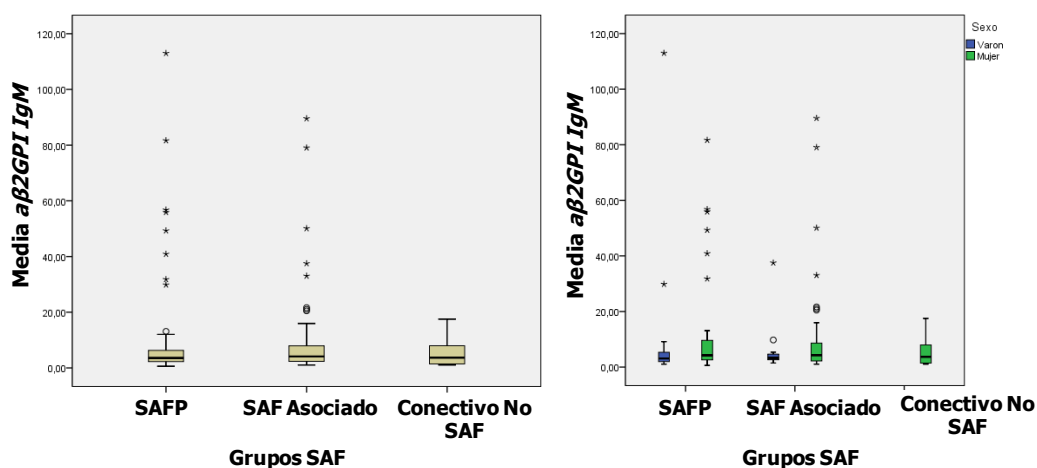
aβ2GPI IgM en Pacientes con Trombosis



En la gráfica anterior se detallan los valores máximo y la media observados para cada una de las determinaciones de aβ2GPI IgM revisadas (un mínimo de 2 y un máximo de 3) en los distintos grupos de pacientes estudiados con trombosis.

Con respecto a la media del aβ2GPI IgM en pacientes con al menos dos determinaciones realizadas y separadas por un mínimo de 12 semanas entre sí, y perfil clínico trombotico se observa la siguiente distribución:

aβ2GPI IgM y Trombosis



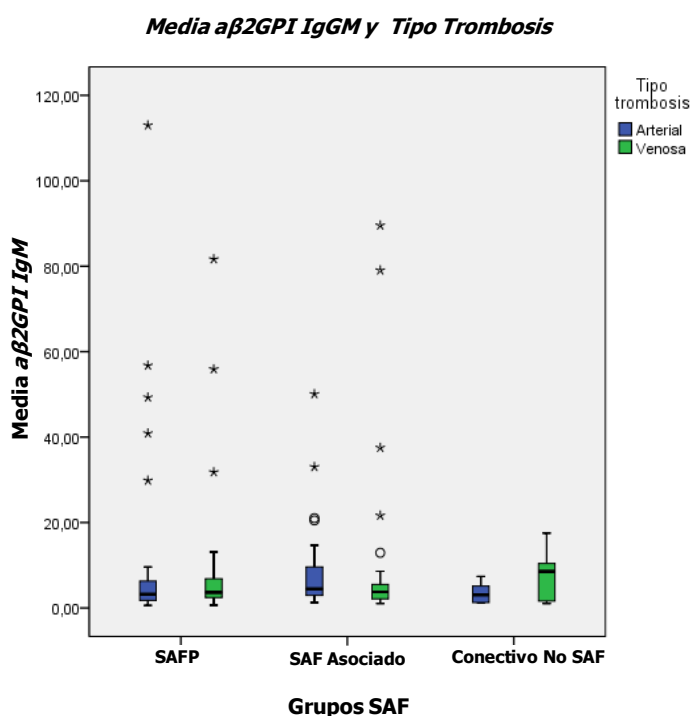
No se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre los valores de media de aβ2GPI IgM de los pacientes que han presentado trombosis entre los distintos grupos de pacientes estudiados (p=0,583). Tampoco se observa la existencia de diferencias con respecto a la media de aβ2GPI IgM de los pacientes con trombosis y el **sexo**.

Se ha analizado la existencia de asociación entre el **valor máximo** alcanzado por los niveles de aβ2GPI IgM en los distintos grupos de pacientes no encontrándose diferencias estadísticamente significativas (p=0,461). Se ha analizado también la existencia de dicha asociación respecto al **sexo** no detectándose diferencias estadísticamente significativas (p=0,312 y p=0,730 en varones y mujeres respectivamente).

7.5.3.2.3. Media aβ2GPI IgM y Tipo de Trombosis:

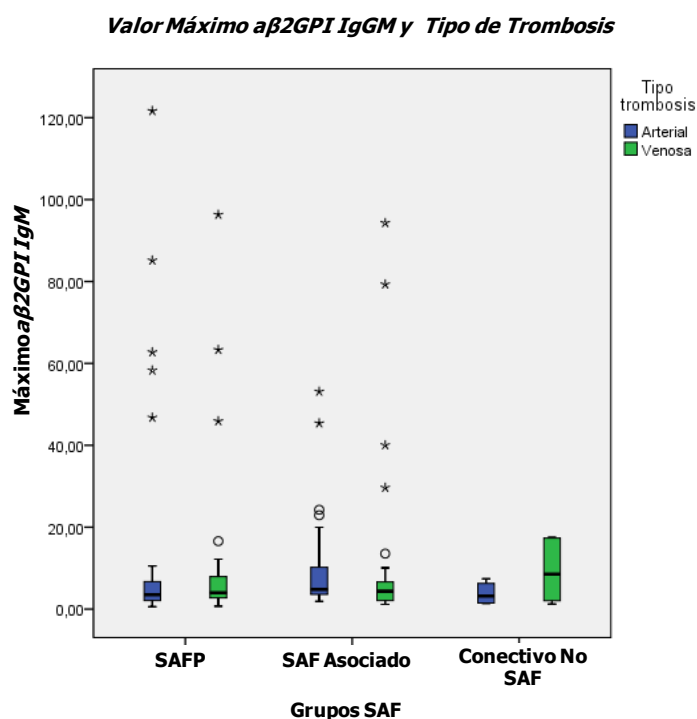
En este análisis se han excluido los 22 pacientes que presentaban trombosis de ambas localizaciones venosa y arterial, estudiando solo aquellos pacientes que presentaron trombosis venosa o arterial.

En la siguientes gráfica y tabla se observan los valores correspondientes a la media de los valores de aβ2GPI IgM según el grupo de pacientes con SAF y el tipo de trombosis.



No se han observado diferencias significativas entre los pacientes de los grupos de SAFP y SAF Asociado con trombosis y el valor de media de $\alpha\beta 2$ GPI IgM con respecto al tipo de trombosis arterial o venosa ($p=0,189$ y $p=0,945$ respectivamente). Tampoco se han detectado diferencias significativas dentro de cada grupo de SAFP y SAF Asociado con respecto al tipo de trombosis y la media de $\alpha\beta 2$ GPI IgG ($p=0,408$ y $p= 0,312$ respectivamente).

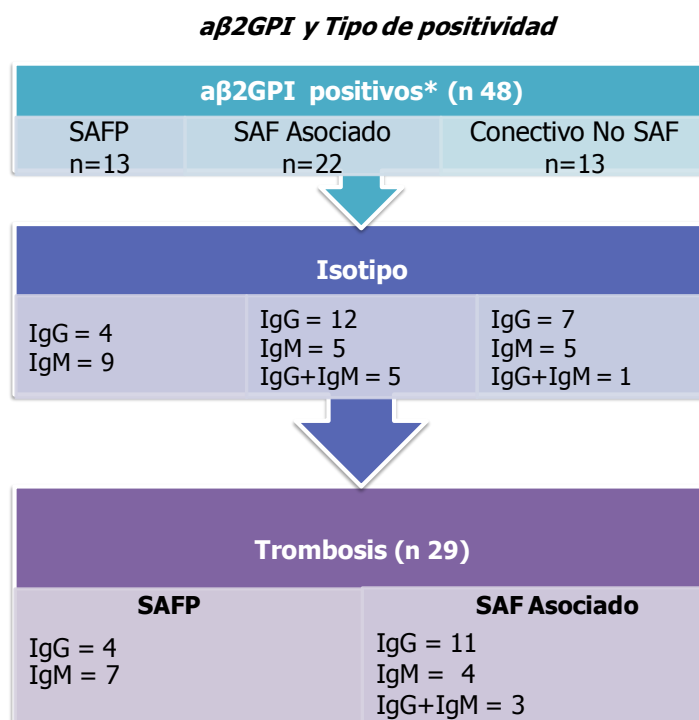
También se ha analizado la asociación según el **tipo de trombosis** (arterial o venosa) con respecto al valor máximo de $\alpha\beta 2$ GPI IgM en los tres grupos de pacientes estudiados. Los resultados pueden observarse en la siguiente gráfica.



No se han observado diferencias significativas entre los pacientes de los grupos de SAFP y SAF Asociado con trombosis y el valor máximo de $\alpha\beta 2$ GPI IgM con respecto al tipo de trombosis arterial o venosa ($p=0,131$ y $p=0,909$ respectivamente). Tampoco se han detectado diferencias significativas dentro de cada grupo de SAFP y SAF Asociado con respecto al tipo de trombosis y el valor máximo de $\alpha\beta 2$ GPI IgG ($p=0,329$ y $p=0,236$ respectivamente).

7.5.3.3. Anticuerpos anti β 2-glicoproteína I positivos e isotipo:

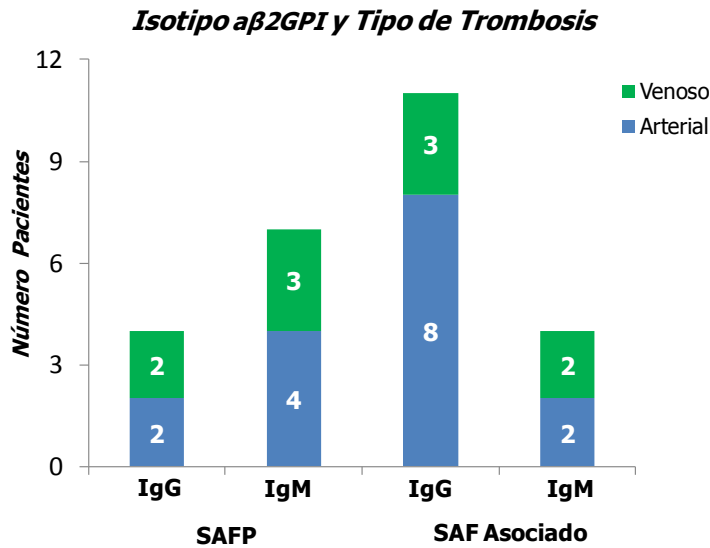
Se han analizado aquellos pacientes con positividad para a β 2GPI en 2 o más determinaciones analíticas y el tipo de a β 2GPI (IgG y/o IgM) detectada. La distribución por grupo de paciente y la presencia o no de trombosis se observa en el siguiente gráfico.



* Título de a β 2GPI IgG y/o IgM \geq 20 UI/L en 2 ó más determinaciones en un intervalo > 12 semanas

El 51,72% de los pacientes con trombosis presentaban positividad para a β 2GPI IgG y pertenecían en su mayoría al grupo de SAF Asociado. Se ha estudiado la existencia de asociación entre el isotipo de a β 2GPI presentado y el grupo de SAF al que pertenecían los pacientes. Ante la falta de casos en el grupo de isotipo IgG+IgM para el grupo de SAFP, que no permitía realizar el test estadístico, se excluye esta categoría en el análisis realizado. No se detecta la presencia de diferencias estadísticamente significativas ($p=0,344$) entre los pacientes que han presentado trombosis y el isotipo de a β 2GPI presente.

La distribución según el tipo de isotipo a β 2GPI y el tipo de trombosis puede observarse en el siguiente gráfico.



Se observa una mayor prevalencia de episodios trombóticos de tipo arterial, siendo el isotipo más frecuente el IgG. Los 3 pacientes que presentaban positividad simultáneamente para a β 2GPI IgG e IgM presentaron trombosis venosa en 2 casos y trombosis arterial en 1 paciente. La prevalencia de títulos positivo de a β 2GPI en pacientes con SAF y trombosis venosa fue de 10,43% y de trombosis arterial del 17,70%. No se ha observado un incremento del riesgo trombótico venoso o arterial asociado a la presencia de a β 2GPI en pacientes con SAF: odds ratio de trombosis 0,72 (IC 95%: 0,17-1,92) odds ratio trombosis venosa 0,41 (IC 95%: 0,19-1,27) y odds ratio trombosis arterial 1,89 (IC 95%: 0,91-3,9).

7.5.3.4. Anticuerpos anti β 2-glicoproteína I positivos e intensidad de positividad en pacientes con trombosis:

En las siguientes tablas puede observarse el título de a β 2GPI e isotipo detectado en aquellos pacientes con trombosis y positividad para a β 2GPI en 2 o más determinaciones, según el grupo de paciente de SAF estudiado.

SAFP							
Paciente	Tipo aβ2GPI	aβ2GPI IgG 1	aβ2GPI IgG 2	aβ2GPI IgG 3	aβ2GPI IgM 1	aβ2GPI IgM 2	aβ2GPI IgM 3
1	IgG	81,04	100,78	91,85	5,78	5,21	5,41
2	IgG	20,62	31,52	40,22	2,17	2,65	3,32
3	IgG	34,39	21,54	51,88	11,64	6,70	4,30
4	IgG	12,79	21,89	24,32	1,26	1,97	1,84
5	IgM	1,68	3,38	2,08	21,96	27,50	45,90
6	IgM	0,49	0,99	0,26	96,30	76,59	72,04
7	IgM	6,87	7,51	8,81	52,31	62,74	55,22
8	IgM	0,54	10,42	2,58	121,64	104,33	-
9	IgM	11,82	5,41	4,02	35,00	46,76	-
10	IgM	0,26	0,48	-	63,30	48,50	-
11	IgM	15,28	10,20	13,60	85,14	32,76	29,98

. . . Título ≥80 UGPL/UMPL
 Título ≥80 UGPL/UMPL < percentil 99
 Título ≥80 UGPL/UMPL > percentil 99

SAF Asociado							
Paciente	Tipo aβ2GPI	aβ2GPI IgG 1	aβ2GPI IgG 2	aβ2GPI IgG 3	aβ2GPI IgM 1	aβ2GPI IgM 2	aβ2GPI IgM 3
1	IgG	26,42	19,30	20,68	16,30	6,59	6,22
2	IgG	150,00	150,00	147,21	5,86	5,60	6,22
3	IgG	100,00	55,06	-	-	-	-
4	IgG	29,63	27,15	32,88	10,94	9,34	8,98
5	IgG	34,82	49,59	50,82	3,75	4,42	3,15
6	IgG	59,51	42,17	43,59	5,78	5,36	5,36
7	IgG	70,08	67,75	48,19	4,40	3,95	4,79
8	IgG	121,00	162,00	64,50	2,30	4,46	-
9	IgG	31,84	36,70	40,49	1,37	1,56	1,60
10	IgG	61,42	50,94	33,95	2,68	1,80	2,15
11	IgG	54,23	58,05	69,86	4,13	4,78	4,84
12	IgM	0,38	1,76	-	53,11	47,03	-
13	IgM	1,55	1,93	2,76	22,92	17,90	20,66
14	IgM	0,89	1,81	-	79,30	78,77	-
15	IgM	0,74	1,30	1,04	20,63	18,20	24,26
16	IgG+IgM	0,05	27,42	26,80	84,81	94,29	-
17	IgG+IgM	20,00	4,81	27,30	31,07	22,60	45,37
18	IgG+IgM	107,33	93,60	89,72	37,94	40,04	34,54

. . . Título ≥80 UGPL/UMPL
 Título ≥80 UGPL/UMPL < percentil 99
 Título ≥80 UGPL/UMPL > percentil 99

En ambas tablas se observan en sombreado aquellos pacientes con trombosis que han presentado títulos ≥80 GPL/MPL. Tomando el percentil 99 del grupo control de nuestra serie (conectivopatía no SAF), este valor se corresponde con 150,84 UGPL y 113,41 UMPL respectivamente. Un 9,3% de los pacientes del grupo de SAFP con trombosis y un 25,3% de pacientes del grupo de SAF Asociado con trombosis presentaron título de aβ2GPI IgG o IgM positivo (> 20 GPL/MPL).

Se observa que 5 de los 29 pacientes (17,2%) con trombosis y aβ2GPI positivos presentan títulos ≥ 80 GPL/MPL en dos o más determinaciones, y en solo 2 pacientes se observan títulos de aβ2GPI superiores al percentil 99 del grupo de conectivopatía no SAF para aβ2GPI IgG e IgM en una única determinación analítica. De estos 29 pacientes, 18 (62,06%) presentaron títulos superiores a > 20 GPL/MPL en las 3 determinaciones realizadas (***persistentemente positivos***), lo que supone un 5,93% y un 15,5% de los grupos de SAFP y SAF Asociado respectivamente. No se ha observado negativización de título de aβ2GPI en ninguno de los pacientes positivos con trombosis estudiados.

Un 27,58% (8 pacientes: 2 del grupo de SAFP y 6 del grupo de SAF Asociado) de los 29 pacientes con SAF de perfil trombótico y aβ2GPI positivos presentaron recurrencia trombótica, en 5 pacientes el isotipo era IgG y un título elevado (≥ 80 GPL/MPL) en 3 pacientes.

7.5.4. Criterios analíticos y positividad global en pacientes con trombosis:

Se ha analizado la distribución y posible asociación entre los tres test de laboratorio y los pacientes pertenecientes al grupo de SAFP y SAF Asociado. En la siguiente tabla se observa la distribución en función de la positividad para cada uno de los tres test así como la edad media de presentación del primer evento trombótico.

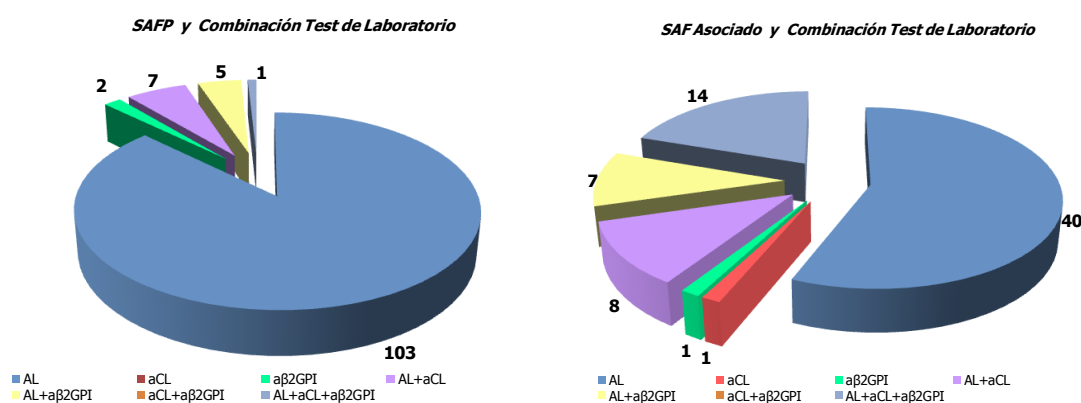
Positividad Global	Total	Trombosis	Media Edad
1 test	209	147	53,08
2 test	42	27	56,22
3 test	25	15	52,91
Total	276	189	53,58

De los 276 pacientes de nuestra serie con AAF positivos un 24,25% presentan positividad para ≥ 2 test. Un 22,2% de los pacientes con SAF de perfil trombótico presentan ≥ 2 test de laboratorio positivos.

Un 7,93% de estos pacientes presentan perfil de alto riesgo (triple positividad). De los 25 pacientes de la serie con triple positividad, 17 pacientes pertenecían al grupo de SAF Asociado, 7 al grupo de conectivopatía no SAF y 1 paciente al grupo de SAFP.

7.5.4.1. Tipo y combinación de test de laboratorio positivos:

En las siguientes tablas se observa la distribución de los distintos test de laboratorio, así como las posibles combinaciones entre ellos, en los dos grupos de pacientes con SAF trombótico estudiados.



Se ha analizado la existencia de diferencias entre ambos grupos de pacientes con SAF y el tipo y combinación de tests de laboratorio positivos. Se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0001$) entre los pacientes del grupo de SAFP y SAF Asociado, observándose una mayor prevalencia de pacientes con AL positivo aislado en el grupo de SAFP. Así mismo, analizando la existencia de diferencias entre ambos grupos por **sexo**, se observa mayor prevalencia de pacientes varones con AL positivo aislado en el grupo de SAFP ($p = 0,001$). No se han observado diferencias entre varones y mujeres dentro de cada grupo de pacientes.

Con respecto al **tipo de trombosis** (arterial o venosa), se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,020$) observándose mayor prevalencia de pacientes con AL positivo aislado en el grupo de SAFP, tanto en los pacientes con trombosis venosa como arterial.

El valor medio de aCL IgG en los pacientes con triple, doble y positividad aislada observado ha sido $78,95 \pm 48,8$ GPL, $26,13 \pm 31,98$ GPL y $19,25 \pm 20$ GPL respectivamente. El valor medio de aCL IgM observado en estos pacientes fue:

17,48±21,45 MPL, 18,55±19,70 MPL y 9,75±14,32 MPL. En cuanto al valor medio de aβ2GPI en los pacientes con triple, doble y positividad aislada observado ha sido 57,71±53,60 GPL, 26,13±31,98 GPL y 19,25±20 GPL respectivamente. El valor medio de aβ2GPI IgM observado en estos pacientes fue: 38,02±53,41 MPL, 26,98±21,57 MPL y 25,75±24,34 MPL.

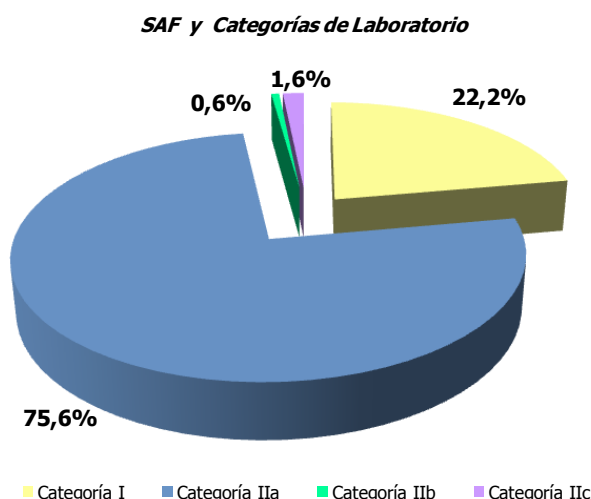
7.5.4.2. Categorías de laboratorio:

En la siguiente tabla puede observarse la prevalencia y distribución de los pacientes con SAF trombótico (SAFP y SAF Asociado) con respecto a su clasificación en las distintas categorías de laboratorio.

Categoría tests	Tipo Test Positivos	SAFP		SAF Asociado		Total	
		n	%	n	%	n	%
Tipo I	AL+aCL+ aβ2GPI	1	7,7	14	48,3	15	35,7
	AL+aCL	7	53,8	8	27,6	15	35,7
	AL+ aβ2GPI	5	38,5	7	24,1	12	28,6
	Total	13	100	29	100	42	100
Tipo IIa	AL	103	100	40	100	143	100
	Total	103	100	40	100	143	100
Tipo IIb	aCL	-	-	1	100	1	100
	Total	-	-	1	100	1	100
Tipo IIc	aβ2GPI	2	100	1	100	3	10
	Total	2	100	1	100	3	100

No se han observado pacientes dentro del grupo de SAFp y/p SAF Asociado con presencia de aCL y aβ2GPI positivos simultáneamente.

En la siguiente gráfica puede observarse la distribución según la categoría de laboratorio de todos los pacientes con diagnóstico de SAF trombótico (SAFP y SAF Asociado) estudiados.



No se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de SAF y SAF Asociado y la categoría de laboratorio a la que pertenecen, tampoco con respecto al **sexo, tipo de trombosis** (arterial o venosa) y **tasa de recurrencia**.

Se observa que 2/3 de los pacientes con SAF presentan positividad aislada para AL, en estos pacientes la media de edad de aparición del evento trombotico fue de 52,5 años (extremos: 16-83). En el grupo de SAF Asociado la edad media del primer evento trombotico fue de 46 años (extremos: 16-81). En el grupo de SAF esta media fue de 50 años (extremos: 17-83) similar a la media de edad del primer evento trombotico en el global de pacientes estudiados con trombosis.

De los 72 pacientes con SAF que presentaron recurrencia trombotica 13 pacientes (18,05%) presentaron ≥ 2 test positivos, la distribución según el grupo de SAF y combinación de test se observa en la siguiente gráfica. Los 59 pacientes restantes presentaron positividad para AL.

<i>Categoría test</i>	Grupo SAF					
	SAFP (A)		SAF asociado (B)		Total	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
AL+aCL+ β2GPI	-	-	5	50,0	5	38,4
AL+aCL	1	33,3	2	20,0	3	23,2
AL+ aβ2GPI	2	66,7	3	30,0	5	38,4
Total	3	100	10	100	13	100

De los 5 pacientes con triple positividad 2 presentaron recurrencia trombotica en distinta localización al evento inicial. Solo 2 de los 13 pacientes se encontraban anticoagulados en el momento de la recurrencia trombotica.

7.5.4.2.1. Grupo de alto riesgo (triple positividad):

Se han analizado las características, en cuanto a prevalencia e intensidad de positividad para los test de laboratorio, de los pacientes estudiados con trombosis y positividad en los tres test. En la siguiente tabla se observa la prevalencia global de pacientes del grupo de alto riesgo.

Grupo Alto Riesgo	Grupo SAF						Significación
	SAFP (A)		SAF asociado (B)		Total		
	n	%	n	%	n	%	
No	117	99,2	57	80,3	174	92,1	0,000 (Chi-cuadrado)
Sí	1	0,8	14	19,7	15	7,9	

Un 7,9% de los pacientes con trombosis presentan triple positividad en los test de laboratorio (AL, aCL y aβ2GPI). Se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0001$) entre los dos grupos de pacientes con SAF, observándose una mayor prevalencia de pacientes con triple positividad dentro del grupo de SAF Asociado con respecto a SAFP.

En la siguiente tabla se observa la intensidad de positividad para cada uno de los tres test de laboratorio.

Grupos SAF	Nº	Tipo AL positivo	Intensidad Positividad AL	Tipo aCL	Tipo aβ2GPI	Sexo	Tipo Trombosis	Edad Trombosis
SAFP	1	TVVRd + SCT	Moderado-Fuerte	IgG	IgG	Mujer	Arterial	44
SAF Asociado	2	TVVRd	Débil-Moderado	IgG	IgG	Mujer	Arterial	78
SAF Asociado	3	TVVRd	Débil-Moderado	IgG	IgG	Mujer	Arterial	63
SAF Asociado	4	TVVRd + SCT	Fuerte	IgG	IgG	Mujer	Arterial	52
SAF Asociado	5	TVVRd + SCT	Moderado-Fuerte	IgG	IgM	Mujer	Venosa	65
SAF Asociado	6	TVVRd + SCT	Fuerte	IgG	IgG	Varón	Venosa	59
SAF Asociado	7	TVVRd + SCT	Fuerte	IgG	IgG	Mujer	Venosa	39
SAF Asociado	8	TVVRd	Débil-Moderado	IgM	IgM	Mujer	Venosa	28
SAF Asociado	9	TVVRd + SCT	Fuerte	IgG	IgG	Mujer	Venosa	25
SAF Asociado	10	TVVRd + SCT	Fuerte	IgG	IgG+IgGM	Varón	Venosa	25
SAF Asociado	11	TVVRd + SCT	Moderado-Fuerte	IgG	IgG	Mujer	Arterial	41
SAF Asociado	12	TVVRd	Débil-Moderado	IgG	IgG	Varón	Arterial	43
SAF Asociado	13	TVVRd + SCT	Moderado	IgG	IgG	Mujer	Arterial/Venosa	51
SAF Asociado	14	TVVRd + SCT	Fuerte	IgG	IgG	Mujer	Venosa	33
SAF Asociado	15	TVVRd + SCT	Moderado-Fuerte	IgG	IgG	Mujer	Arterial	41

Titulo ≥80 UGPL/UMPL Titulo ≥80 UGPL/UMPL < percentil 99 Titulo ≥80 UGPL/UMPL > percentil 99

En cuanto a la intensidad de positividad para **AL**, 10 pacientes (66,67%) presentaban una intensidad moderada-fuerte o fuerte, de los pacientes con positividad fuerte 5 presentaron eventos trombóticos venosos (TVP en EEII en 4 casos, y en 2 asociados a TEP, y 1 trombosis de vena cava inferior) y 1 arterial. Por lo que respecta a los **aCL** y **aβ2GPI**, 10 de los 15 pacientes presentaron títulos superiores a 80 UGPL/UMPL (3 casos para ambos tipos de anticuerpos). En cuanto al isotipo predomina el IgG, observándose que de los 3 pacientes que presentaban positividad para aβ2GPI

IgM, todos mostraron títulos marcadamente elevados. En 1 de los 15 pacientes existía discrepancia en cuanto al isotipo positivo entre aCL y aβ2GPI (aCL IgG y aβ2GPI IgM).

Un 33,33% (5 pacientes) presentaron recurrencia trombótica (pacientes 5, 6, 11, 13 y 14), los dos primeros presentaron nuevo episodio trombótico de tipo venoso en forma de TVP de EEII, y los pacientes 11, 13 y 14 presentaron recurrencia trombótica de tipo arterial en forma de ACV. La mediana de aparición de recurrencia fue de 38,5 meses (extremos: 12-48).

La media de edad de aparición del primer evento trombótico en los 15 pacientes triple positivos fue de 43,5 años (extremos: 25-78) frente a los 49,14 años en el global de pacientes con SAF. Analizando la edad de aparición del primer evento, según el tipo de trombosis y el sexo de los pacientes, se observa una media de edad similar en todos los grupos, a excepción de las 5 mujeres que presentan un primer evento trombótico venoso con una media de edad de 33 años (extremos: 25-65) frente a los 48,36 años en el global de mujeres con SAF con el mismo tipo de evento.

No se han detectado diferencias estadísticamente significativas en los pacientes del grupo de alto riesgo en lo que respecta al **sexo** y al **tipo de trombosis**.

7.5.4.3. Test de laboratorio positivos y SAF trombótico-obstétrico:

En la siguiente tabla se observa la positividad en los distintos test de laboratorio y el tipo de clínica trombótica y obstétrica en aquellas pacientes con SAF que presentan ambas manifestaciones clínicas.

Grupos SAF	Patología Obstétrica	Tipo AL positivo	Intensidad Positividad AL	Tipo aCL	Tipo aβ2GPI	Tipo Trombosis	Edad Trombosis
SAFP	Pérdidas fetales precoces	TVVRd + SCT	Débil-Moderado	-	IgM	Venosa	14
SAFP	Pre-eclampsia/eclampsia	TVVRd	Débil	-	IgM	Venosa	48
SAF Asociado	Muerte Fetal tardía	TVVRd + SCT	Débil	-	-	Arterial	67
SAF Asociado	Prematuridad	TVVRd	Débil-Moderado	-	-	Venosa	25
SAF Asociado	Prematuridad	TVVRd + SCT	Moderado-Fuerte	-	-	Venosa	48
SAF Asociado	Prematuridad	TVVRd + SCT	Débil-Moderado	-	-	Venosa	58
SAF Asociado	Muerte Fetal tardía	TVVRd	Moderado	-	-	Venosa	63
SAF Asociado	Prematuridad	TVVRd + SCT	Débil-Moderado	-	-	Venosa	34
SAF Asociado	Muerte Fetal tardía	TVVRd + SCT	Débil	-	-	Arterial	44
SAF Asociado	Pre-eclampsia/eclampsia	TVVRd + SCT	Débil-Moderado	-	-	Venosa	60
SAF Asociado	Pre-eclampsia/eclampsia	TVVRd	Débil	-	-	Venosa	78
SAF Asociado	Pre-eclampsia/eclampsia	SCT	Moderado	-	-	Arterial	45
SAF Asociado	Prematuridad	TVVRd + SCT	Débil-Moderado	-	-	Venosa	41

••• Título ≥80 UGPL/UMPL

••• Título ≥80 UGPL/UMPL < percentil 99

••• Título ≥80 UGPL/UMPL > percentil Ni

Ninguna de las 13 pacientes presentaron positividad para aCL, y las 2 que presentaron positividad para a β 2GPI (ambas con isotipo IgM) pertenecían al grupo de SAFP y una de ellas presentó recurrencia trombótica. Un 23,08% (3 pacientes) presentaron clínica trombótica arterial, 2 en forma de ACV y 1 cardiopatía isquémica. Las características de los fenómenos trombóticos se observan en la tabla correspondiente al punto 7.3.

7.6. Análisis Bivariante: Curvas ROC:

Se han empleado curvas ROC para valorar si ciertas pruebas diagnósticas permiten discriminar entre sanos y enfermos (presencia o ausencia de un determinado evento).

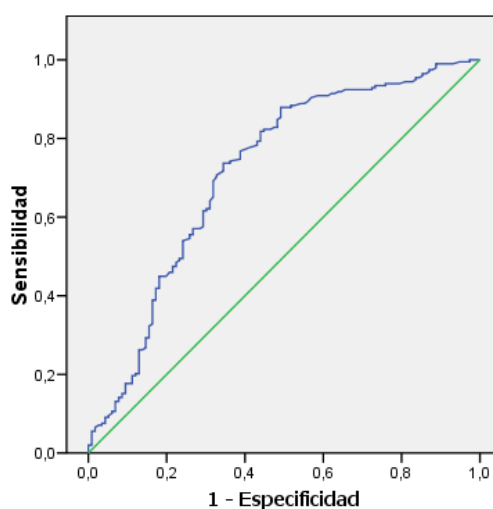
Cuando se realiza el estudio según el tipo de trombosis se han excluido los 22 pacientes que presentaron ambos tipos de trombosis.

A continuación se detallan los distintos análisis realizados, así como el valor de significación en cada caso:

- **Media TVVRd y Trombosis:** Viendo el área bajo la curva y su valor de p, puede concluirse que el valor medio del TVVRd tiene poder discriminatorio a la hora de clasificar a un paciente con trombosis.

Área	Significación	I.C.
0,710	0,033	0,647 - 0,773

Curva ROC-Media TVVRd



Se ha considerado el punto 1,2 como discriminante, es decir, un valor de media de TVVRd mayor o igual a 1,2 clasifica a un paciente con trombosis y un valor menor como ausente de enfermedad con una sensibilidad de 0,82 y una especificidad de 0,526.

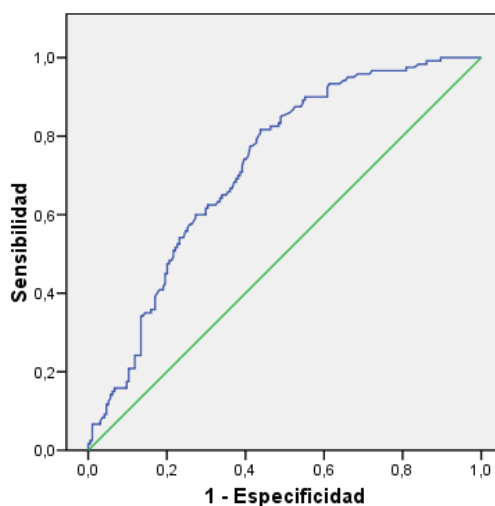
- **Media TVVRd y Trombosis arterial:** Viendo el área bajo la curva y su valor de p, puede concluirse que el valor medio del TVVRd no tiene poder discriminatorio a la hora de clasificar a un paciente con trombosis arterial.

Área	Significación	I.C.
0,504	0,914	0,432 - 0,576

- **Media TVVRd y Trombosis venosa:** Viendo el área bajo la curva y su valor de p, puede concluirse que el valor medio del TVVRd tiene poder discriminatorio a la hora de clasificar a un paciente con trombosis venosa.

Área	Significación	I.C.
0,722	0,021	0,663 - 0,78

Curva ROC-Media TVVRd Trombosis Venosa



Se ha considerado el punto 1,2 como discriminante, es decir, un valor de media de TVVRd mayor o igual a 1,2 clasifica a un paciente con trombosis venosa y un valor menor como ausente de enfermedad con una sensibilidad de 0,908 y una especificidad de 0,438.

- **Media TVVRd en pacientes positivos y Trombosis:** Viendo el área bajo la curva y su valor de p, puede concluirse que el valor medio del TVVRd no tiene poder discriminatorio a la hora de clasificar a un paciente con TVVRd positivo con trombosis.

Área	Significación	I.C.
0,518	0,713	0,419 - 0,617

- **Media TVVRd en pacientes positivos y Trombosis arterial:** : Para el cálculo de la curva ROC se ha invertido el criterio de positividad de la prueba, es decir, a valores más pequeños de la variable, mayor probabilidad de presentar el evento. Viendo el área bajo la curva y su valor de p, puede concluirse que el valor medio del TVVRd no tiene poder discriminatorio a la hora de clasificar a un paciente con TVVRd positivo con trombosis arterial.

Área	Significación	I.C.
0,579	0,087	0,491 - 0,667

- **Media TVVRd en pacientes positivos y Trombosis venosa:** Viendo el área bajo la curva y su valor de p, puede concluirse que el valor medio del TVVRd no tiene poder discriminatorio a la hora de clasificar a un paciente con TVVRd positivo con trombosis venosa.

Área	Significación	I.C.
0,578	0,067	0,496 - 0,660

- **Media TVVRd y Recurrencia trombótica:** Viendo el área bajo la curva y su valor de p, puede concluirse que el valor medio del TVVRd no tiene poder discriminatorio a la hora de clasificar a un paciente con recurrencia trombótica.

Área	Significación	I.C.
0,512	0,800	0,422 - 0,602

- **Media TVVRd en pacientes positivos y Recurrencia trombótica:** Viendo el área bajo la curva y su valor de p, puede concluirse que el valor medio del TVVRd no tiene poder discriminatorio a la hora de clasificar a un paciente con TVVRd positivo con recurrencia trombótica.

Área	Significación	I.C.
0,512	0,800	0,422 - 0,602

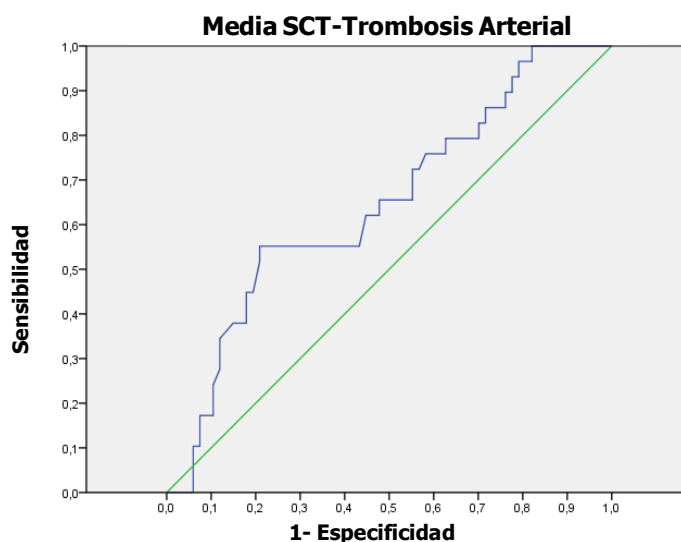
- **Media TVVRd en pacientes positivos y SAF obstétrico:** Para el cálculo de la curva ROC se ha invertido el criterio de positividad de la prueba, es decir, a valores más pequeños de la variable, mayor probabilidad de presentar el evento. Viendo el área bajo la curva y su valor de p, puede concluirse que el valor medio del TVVRd no tiene poder discriminatorio a la hora de clasificar a un paciente con TVVRd positivo con SAF obstétrico.

Área	Significación	I.C.
0,593	0,216	0,454 - 0,731

- **Media SCT en pacientes positivos y Trombosis:** : Para el cálculo de la curva ROC se ha invertido el criterio de positividad de la prueba, es decir, a valores más pequeños de la variable, mayor probabilidad de presentar el evento. Viendo el área bajo la curva y su valor de p, puede concluirse que el valor medio de SCT no tiene poder discriminatorio a la hora de clasificar a un paciente con trombosis.

Área	Significación	I.C.
0,612	0,056	0,498 - 0,725

- **Media SCT en pacientes positivos y Trombosis arterial:** Para el cálculo de la curva ROC se ha invertido el criterio de positividad de la prueba, es decir, a valores más pequeños de la variable, mayor probabilidad de presentar el evento. Viendo el área bajo la curva y su p-valor=0,022 podemos concluir que el valor medio de SCT, tiene un regular poder discriminatorio a la hora de clasificar a un paciente con trombosis arterial.



Área	Significación	I.C.
0,647	0,022	0,528 - 0,767

Analizando la curva ROC se observa que la menor distancia desde el extremo superior izquierdo a la curva es la que genera el valor medio de SCT igual a 1,30 (la distancia es 0,49). Por tanto se ha considerado el punto 1,30 como discriminante, es decir, un valor menor o igual a 1,30 clasifica a un paciente con trombosis arterial y un valor mayor como ausente de enfermedad con una sensibilidad de 0,552 y una especificidad de 0,791.

- **Media SCT en pacientes positivos y Trombosis venosa:** Viendo el área bajo la curva y su valor de p, puede concluirse que el valor medio de SCT no tiene poder discriminatorio a la hora de clasificar a un paciente con trombosis venosa.

Área	Significación	I.C.
0,506	0,933	0,379 - 0,632

- **Media SCT en pacientes positivos y Recurrencia trombótica:** Viendo el área bajo la curva y su valor de p, puede concluirse que el valor medio de SCT no tiene poder discriminatorio a la hora de clasificar a un paciente con recurrencia trombótica.

Área	Significación	I.C.
0,505	0,948	0,350 - 0,661

- **Media SCT en pacientes positivos y SAF obstétrico:** Para el cálculo de la curva ROC se ha invertido el criterio de positividad de la prueba, es decir, a valores más pequeños de la variable, mayor probabilidad de presentar el evento. Viendo el área bajo la curva y su valor de p, puede concluirse que el valor medio de SCT no tiene poder discriminatorio a la hora de clasificar a un paciente con SAF obstétrico.

Área	Significación	I.C.
0,616	0,166	0,457 - 0,775

- **Media aCL IgG en pacientes positivos con Trombosis:** Viendo el área bajo la curva y su valor de p, puede concluirse que el valor medio de aCL IgG no tiene poder discriminatorio a la hora de clasificar a un paciente con trombosis.

Área	Significación	I.C.
0,554	0,643	0,325 - 0,782

- **Media aCL IgG en pacientes positivos con Trombosis arterial:** Viendo el área bajo la curva y su valor de p, puede concluirse que el valor medio de aCL IgG no tiene poder discriminatorio a la hora de clasificar a un paciente con trombosis arterial.

Área	Significación	I.C.
0,580	0,546	0,305 - 0,855

- **Media aCL IgG en pacientes positivos con Trombosis venosa:** Para el cálculo de la curva ROC se ha invertido el criterio de positividad de la prueba, es decir, a valores más pequeños de la variable, mayor probabilidad de presentar el evento. Viendo el área bajo la curva y su valor de p, puede concluirse que el valor medio de aCL IgG no tiene poder discriminatorio a la hora de clasificar a un paciente con trombosis venosa.

Área	Significación	I.C.
0,505	0,972	0,244 - 0,767

- **Media aCL IgG en pacientes positivos y Recurrencia trombotica:** Para el cálculo de la curva ROC se ha invertido el criterio de positividad de la prueba, es decir, a valores más pequeños de la variable, mayor probabilidad de presentar el evento. Viendo el área bajo la curva y su valor de p, puede concluirse que el valor medio de aCL IgG no tiene poder discriminatorio a la hora de clasificar a un paciente con recurrencia trombotica.

Área	Significación	I.C.
0,575	0,671	0,277 - 0,873

- **Media aCL IgG en pacientes positivos y SAF obstétrico:** Para el cálculo de la curva ROC se ha invertido el criterio de positividad de la prueba, es decir, a valores más pequeños de la variable, mayor probabilidad de presentar el evento. Viendo el área bajo la curva y su valor de p, puede concluirse que el valor medio de aCL IgG no tiene poder discriminatorio a la hora de clasificar a un paciente con SAF obstétrico.

Área	Significación	I.C.
0,781	0,126	0,000 - 1,000

- **Media aCL IgM en pacientes positivos con Trombosis:** Para el cálculo de la curva ROC se ha invertido el criterio de positividad de la prueba, es decir, a valores más pequeños de la variable, mayor probabilidad de presentar el evento. Viendo el área bajo la curva y su valor de p, puede concluirse que el valor medio de aCL IgG no tiene poder discriminatorio a la hora de clasificar a un paciente con trombosis.

Área	Significación	I.C.
0,567	0,715	0,197 - 0,937

- **Media aCL IgM en pacientes positivos con Trombosis arterial:** No se realiza el análisis dado que sólo existe un caso de trombosis arterial.
- **Media aCL IgM en pacientes positivos con Trombosis venosa:** Para el cálculo de la curva ROC se ha invertido el criterio de positividad de la prueba, es decir, a valores más pequeños de la variable, mayor probabilidad de presentar el evento. Viendo el área bajo la curva y su valor de p, puede concluirse que el valor medio de aCL IgM no tiene poder discriminatorio a la hora de clasificar a un paciente con trombosis venosa.

Área	Significación	I.C.
0,571	0,705	0,156 - 0,986

- **Media aCL IgM en pacientes positivos con Recurrencia trombótica:** No se realiza el análisis dado que no existe ningún caso de recurrencia trombótica en este grupo de pacientes.
- **Media aCL IgM en pacientes positivos con SAF obstétrico:** No se realiza el análisis dado que sólo existe un caso con SAF obstétrico.
- **Media aβ2GPI IgG en pacientes positivos con Trombosis:** Para el cálculo de la curva ROC se ha invertido el criterio de positividad de la prueba, es decir, a valores más pequeños de la variable, mayor probabilidad de presentar el evento. Viendo el área bajo la curva y su valor de p, puede concluirse que el valor medio de aβ2GPI IgG no tiene poder discriminatorio a la hora de clasificar a un paciente con trombosis.

Área	Significación	I.C.
0,547	0,676	0,324 - 0,769

- **Media aβ2GPI IgG en pacientes positivos con Trombosis arterial:** Para el cálculo de la curva ROC se ha invertido el criterio de positividad de la prueba, es decir, a valores más pequeños de la variable, mayor probabilidad de presentar el evento. Viendo el área bajo la curva y su valor de p, puede concluirse que el valor medio de aβ2GPI IgG no tiene poder discriminatorio a la hora de clasificar a un paciente con trombosis arterial.

Área	Significación	I.C.
0,569	0,571	0,308 - 0,829

- **Media aβ2GPI IgG en pacientes positivos con Trombosis venosa:** Viendo el área bajo la curva y su valor de p, puede concluirse que el valor medio de aβ2GPI IgG no tiene poder discriminatorio a la hora de clasificar a un paciente con trombosis venosa.

Área	Significación	I.C.
0,533	0,820	0,313 - 0,754

- **Media aβ2GPI IgG en pacientes positivos con Recurrencia trombótica:** Para el cálculo de la curva ROC se ha invertido el criterio de positividad de la prueba, es decir, a valores más pequeños de la variable, mayor probabilidad de presentar el evento. Viendo el área bajo la curva y su valor de p, puede concluirse que el valor medio de aβ2GPI IgG no tiene poder discriminatorio a la hora de clasificar a un paciente con recurrencia trombótica.

Área	Significación	I.C.
0,564	0,692	0,261 - 0,866

- **Media aβ2GPI IgG en pacientes positivos con SAF obstétrico:** No se realiza el análisis dado que sólo existen dos casos con SAF obstétrico.
- **Media aβ2GPI IgM en pacientes positivos con Trombosis:** Para el cálculo de la curva ROC se ha invertido el criterio de positividad de la prueba, es decir, a valores más pequeños de la variable, mayor probabilidad de presentar el evento. Viendo el área bajo la curva y su valor de p, puede concluirse que el valor medio de aβ2GPI IgM no tiene poder discriminatorio a la hora de clasificar a un paciente con trombosis.

Área	Significación	I.C.
0,631	0,258	0,393 - 0,869

- **Media aβ2GPI IgM en pacientes positivos con Trombosis arterial:** Para el cálculo de la curva ROC se ha invertido el criterio de positividad de la prueba, es decir, a valores más pequeños de la variable, mayor probabilidad de presentar el evento. Viendo el área bajo la curva y su valor de p, puede concluirse que el valor medio de aβ2GPI IgM no tiene poder discriminatorio a la hora de clasificar a un paciente con trombosis arterial.

Área	Significación	I.C.
0,688	0,134	0,477 - 0,898

- **Media aβ2GPI IgM en pacientes positivos con Trombosis venosa:** Viendo el área bajo la curva y su valor de p, puede concluirse que el valor medio de aβ2GPI IgM no tiene poder discriminatorio a la hora de clasificar a un paciente con trombosis venosa.

Área	Significación	I.C.
0,542	0,761	0,317 - 0,767

- **Media aβ2GPI IgM en pacientes positivos con Recurrencia trombótica:** Viendo el área bajo la curva y su valor de p, puede concluirse que el valor medio de aβ2GPI IgM no tiene poder discriminatorio a la hora de clasificar a un paciente con recurrencia trombótica.

Área	Significación	I.C.
0,758	0,186	0,000 - 1,000

- **Media aβ2GPI IgM en pacientes positivos con SAF obstétrico:** Para el cálculo de la curva ROC se ha invertido el criterio de positividad de la prueba, es decir, a valores más pequeños de la variable, mayor probabilidad de presentar el evento. Viendo el área bajo la curva y su valor de p, puede concluirse que el valor medio de aβ2GPI IgM no tiene poder discriminatorio a la hora de clasificar a un paciente con SAF obstétrico.

Área	Significación	I.C.
0,604	0,519	0,282 - 0,926

7.7. Análisis Multivariante:

7.7.1. Regresión logística:

7.7.1.1. Factores de riesgo arterial y modelo de regresión logística:

Tras analizar diversos modelos de regresión logística (incluyendo también interacciones entre las covariantes consideradas) se ha llegado a la conclusión de que el que proporciona mejor ajuste es el que incluye como covariable la **HTA**.

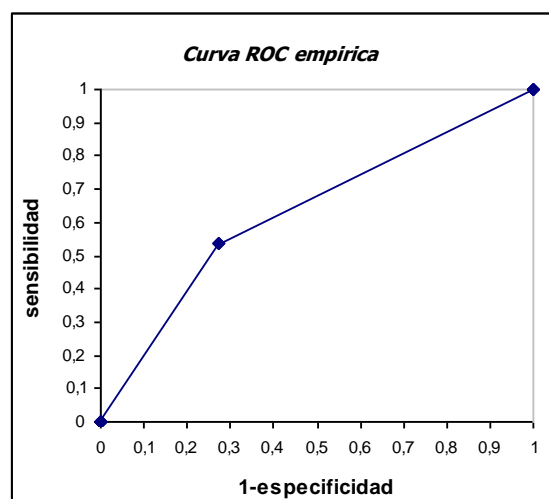
El modelo aceptado finalmente fue el siguiente:

$$P(\text{T Arterial}) = \frac{1}{1 + e^{-(-1,185 + 1,115HTA)}}$$

De esta forma se concluye que la estimación de los odds-ratio de trombosis arterial, dependiendo de la presencia de cada uno de los factores de riesgo, es la siguiente:

Factor de riesgo	Odds-ratio	I.C.	p-valor
HTA	3,049	1,869 - 4,974	0,000

Esto significa que los pacientes con HTA incrementan el riesgo de Trombosis arterial en 3,049 veces.



Analizando la curva ROC se observa que la menor distancia desde el extremo superior izquierdo a la curva es la que genera la probabilidad de 0,3 (la distancia es 0,54). Por tanto se ha considerado el punto 0,3 como discriminante, es decir, si la probabilidad estimada es mayor de 0,3 entonces se declara a un individuo como alto riesgo de trombosis arterial, y cuando la probabilidad sea menor de 0,3 se clasifica como bajo riesgo. No obstante, observando la curva ROC y los valores de sensibilidad, se puede concluir que el modelo no es muy bueno predictivamente.

		Predicción con el modelo (T Arterial)		Porcentaje de clasificaciones correctas
		No	Sí	
Observados (T Arterial)	No	157	59	72,7% (especificidad)
	Sí	48	55	53,4% (sensibilidad)
				TOTAL: 66,5%

7.7.1.2. Factores de riesgo venoso y modelo de regresión logística:

Tras un primer análisis se determina que no es posible realizar el análisis multivariante de regresión logística incluyendo la variable inmovilización puesto que todos los casos que presentan inmovilización han tenido trombosis venosa, lo que hace que dicha variable no permita discriminar y el modelo no llega a converger. Al analizar diversos modelos (incluyendo también interacciones entre las covariantes consideradas), se ha llegado a la conclusión de que el que proporciona mejor ajuste es el que incluye como covariables: cirugía y anticoncepción/tratamiento hormonal.

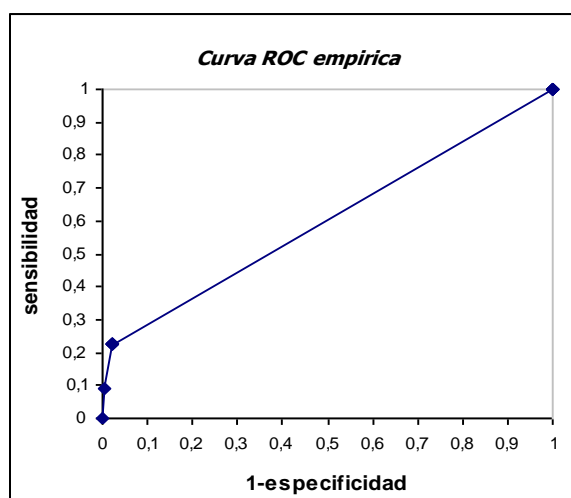
El modelo aceptado finalmente fue el siguiente:

$$P(T \text{ Venosa}) = \frac{1}{1 + e^{-(0,740 + 3,138 \text{Cirugía} + 2,414 \text{TtoHormonal})}}$$

De esta forma se concluye que la estimación de los odds-ratio de trombosis venosa, dependiendo de la presencia de cada uno de los factores de riesgo, es la siguiente:

Factor de riesgo	Odds-ratio	I.C.	p-valor
Anticoncepción/Tto Hormonal	11,183	3,180 - 39,330	0,000
Cirugía	23,065	2,934 - 181,319	0,003

Esto significa que los pacientes con anticoncepción/tratamiento hormonal incrementan el riesgo de trombosis venosa en 11,183 veces, y los pacientes sometidos a cirugía incrementan el riesgo de trombosis venosa en 23,065 veces.



Analizando la curva ROC se observa que la menor distancia desde el extremo superior izquierdo a la curva es la que genera la probabilidad de 0,4 (la distancia es 0,78). Por tanto se ha considerado el punto 0,4 como discriminante, es decir, si la probabilidad estimada es mayor de 0,4 entonces se declara a un individuo como alto riesgo de trombosis venosa, y cuando la probabilidad sea menor de 0,4 se clasifica como bajo riesgo. Sin embargo, observando la curva ROC y la sensibilidad se puede concluir que el modelo no es bueno predictivamente.

		Predicción con el modelo (T Venosa)		Porcentaje de clasificaciones correctas
		No	Sí	
Observados (T Venosa)	No	195	4	98,0% (especificidad)
	Sí	93	27	22,5% (sensibilidad)
				TOTAL: 69,6%

7.7.2. Análisis de supervivencia:

7.7.2.1. Edad hasta Trombosis:

A continuación se exponen los resultados del análisis de supervivencia (Edad hasta aparición de trombosis) para las distintas variables clínicas y analíticas estudiadas:

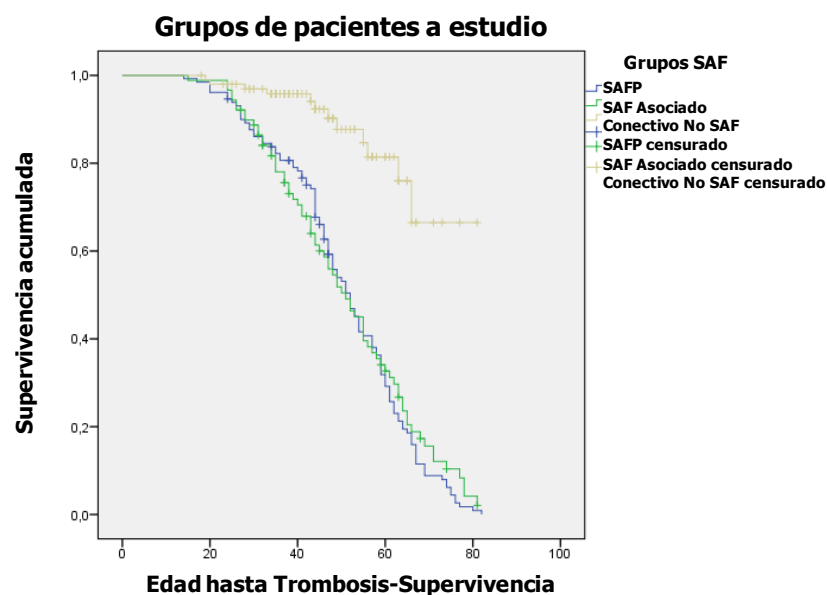
- Clínicas: grupos de pacientes a estudio, sexo, presencia de LES asociado, síndrome seco, tipo de trombosis y localización del evento trombótico.

- Analíticas: Test TVVRd, test TVVRd e intensidad de positividad, test SCT, isotipo aCL positivo, isotipo a β 2GpI positivo, categorías de laboratorio, grupo alto riesgo, positividad global.

7.7.2.1.1. Kaplan-Meier:

7.7.2.1.1.1. Grupos de pacientes a estudio:

En el siguiente gráfico de curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por grupos de pacientes (SAFP, SAF Asociado y Conectivopatía No SAF) se aprecia de manera descriptiva si entre los grupos existen diferencias en el tiempo de supervivencia, puesto que el significado de cada punto de las curvas es la probabilidad de que un paciente supere la edad (en años) sin haber padecido el evento trombótico.



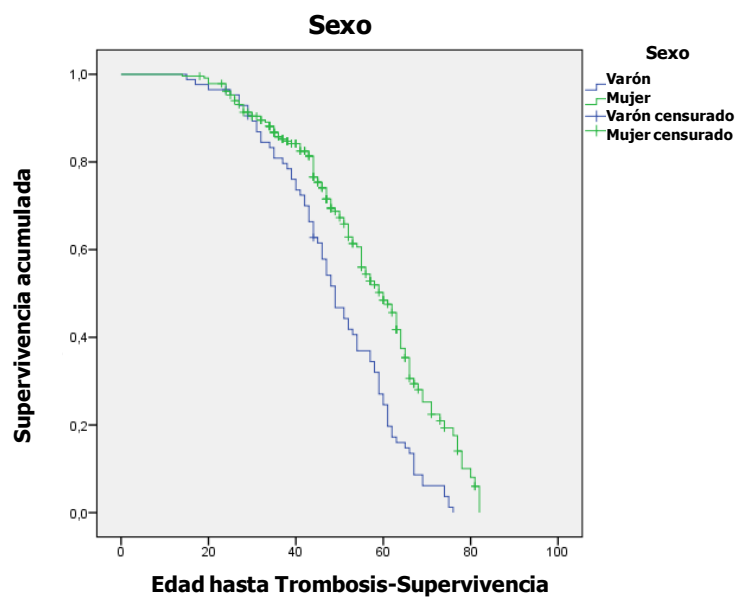
De forma descriptiva se observa que entre los distintos grupos de pacientes existen diferencias en el tiempo de supervivencia respecto a la aparición de trombosis. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (*log-rank*), concluyendo que existen diferencias significativas entre los tres grupos de pacientes estudiados (estadístico=43,440; **p<0,0001**).

Comparando los tres grupos dos a dos se concluye que la curva de supervivencia correspondiente al grupo de Conectivopatía No SAF es significativamente superior a los grupos de SAFP y SAF Asociado: estadístico=42,003; **p<0,0001** y estadístico=39,957; **p<0,0001** respectivamente. Entre los grupos de SAFP y SAF Asociado no se detectan diferencias con respecto a la supervivencia (estadístico=0,441; p=0,507). Se observa una edad más tardía de aparición de trombosis y por tanto una mayor supervivencia libre de evento trombotico en el grupo de pacientes con Conectivopatía No SAF. Los valores respecto a la edad media de aparición del evento trombotico en cada uno de los tres grupos de pacientes estudiados se observan en la siguiente tabla.

Edad Evento Trombosis								
Grupo SAF	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
SAFP	130	118	12	9,2%	50,88	1,37	48,20	53,57
SAF Asociado	89	71	18	20,2%	51,18	1,86	47,54	54,82
Conectivo No SAF	100	12	88	88,0%	71,83	2,41	67,10	76,56
Total	319	201	118	37,00%	54,48	1,00	52,51	56,45

7.7.2.1.1.2. Sexo:

En el siguiente gráfico de curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Sexo (Varón, Mujer) se aprecia descriptivamente que entre ambos grupos existen diferencias en el tiempo de supervivencia hasta la aparición de trombosis.

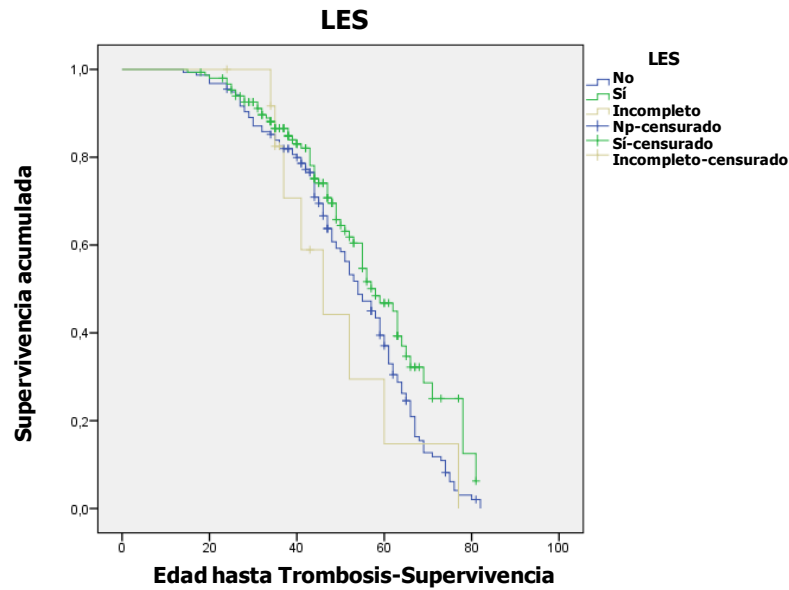


Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (*log-rank*), concluyendo que existen diferencias significativas entre varones y mujeres (estadístico=21,503; $p < 0,0001$) observándose que las mujeres presentan mayor supervivencia hasta aparición del evento trombotico respecto a los varones. Los valores respecto a la edad media de aparición del evento trombotico en el grupo de mujeres y varones se observan en la siguiente tabla.

Edad Evento Trombosis								
Sexo	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
Varón	85	82	3	3,5%	49,34	1,57	46,26	52,42
Mujer	234	119	115	49,1%	57,39	1,30	54,83	59,94
Total	319	201	118	37,0%	54,48	1,00	52,51	56,45

7.7.2.1.1.3. LES:

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por LES (No, Sí, Incompleto) se aprecia descriptivamente que entre los tres grupos de pacientes existen diferencias en el tiempo de supervivencia hasta la aparición del evento trombotico.

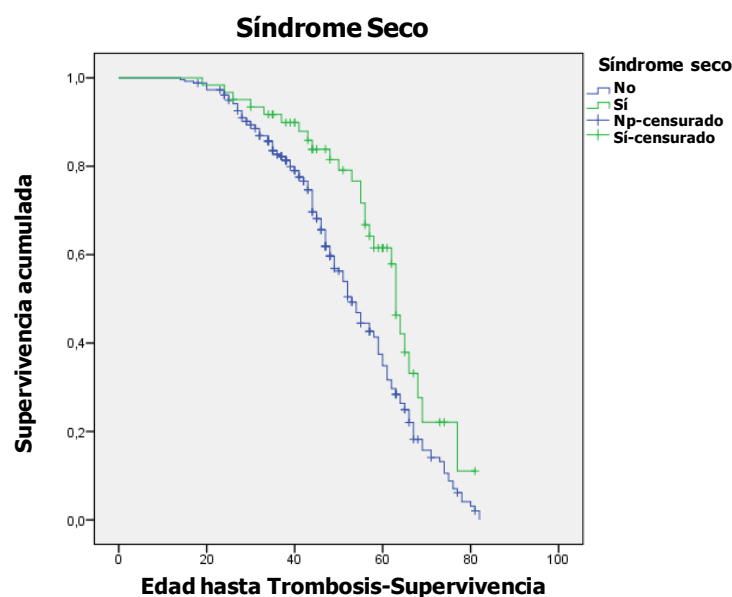


Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (*log-rank*), concluyendo que sí existen diferencias significativas entre los tres grupos (estadístico=6,121; **p=0,047**). Comparando los grupos dos a dos se concluye que la curva de supervivencia del grupo LES Sí es significativamente superior al grupo LES No (estadístico=5,217; p=0,022). El grupo LES Incompleto no presenta diferencias en a la supervivencia con respecto a los grupos LES Sí (estadístico=2,939; p=0,086) y LES No (estadístico=0,196; p=0,656). Los valores respecto a la edad media de aparición del evento trombótico respecto a la existencia o no de LES asociado se observan en la siguiente tabla.

Edad Evento Trombosis								
LES	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
No	156	129	27	17,3%	52,97	1,31	50,42	55,53
Sí	150	64	86	57,3%	57,65	1,80	54,11	61,18
Incompleto	13	8	5	38,5%	49,86	5,24	39,59	60,12
Total	319	201	118	37,0%	54,48	1,00	52,51	56,45

7.7.2.1.1.4. Síndrome Seco:

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Síndrome Seco (No, Sí) se aprecia descriptivamente que entre los grupos existen diferencias en el tiempo de supervivencia de trombosis.

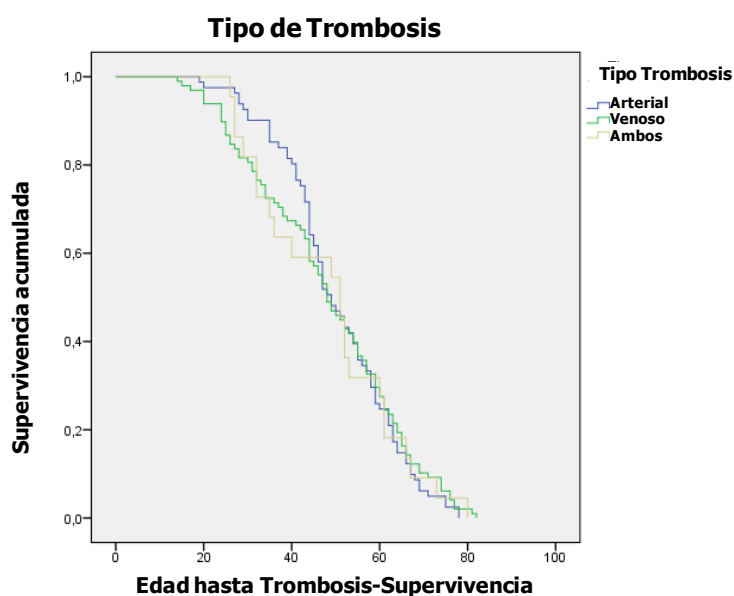


Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (*log-rank*), concluyendo que sí existen diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=8,127; **p=0,004**), observándose una mayor supervivencia (mayor edad de presentación del evento trombótico) en el grupo de Síndrome Seco Sí. Los valores respecto a la edad media de aparición del evento trombótico respecto a la existencia o no de Síndrome Seco asociado se observan en la siguiente tabla.

		Edad Evento Trombosis						
Síndrome Seco	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
No	258	173	85	32,9%	53,00	1,10	50,84	55,16
Sí	61	28	33	54,1%	60,71	2,26	56,27	65,14
Total	319	201	118	37,0%	54,48	1,00	52,51	56,45

7.7.2.1.1.5. Tipo de Trombosis:

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier según Tipo de Trombosis (Arterial, Venosa o Ambos) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia de trombosis.



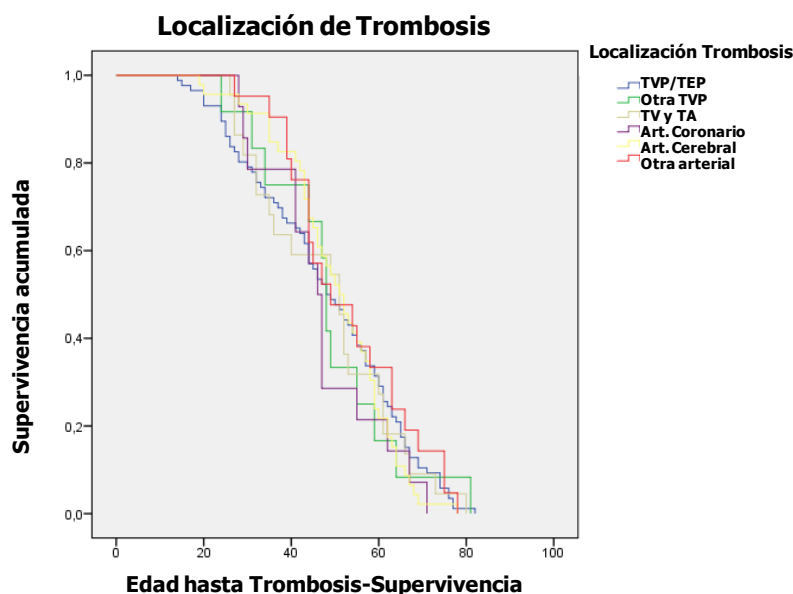
Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (*log-rank*), concluyendo que no hay diferencias significativas entre los distintos grupos de pacientes (estadístico=0,065; $p=0,968$). Los valores respecto a la edad media de aparición del evento trombótico en función del tipo (arterial o venosa) de la trombosis, se observan en la siguiente tabla.

Edad Evento Trombosis

Tipo trombosis	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
Arterial	81	81	0	0,0%	50,37	1,48	47,46	53,28
Venosa	98	98	0	0,0%	48,12	1,74	44,71	51,53
Ambos	22	22	0	0,0%	48,18	3,45	41,41	54,95
Total	201	201	0	0,0%	49,03	1,10	46,88	51,19

7.7.2.1.1.6. Localización de Trombosis:

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por localización de trombosis (TVP/TEP, otra localización de TV, TV y TA conjuntamente, arterial coronario, arterial cerebral y otras localizaciones arteriales) se aprecia descriptivamente que entre las distintas localizaciones no existen diferencias en el tiempo de supervivencia hasta aparición de trombosis.

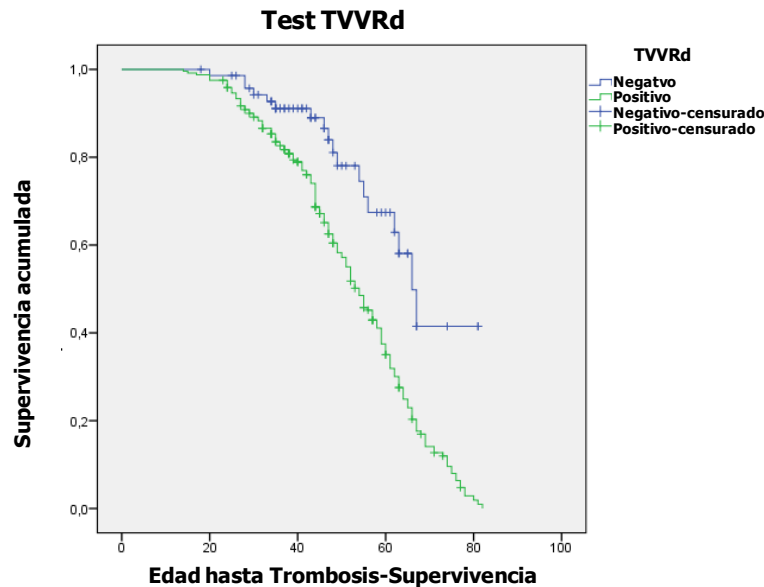


Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (*log-rank*), concluyendo que no hay diferencias significativas entre las distintas localizaciones trombóticas (estadístico=1,606; $p=0,901$). Los valores respecto a la edad media de aparición de trombosis se observan en la siguiente tabla.

Localización trombosis	Edad Evento Trombosis							
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
TVP/TEP	86	86	0	0,0%	48,05	1,89	44,34	51,75
Otra TV	12	12	0	0,0%	48,67	4,43	39,99	57,35
TV y ART	22	22	0	0,0%	48,18	3,45	41,41	54,95
Art. Coronario	14	14	0	0,0%	46,79	3,57	39,79	53,78
Art. Cerebral	46	46	0	0,0%	50,35	1,90	46,62	54,08
Otra Arterial	21	21	0	0,0%	52,81	3,15	46,64	58,98
Total	201	201	0	0,0%	49,03	1,10	46,88	51,19

7.7.2.1.1.7. Test TVVRd:

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Test TVVRd (Negativo, Positivo) se aprecia descriptivamente que entre los grupos existen diferencias en el tiempo de supervivencia de trombosis.

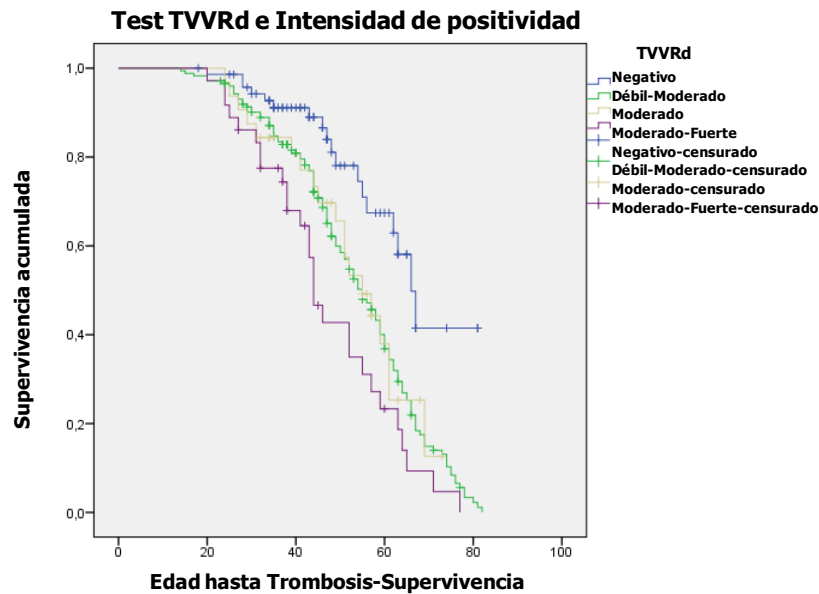


Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (*log-rank*), concluyendo que existen diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=17,028; $p < 0,0001$), se observa una mayor supervivencia en el grupo de pacientes con resultado negativo para el TVVRd respecto al grupo de pacientes con resultado positivo para el TVVRd, que desarrollan eventos trombóticos más precozmente. Los valores respecto a la edad media de aparición del evento trombótico en función de la positividad o negatividad para el TVVRd, se observan en la siguiente tabla.

TVVRd	Edad Evento Trombosis							
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
Negativo	72	18	54	75,0%	65,03	2,81	59,52	70,55
Positivo	242	180	62	25,6%	52,78	1,09	50,65	54,91
Total	314	198	116	36,9%	54,64	1,01	52,67	56,62

7.7.2.1.1.8. Test TVVRd e intensidad de positividad:

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por test TVVRd en función de su intensidad de positividad (Negativo, Débil-moderado, Moderado, Moderado-Fuerte) se aprecia descriptivamente que existen diferencias en el tiempo de supervivencia hasta la aparición de la trombosis entre los distintos grupos.



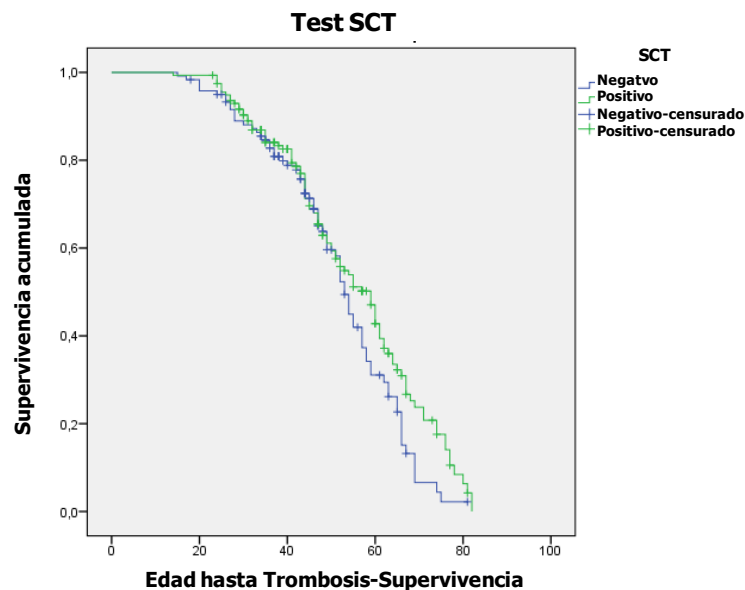
Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste suponiendo tendencia lineal para los niveles del factor estudiado. Para hacer el contraste se ha tenido en cuenta que son cuatro grupos ordenados de menor a mayor. Con el contraste de Mantel-Haenszel (*log-rank*) suponiendo tendencia lineal, se concluye que existen diferencias significativas entre los cuatro grupos (estadístico=18,379; $p < 0,0001$). Se observa una mayor supervivencia en el grupo de pacientes con TVVRd Negativo mientras que el grupo de Moderado-Fuerte presenta un riesgo mayor de desarrollar eventos trombóticos en edades más precoces. Se observa así mismo que entre los grupos Débil-Moderado y Moderado no parece haber diferencia en la supervivencia. Los valores respecto a la edad media de aparición del evento trombótico en función de la intensidad de positividad para el TVVRd, se observan en la siguiente tabla.

Edad Evento Trombosis

TVVRd Intensidad	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
Negativo	72	18	54	75,0%	65,03	2,81	59,52	70,55
Débil-Moderado	174	133	41	23,6%	53,69	1,27	51,20	56,18
Moderado	32	19	13	40,6%	53,25	2,81	47,74	58,76
Moderado-Fuerte	36	28	8	22,2%	47,19	2,75	41,79	52,58
Total	314	198	116	36,9%	54,64	1,01	52,67	56,62

7.7.2.1.1.9. Test SCT:

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Test SCT (Negativo, Positivo) se aprecia descriptivamente que entre ambos grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia libre de trombosis.



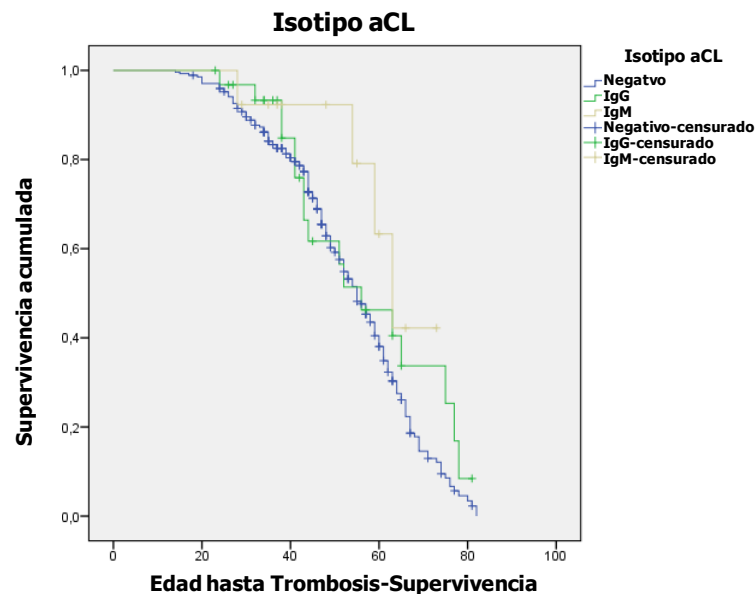
Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (*log-rank*), concluyendo que no hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=3,134; $p=0,077$). Los valores respecto a la edad media de aparición del evento trombotico en función de la media de SCT, se observan en la siguiente tabla.

Edad Evento Trombosis

Test SCT	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
Negativo	120	74	46	38,3%	51,96	1,52	48,98	54,94
Positivo	157	98	59	37,6%	55,66	1,51	52,70	58,61
Total	277	172	105	37,9%	54,21	1,10	52,06	56,36

7.7.2.1.1.10. Isotipo aCL Positivo:

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Isotipo aCL Positivo (Negativo, IgG, IgM) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia libre de trombosis.



Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (*log-rank*), concluyendo que no hay diferencias significativas entre los tres grupos (estadístico=4,041; p=0,133). Los valores respecto a la edad media de aparición del evento trombótico en función del isotipo de aCL presente, se observan en la siguiente tabla.

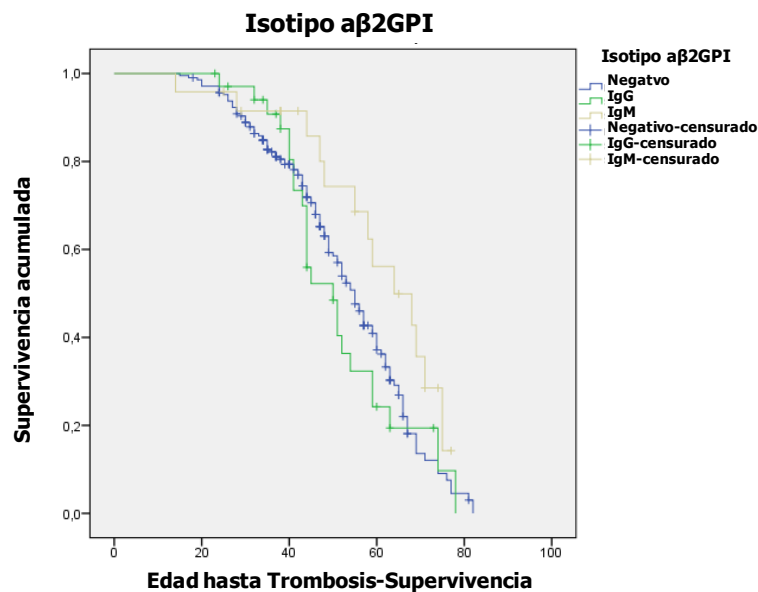
Edad Evento Trombosis

Isotipo aCL	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
Negativa	272	179	93	34,2%	53,75	1,06	51,68	55,82
IgG	32	17	15	46,9%	57,35	3,64	50,23	64,48
IgM	13	4	9	69,2%	62,71	3,96	54,94	70,47
Total	317	200	117	36,9%	54,47	1,00	52,51	56,44

Codificando la variable en dos grupos (Negativa, Positiva), tampoco se observan diferencias significativas en el tiempo hasta la aparición del evento trombótico, con una $p=0,056$.

7.7.2.1.1.11. Isotipo a β 2GPI Positivo:

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por isotipo a β 2GPI positivo (Negativo, IgG, IgM) se aprecia descriptivamente que entre los distintos grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia libre de trombosis.



Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (*log-rank*), concluyendo que no hay diferencias significativas entre los tres grupos (estadístico=4,816; $p=0,090$). Los valores respecto a la edad media de

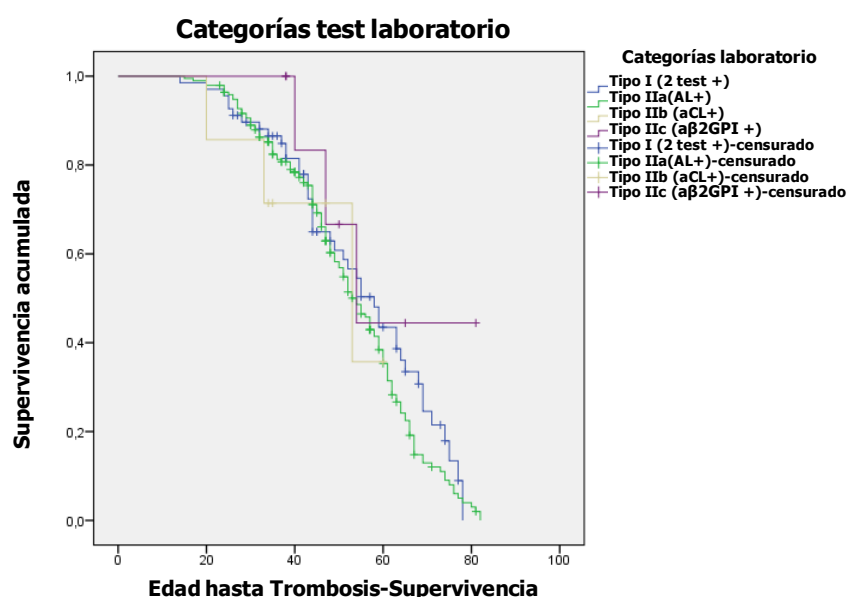
aparición del evento trombótico en función del isotipo de aβ2GPI presente, se observan en la siguiente tabla.

Edad Evento Trombosis								
Isotipo aβ2GPI	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
Negativa	209	126	83	39,7%	53,43	1,26	50,96	55,89
IgG	35	24	11	31,4%	51,92	2,78	46,48	57,37
IgG	24	13	11	45,8%	60,68	3,59	53,65	67,71
Total	268	163	105	39,2%	53,98	1,12	51,79	56,17

Codificando la variable en dos grupos (Negativa, Positiva), tampoco se observan diferencias significativas en el tiempo hasta la aparición del evento trombótico, con una $p=0,108$.

7.7.2.1.1.12. Categorías de laboratorio:

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Categoría de tests de laboratorio (Tipo I, Tipo IIa, Tipo IIb, Tipo IIc) se aprecia descriptivamente que entre los distintos grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia libre de trombosis.

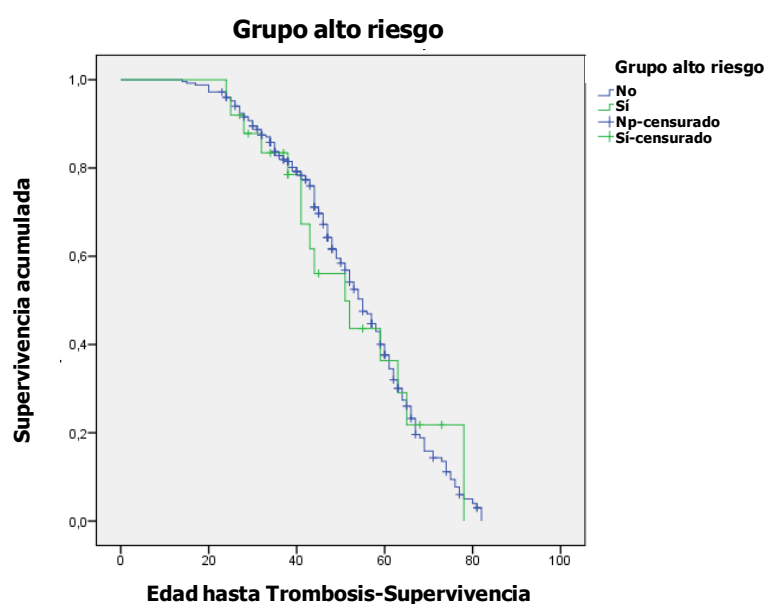


Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (*log-rank*), concluyendo que no hay diferencias significativas entre los 4 grupos (estadístico=4,060; p=0,255). Los valores respecto a la edad media de aparición del evento trombótico en función de la categoría según los test de laboratorio positivos presentes, se observan en la siguiente tabla.

Edad Evento Trombosis								
Categoría tests	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
Tipo I	68	43	25	36,8%	55,19	2,30	50,68	59,69
Tipo IIa	193	143	50	25,9%	52,79	1,20	50,43	55,15
Tipo IIb	7	3	4	57,1%	47,93	5,58	37,00	58,86
Tipo IIc	8	3	5	62,5%	62,50	7,40	48,00	77,00
Total	276	192	84	30,4%	53,58	1,06	51,50	55,65

7.7.2.1.1.13. Grupo de alto riesgo:

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Grupo de alto riesgo (No, Sí) se aprecia descriptivamente que entre ambos grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia libre de trombosis.



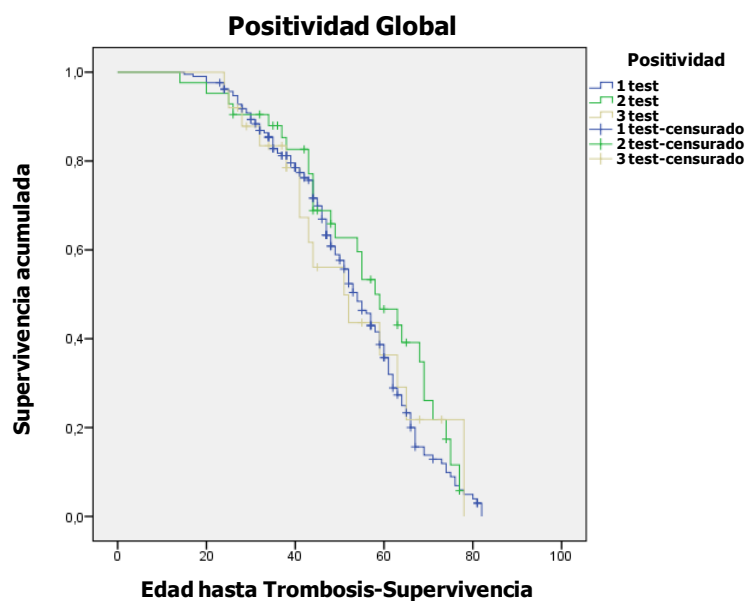
Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (*log-rank*), concluyendo que no hay diferencias significativas entre

los dos grupos (estadístico=0,008; $p=0,928$). Los valores respecto a la edad media de aparición del evento trombótico en función de la pertenencia al grupo de alto riesgo, se observan en la siguiente tabla.

Grupo alto riesgo	Edad Evento Trombosis							
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
No	251	177	74	29,5%	53,65	1,10	51,49	55,80
Sí	25	15	10	40,0%	52,91	4,10	44,87	60,94
Total	276	192	84	30,4%	53,58	1,06	51,50	55,65

7.7.2.1.1.14. Positividad global:

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Grado Riesgo (1 test, 2 test, 3 test) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia libre de trombosis.



Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste suponiendo tendencia lineal para los niveles del factor. Para hacer el contraste se ha tenido en cuenta que son tres grupos ordenados de menor a mayor. Con el contraste de Mantel-Haenszel (*log-rank*) suponiendo tendencia lineal, se concluye que no hay diferencias significativas entre los tres grupos (estadístico=0,478; $p=0,490$). Los valores respecto a la edad media de aparición del evento trombótico en función del

número de test de laboratorio positivos (positividad global) presentes, se observan en la siguiente tabla.

Edad Evento Trombosis								
Positividad Global	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
1 test	209	147	62	29,7%	53,08	1,18	50,77	55,39
2 test	42	27	15	35,7%	56,22	2,86	50,62	61,81
3 test	25	15	10	40,0%	52,91	4,10	44,87	60,94
Total	276	189	87	31,5%	53,58	1,06	51,50	55,65

7.7.2.1.2. Regresión de Cox:

Se ha utilizado el modelo de riesgo proporcional de Cox para identificar qué variables influyen en el tiempo de supervivencia hasta el evento trombótico de forma conjunta.

Las covariables de las que se pretende estudiar la influencia, han sido las detectadas como significativas con Kaplan-Meier, la variable TVVRd ha sido tratada como ordinal y como cualitativa (no entrando de ninguna manera en la ecuación), son las siguientes:

Covariable	Valor	Significado del valor
Grupos Pacientes	1	SAFP
	2	SAF Asociado
	3*	Conectivo No SAF
Sexo	1	Varón
	2*	Mujer
LES	0*	No
	1	Sí
	2	Incompleto
Síndrome Seco	0*	No
	1	Sí

*categoría de referencia

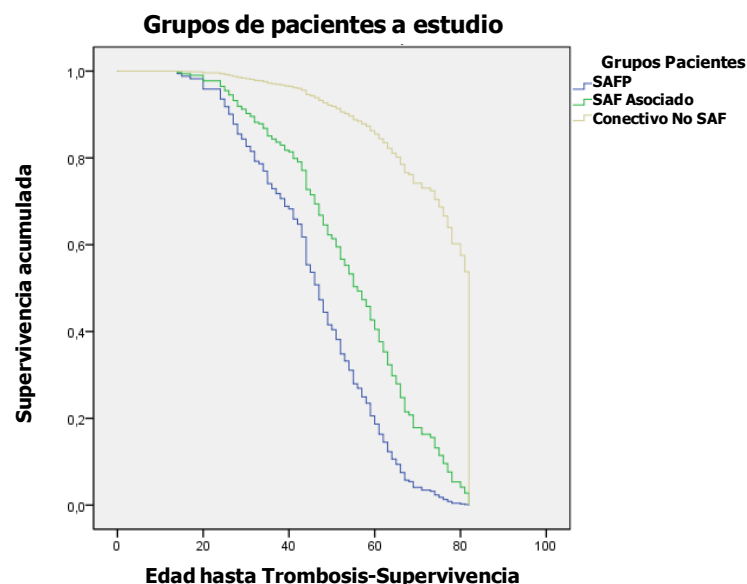
Se ha seleccionado el método paso a paso hacia delante como modelo de regresión de Cox multivariante, por ser el que proporcionaba un mejor ajuste. En el siguiente cuadro se muestra información más detallada acerca del modelo.

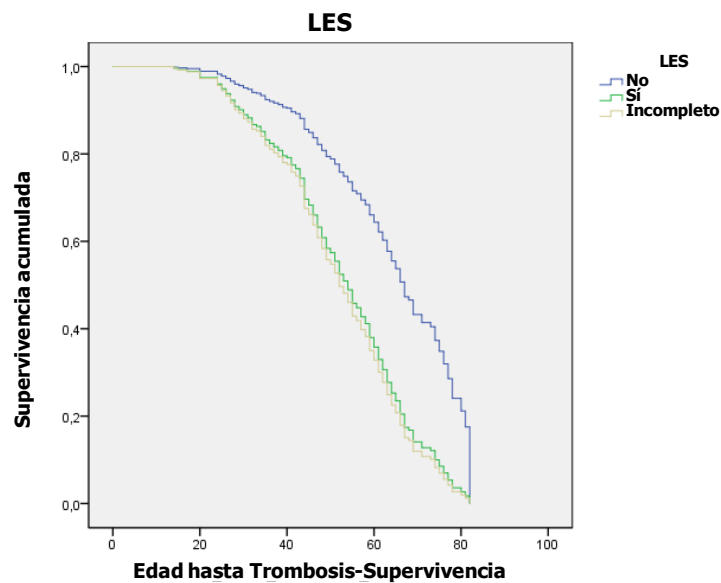
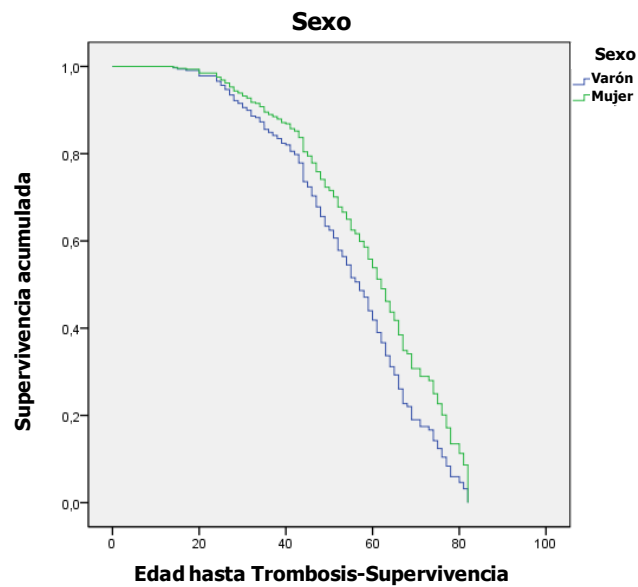
<i>Covariable</i>	<i>Estimación del coeficiente (B_i)</i>	<i>S.E. de la estimación</i>	<i>Sig.</i>	<i>Exp(B)</i>	<i>IC (H.R.) 95%</i>
Grupos Pacientes: Conectivo No SAF			0,000		
Grupos Pacientes: SAFP	2,371	0,453	0,000	10,703	4,404-26,010
Grupos Pacientes: SAF Asociado	1,752	0,329	0,000	5,768	3,027-10,991
Sexo	0,342	0,173	0,048	1,407	1,003-1,974
LES: No			0,032		
LES: Sí	0,848	0,330	0,010	2,335	1,222-4,462
LES: Incompleto	0,929	0,468	0,047	2,531	1,011-6,333

Los pacientes pertenecientes al grupo SAFP incrementan el riesgo de trombosis **10,703** veces sobre los pacientes del grupo control Conectivopatía No SAF. Y los pacientes pertenecientes al grupo SAF Asociado incrementan el riesgo de trombosis **5,768** veces sobre los pacientes del grupo control Conectivopatía No SAF. Con respecto al sexo, los varones tienen a igualdad de otros factores un riesgo de padecer trombosis **40,7%** mayor que las mujeres.

Los pacientes que Sí presentan LES incrementan el riesgo de trombosis **2,335** veces sobre los pacientes que No presentan LES. Y los pacientes con LES Incompleto incrementan el riesgo de trombosis **2,531** veces sobre los pacientes que No presentan LES.

El modelo de regresión de Cox exige que el ratio entre riesgos sea constante a lo largo del tiempo y que el efecto de las covariables sobre la función de riesgo sea log-lineal. Lo cual se ha comprobado en el modelo, y es factible.





En los gráficos anteriores se muestran las funciones de supervivencia estimadas con el modelo propuesto para los distintos niveles de los factores influyentes categóricos.

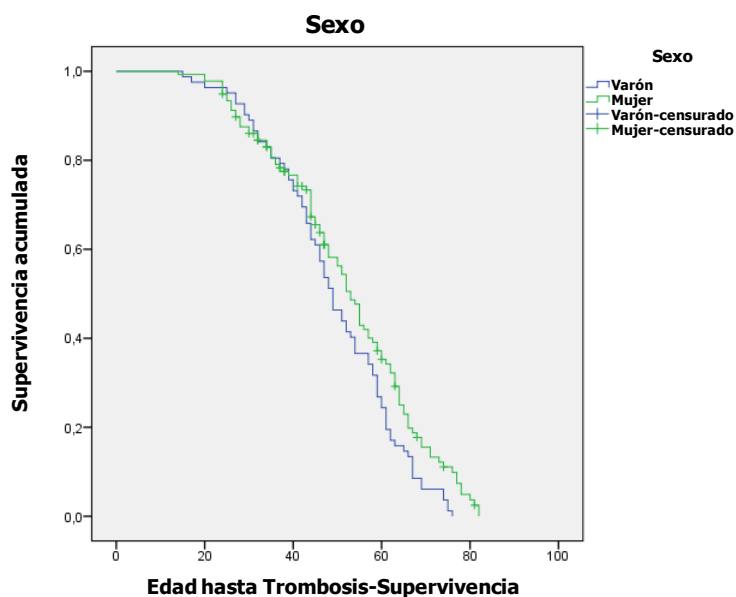
7.7.2.2. Edad hasta trombosis Grupo SAF:

Se ha llevado a cabo el análisis de supervivencia (Edad hasta trombosis) en los pacientes afectos de SAF (no incluye a los pacientes con conectivopatía no SAF), para las distintas variables clínicas y analíticas estudiadas.

- Clínicas: grupos de pacientes con SAF a estudio (SAFP y SAF Asociado), sexo, presencia de LES asociado, síndrome seco, tipo de trombosis y localización del evento trombótico.

- Analíticas: Test TVVRd, test SCT, isotipo aCL positivo, isotipo a β 2GpI positivo, categorías de laboratorio, grupo alto riesgo y positividad global.

Con respecto a las variables clínicas estudiadas, no se han observado diferencias en el tiempo de supervivencia libre de trombosis entre los dos grupos de SAF (SAFP y SAF Asociado) (estadístico=0,441; $p=0,507$), así como tampoco con respecto a la presencia de LES asociado (estadístico=1,409; $p=0,494$) ni según el tipo y localización del evento trombótico (estadístico=0,199; $p=0,905$ y estadístico=1,670; $p=0,893$ respectivamente). Sin embargo, con respecto al **sexo**, en el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Sexo (Varón, Mujer) se aprecia descriptivamente que entre los grupos sí existen diferencias en el tiempo de supervivencia libre de trombosis.

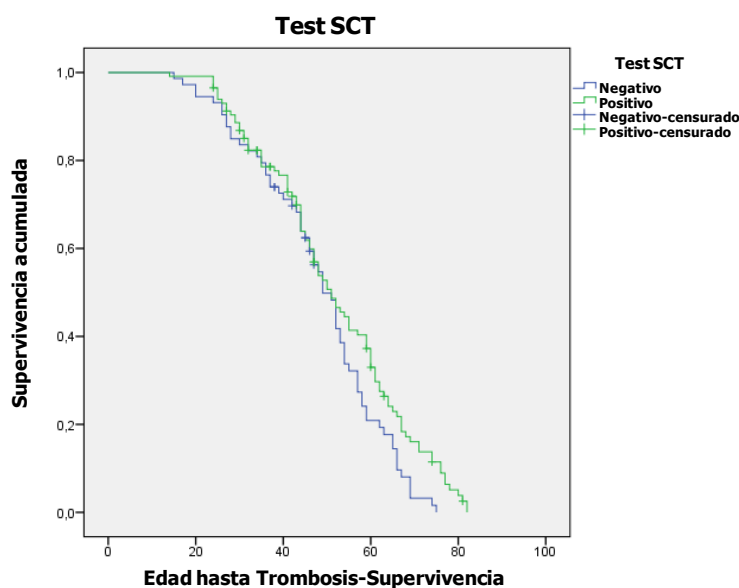


Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (*log-rank*), concluyendo que existen diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=5,049; **$p=0,025$**). Se observa una mayor supervivencia libre de trombosis en mujeres con SAF con respecto a los varones. Los valores respecto a la edad media de aparición del evento trombótico en función del sexo en el grupo de pacientes con SAF, se observan en la siguiente tabla.

Edad hasta Trombosis

Sexo	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
Varón	82	82	0	0,0%	49,18	1,59	46,07	52,29
Mujer	137	107	30	21,9%	52,39	1,51	49,43	55,35
Total	219	189	30	13,7%	50,98	1,10	48,83	53,14

En cuanto a las variables analíticas estudiadas, no se han observado diferencias en el tiempo de supervivencia libre de trombosis entre los distintos grupos de pacientes con respecto al isotipo aCL positivo (estadístico=1,989; $p=0,370$), isotipo a β 2GpI positivo (estadístico=2,332; $p=0,312$), categorías de laboratorio (estadístico=1,392; $p=0,707$), grupo alto riesgo (estadístico=0,271; $p=0,603$) y positividad global (estadístico=0,131; $p=0,717$). Sin embargo, con respecto al **test SCT** en el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por test SCT (Negativo, Positivo) se aprecia descriptivamente que entre los grupos sí existen diferencias en el tiempo de supervivencia libre de trombosis.



Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (*log-rank*), concluyendo que sí existen diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=4,182; $p=0,041$). Se observa una mayor supervivencia libre de evento trombótico en los pacientes con resultado positivo en el test SCT. Los valores respecto a la edad media de aparición del evento trombótico en

función de la positividad o negatividad para el test SCT en el grupo de pacientes con SAF, se observan en la siguiente tabla.

Edad hasta Trombosis								
Test SCT	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
Negativo	73	66	7	9,6%	48,20	1,76	44,76	51,65
Positivo	115	96	19	16,5%	51,80	1,62	48,62	54,98
Total	188	162	26	13,8%	50,38	1,20	48,02	52,74

Por último, y aunque no se observan diferencias significativas en el tiempo de supervivencia libre de trombosis entre los dos grupos de pacientes (Negativo, Positivo) con respecto al **test TVVRd**, se observa una tendencia a la significación (estadístico=3,648; **p=0,056**). Así, existe una mayor supervivencia libre de evento trombótico y por lo tanto una edad de presentación más tardía, en aquellos pacientes con resultado negativo en el test TVVRd. Los valores respecto a la edad media de aparición del evento trombótico en función de la positividad o negatividad para el test TVVRd en el grupo de pacientes con SAF, se observan en la siguiente tabla.

Edad hasta Trombosis								
Test TVVRd	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
Negativo	17	8	9	52,9%	58,12	5,05	48,21	68,03
Positivo	200	179	21	10,5%	50,63	1,14	48,40	52,86
Total	217	187	30	13,8%	51,06	1,11	48,89	53,24

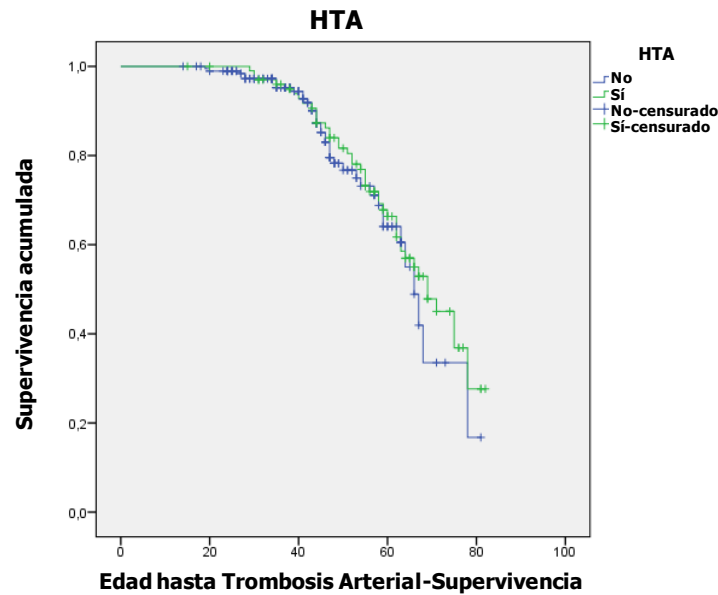
7.7.2.3. Edad hasta Trombosis Arterial:

A continuación se exponen los resultados del análisis de supervivencia (Edad hasta Trombosis Arterial) para los distintos factores de riesgo de trombosis arterial estudiados: HTA, DM, tabaquismo, obesidad, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

7.7.2.3.1. Kaplan-Meier:

7.7.2.3.1.1. HTA:

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por HTA (No, Sí) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia libre de trombosis arterial.

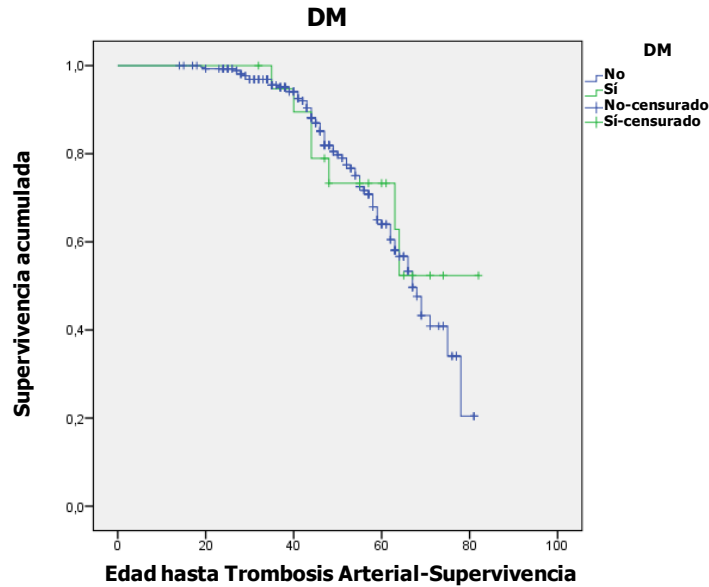


Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (*log-rank*), concluyendo que no existen diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=0,369; $p=0,544$). Los valores respecto a la edad media de aparición del evento trombótico arterial en función de la presencia o no de HTA, se observan en la siguiente tabla.

Edad hasta Trombosis Arterial								
HTA	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
No	195	38	157	80,5%	63,75	2,01	59,81	67,69
Sí	102	43	59	57,8%	66,11	1,73	62,72	69,49
Total	297	81	216	72,7%	65,31	1,28	62,80	67,82

7.7.2.3.1.2. DM:

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por DM (No, Sí) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia libre de trombosis arterial.

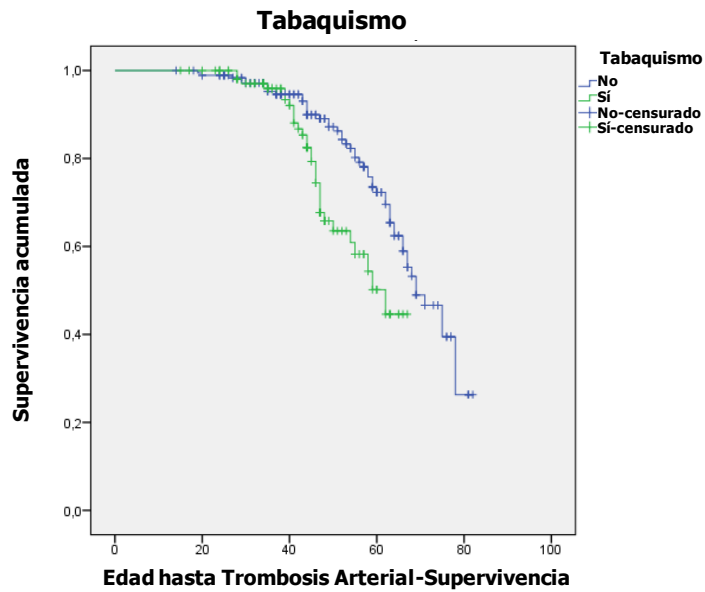


Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (*log-rank*), concluyendo que no existen diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=0,202; $p=0,653$). Los valores respecto a la edad media de aparición del evento trombótico arterial en función de la presencia o no de DM, se observan en la siguiente tabla.

Edad hasta Trombosis Arterial								
DM	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
No	277	74	203	73,3%	64,83	1,29	62,30	67,36
Sí	20	7	13	65,0%	67,52	4,24	59,20	75,84
Total	277	74	203	73,3%	65,31	1,28	62,80	67,82

7.7.2.3.1.3. Tabaquismo:

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Tabaco (No, Sí) se aprecia descriptivamente que entre los grupos sí existen diferencias en el tiempo de supervivencia libre de trombosis arterial.

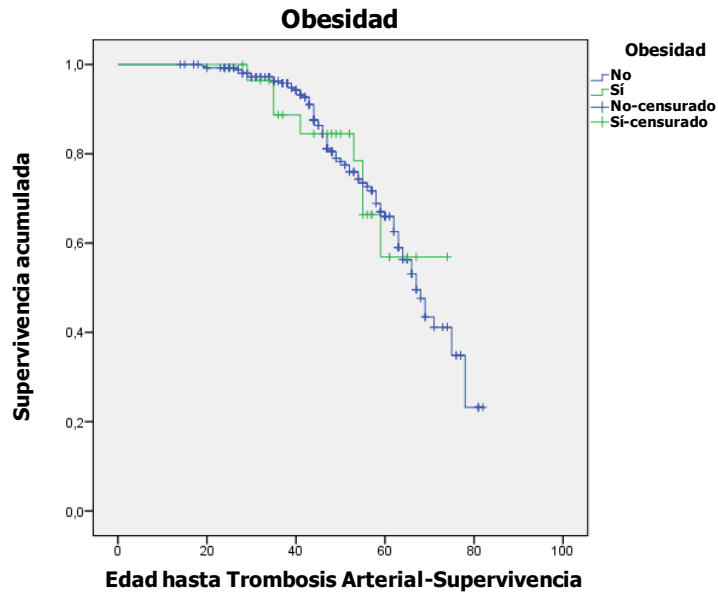


Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (*log-rank*), concluyendo que sí existen diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=9,120; **p=0,003**) observándose una mayor supervivencia libre de trombosis arterial en el grupo de no fumadores comparado con el grupo de fumadores (Sí) que presenta un riesgo mayor de desarrollar trombosis arterial en edades más tempranas. Los valores respecto a la edad media de aparición del evento trombotico arterial en función de la presencia o no de Tabaquismo, se observan en la siguiente tabla.

Tabaco	Edad hasta Trombosis Arterial							
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
No	186	51	135	72,6%	67,49	1,44	64,66	70,31
Sí	111	30	81	73,0%	56,63	1,43	53,82	59,43
Total	297	81	216	72,7%	65,31	1,28	62,80	67,82

7.7.2.3.1.4. Obesidad:

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Obesidad (No, Sí) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia libre de trombosis arterial.

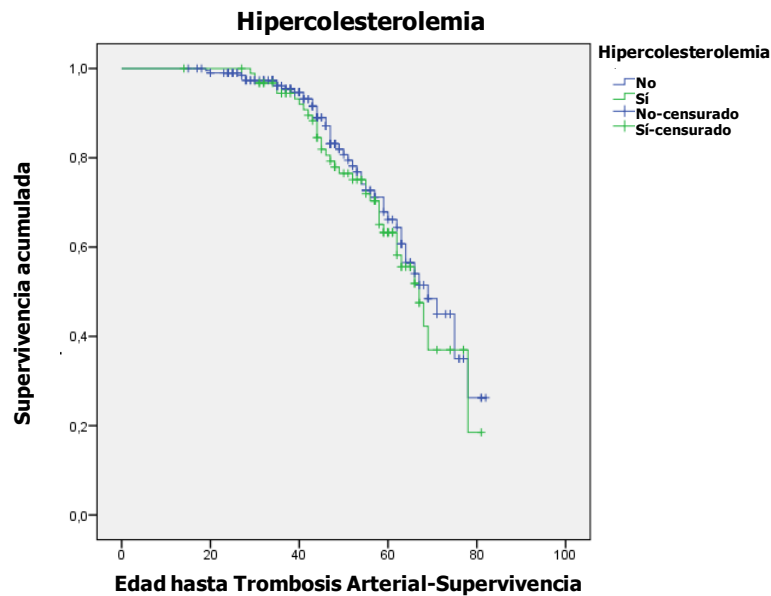


Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (*log-rank*), concluyendo que no hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=0,000; $p=0,992$). Los valores respecto a la edad media de aparición del evento trombótico arterial en función de la presencia o no de Obesidad, se observan en la siguiente tabla.

Edad hasta Trombosis Arterial								
Obesidad	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
No	268	73	195	72,8%	65,25	1,34	62,63	67,88
Sí	29	8	21	72,4%	63,01	3,15	56,83	69,18
Total	297	81	216	72,7%	65,31	1,28	62,80	67,82

7.7.2.3.1.5. Hipercolesterolemia:

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Hipercolesterolemia (No, Sí) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia libre de trombosis arterial.

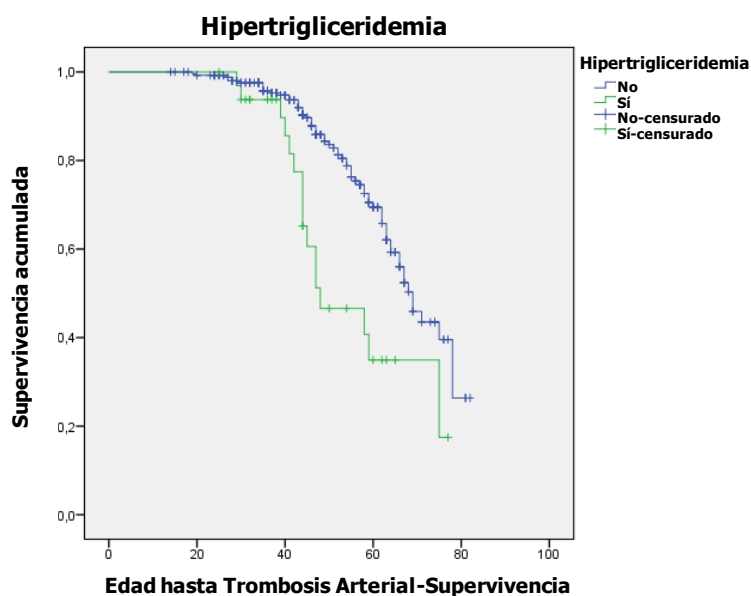


Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (*log-rank*), concluyendo que no existen diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=0,448; $p=0,503$). Los valores respecto a la edad media de aparición del evento trombótico arterial en función de la presencia o no de Hipercolesterolemia, se observan en la siguiente tabla.

		Edad hasta Trombosis Arterial						
Hipercolesterolemia	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
No	203	46	157	77,3%	65,95	1,66	62,70	69,21
Sí	94	35	59	62,8%	63,95	1,97	60,10	67,81
Total	297	81	216	72,7%	65,31	1,28	62,80	67,82

7.7.2.3.1.6. Hipertrigliceridemia:

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Hipertrigliceridemia (No, Sí) se aprecia descriptivamente que entre los grupos sí existen diferencias en el tiempo de supervivencia libre de trombosis arterial.



Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (*log-rank*), concluyendo que existen diferencias significativas entre los tres grupos (estadístico=11,558; **p=0,001**). Se observa una menor supervivencia libre de trombosis arterial en el grupo de pacientes con Hipertrigliceridemia frente a aquellos que no la presentan. Los valores respecto a la edad media de aparición del evento trombótico arterial en función de la presencia o no de Hipertrigliceridemia, se observan en la siguiente tabla.

		Edad hasta Trombosis Arterial						
Hipertrigliceridemia	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
No	264	65	199	75,4%	66,62	1,34	63,98	69,25
Sí	33	16	17	51,5%	55,90	3,33	49,38	62,42
Total	297	81	216	72,7%	65,31	1,28	62,80	67,82

7.7.2.3.2. Regresión de Cox:

Se ha utilizado el modelo de riesgo proporcional de Cox para identificar qué factores de riesgo arteriales (HTA, DM, tabaquismo, obesidad, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) influyen en el tiempo de supervivencia libre de trombosis arterial, de forma conjunta.

Las covariables de las que se pretende estudiar la influencia, han sido las detectadas como significativas con Kaplan-Meier, son las siguientes:

<i>Covariable</i>	<i>Valor</i>	<i>Significado del valor</i>
Tabaquismo	0*	No
	1	Sí
Hipertrigliceridemia	0*	No
	1	Sí

*categoría de referencia

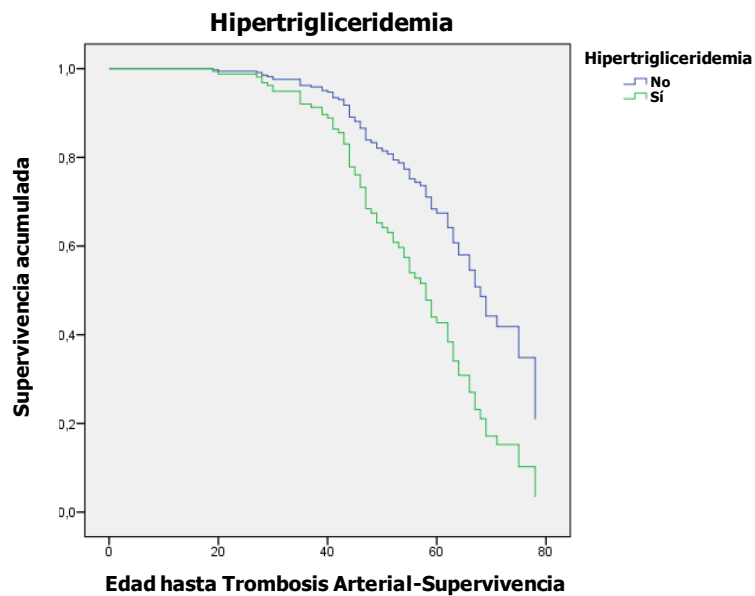
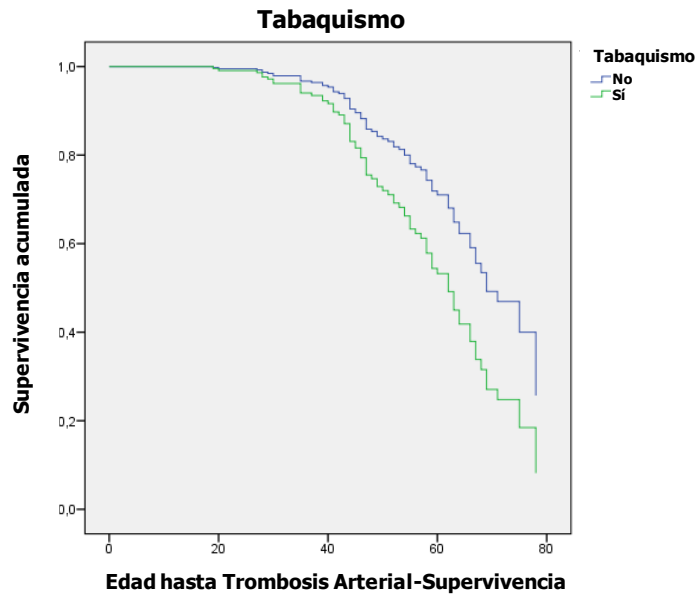
Se ha seleccionado el método paso a paso hacia delante como modelo de regresión de Cox multivariante, por ser el que proporcionaba un mejor ajuste. En el siguiente cuadro se muestra información más detallada acerca del modelo.

<i>Covariable</i>	<i>Estimación del coeficiente (B_i)</i>	<i>S.E. de la estimación</i>	<i>Sig.</i>	<i>Exp(B)</i>	<i>IC (H.R.) 95%</i>
Tabaquismo	0,611	0,252	0,015	1,843	1,124-3,023
Hipertrigliceridemia	0,770	0,288	0,007	2,160	1,229-3,797

Los pacientes fumadores presentan, a igualdad de otros factores, un riesgo de padecer trombosis arterial **84,3%** mayor que los no fumadores. Del mismo modo, los pacientes que presentan hipertrigliceridemia incrementan el riesgo de padecer trombosis de tipo arterial **2,160** veces sobre los pacientes que no la presentan.

El modelo de regresión de Cox exige que el ratio entre riesgos sea constante a lo largo del tiempo y que el efecto de las covariables sobre la función de riesgo sea log-lineal. Lo cual se ha comprobado en el modelo, y es factible.

En los gráficos siguientes se muestran las funciones de supervivencia estimadas con el modelo propuesto para los distintos niveles de los factores influyentes categóricos.



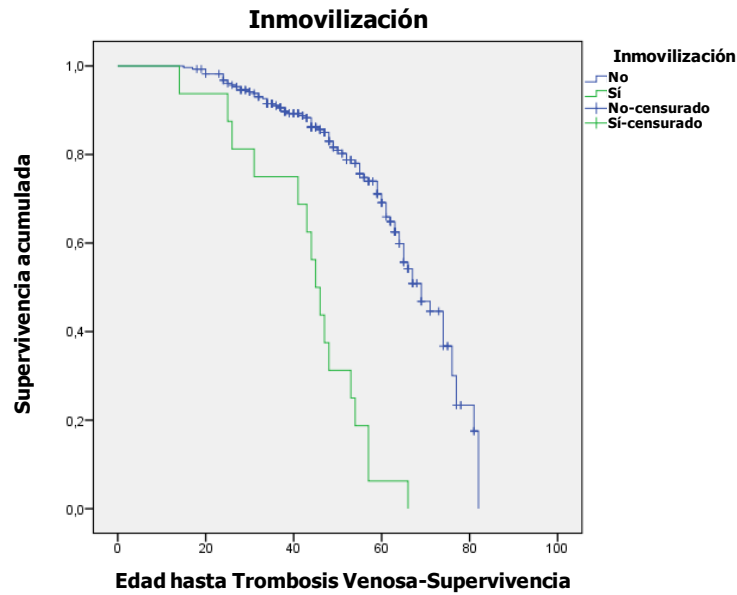
7.7.2.4. Edad hasta Trombosis Venosa:

A continuación se exponen los resultados del análisis de supervivencia (Edad hasta Trombosis Venosa) para los distintos factores de riesgo de trombosis venosa estudiados: inmovilización, cirugía, anticoncepción/tratamiento hormonal, neoplasia y gestación.

7.7.2.4.1. Kaplan-Meier

7.7.2.4.1.1. Inmovilización:

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Inmovilización (No, Sí) se aprecia descriptivamente que entre los grupos sí existen diferencias en el tiempo de supervivencia libre de trombosis venosa.



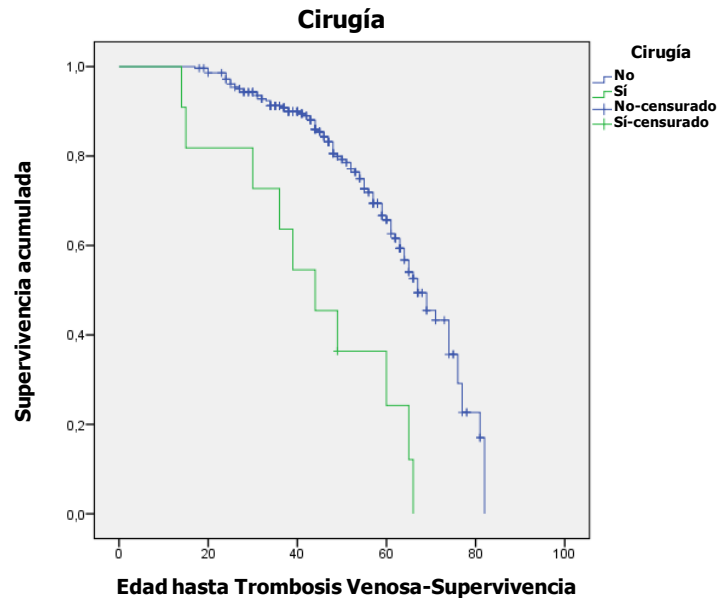
Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (*log-rank*), concluyendo que existen diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=47,394; $p < 0,0001$). Se observa una menor supervivencia libre de evento trombotico venoso en el grupo de pacientes expuestos a inmovilización como factor de riesgo de trombosis venosa. Los valores respecto a la edad media de aparición del evento trombotico venoso en función de la presencia o no de inmovilización, se observan en la siguiente tabla.

Edad hasta Trombosis Venosa

Inmovilización	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
No	281	82	199	70,8%	64,85	1,32	62,26	67,45
Sí	16	16	0	0,0%	43,56	3,41	36,88	50,25
Total	297	98	199	67,0%	63,09	1,29	60,56	65,63

7.7.2.4.1.2. Cirugía:

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por cirugía (No, Sí) se aprecia descriptivamente que entre los grupos sí existen diferencias en el tiempo de supervivencia libre de trombosis venosa.

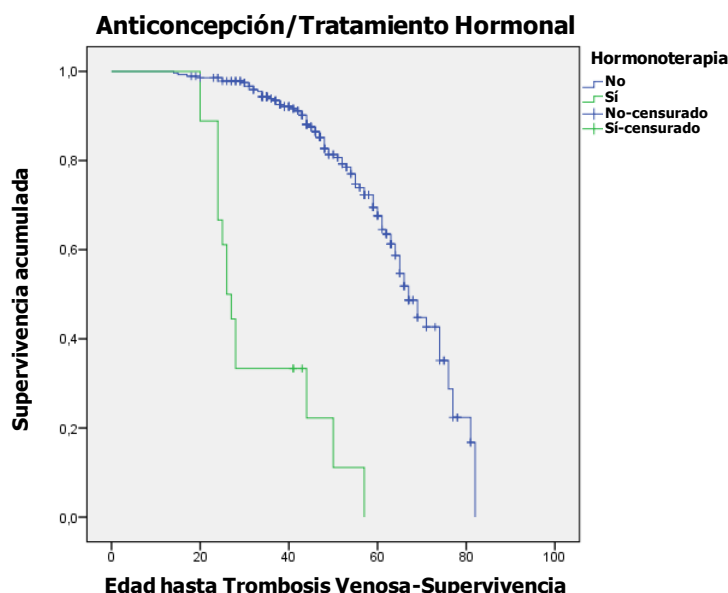


Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que existen diferencias significativas entre ambos grupos (estadístico=19,619; $p < 0,0001$). Se observa una menor supervivencia libre de evento trombotico venoso en el grupo de pacientes expuestos a cirugía como factor de riesgo de trombosis venosa. Los valores respecto a la edad media de aparición del evento trombotico venoso en función de la presencia o no de cirugía, se observan en la siguiente tabla.

Edad hasta Trombosis Venosa								
Cirugía	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
No	286	88	198	69,2%	64,16	1,31	61,59	66,73
Sí	11	10	1	9,1%	43,79	5,78	32,47	55,11
Total	297	98	199	67,0%	63,09	1,29	60,56	65,63

7.7.2.4.1.3. Anticoncepción/Tratamiento hormonal:

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Anticoncepción/Tratamiento hormonal (No, Sí) se aprecia descriptivamente que entre los grupos sí existen diferencias en el tiempo de supervivencia libre de trombosis venosa.

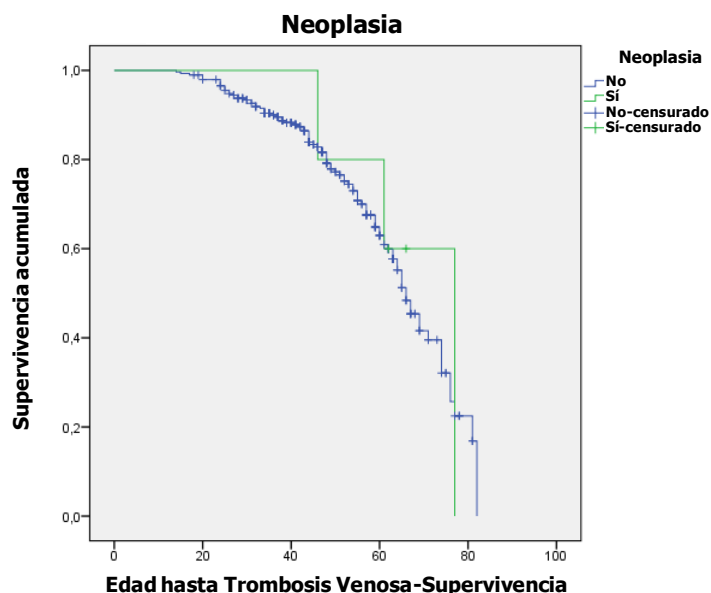


Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (*log-rank*), concluyendo que existen diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=107,383; **p<0,0001**). Se observa una menor supervivencia libre de trombosis venosa y mayor riesgo de desarrollarla en aquellos pacientes que han recibido Anticoncepción/Tratamiento hormonal. Los valores respecto a la edad media de aparición del evento trombotico venoso en función de la presencia o no de la toma de Anticoncepción/Tratamiento hormonal, se observan en la siguiente tabla.

		Edad hasta Trombosis Venosa						
Anticoncepción/ Tto. Hormonal	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
No	279	83	196	70,3%	65,01	1,27	62,53	67,50
Sí	18	15	3	16,7%	33,22	3,18	27,00	39,45
Total	297	98	199	67,0%	63,09	1,29	60,56	65,63

7.7.2.4.1.4. Neoplasia:

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Neoplasia (No, Sí) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia libre de trombosis venosa.

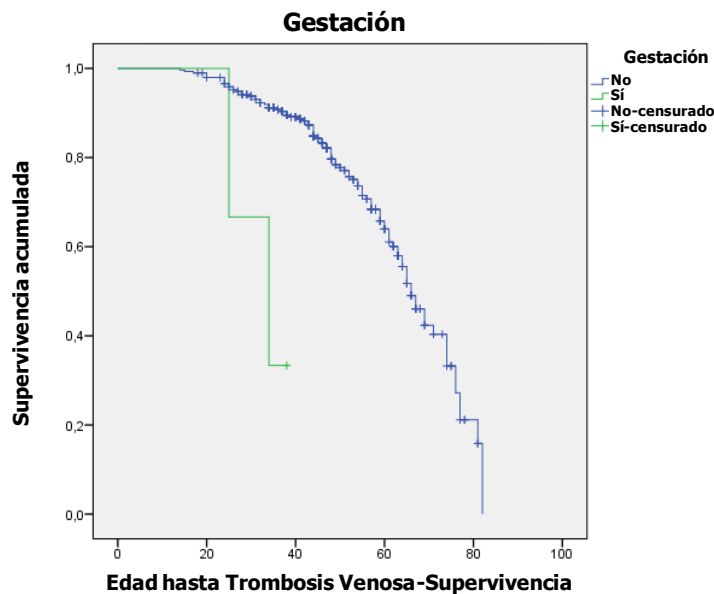


Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (*log-rank*), concluyendo que no hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=0,046; $p=0,829$). Los valores respecto a la edad media de aparición del evento trombotico venoso en función de la presencia o no de neoplasia, se observan en la siguiente tabla.

Edad hasta Trombosis Venosa								
Neoplasia	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
No	292	95	197	67,5%	63,04	1,32	60,45	65,63
Sí	5	3	2	40,0%	67,60	6,82	54,23	80,97
Total	297	98	199	67,0%	63,09	1,29	60,56	65,63

7.7.2.4.1.5. Gestación:

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Gestación (No, Sí) se aprecia descriptivamente que entre los grupos sí existen diferencias en el tiempo de supervivencia libre de trombosis venosa.



Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (*log-rank*), concluyendo que existen diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=11,764; **p=0,001**). Se observa una menor supervivencia libre de trombosis venosa y por tanto un mayor riesgo de desarrollarla en pacientes con presencia de gestación. Los valores respecto a la edad media de aparición del evento trombótico venoso en función de la presencia o no de gestación, se observan en la siguiente tabla.

Edad hasta Trombosis Venosa								
Gestación	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
No	294	96	198	67,3%	63,32	1,29	60,79	65,85
Sí	3	2	1	33,3%	32,33	3,14	26,18	38,49
Total	297	98	199	67,0%	63,09	1,29	60,56	65,63

7.7.2.4.2. Regresión de Cox:

Se ha utilizado el modelo de riesgo proporcional de Cox para identificar qué factores de riesgo venosos (inmovilización, cirugía, anticoncepción/tratamiento

hormonal, neoplasia, gestación) influyen en el tiempo de supervivencia libre de trombosis venosa, de forma conjunta.

Las covariables de las que se pretende estudiar la influencia, han sido las detectadas como significativas con Kaplan-Meier, son las siguientes:

<i>Covariable</i>	<i>Valor</i>	<i>Significado del valor</i>
Inmovilización	0*	No
	1	Sí
Cirugía	0*	No
	1	Sí
Anticoncepción/Tto Hormonal	0*	No
	1	Sí
Gestación FRT	0*	No
	1	Sí

*categoría de referencia

Se ha seleccionado el método paso a paso hacia delante como modelo de regresión de Cox multivariante, por ser el que proporcionaba un mejor ajuste. En el siguiente cuadro se muestra información más detallada acerca del modelo.

<i>Covariable</i>	<i>Estimación del coeficiente (B_i)</i>	<i>S.E. de la estimación</i>	<i>Sig.</i>	<i>Exp(B)</i>	<i>IC (H.R.) 95%</i>
Inmovilización	2,014	0,290	0,000	7,491	4,245-13,219
Cirugía	1,834	0,350	0,000	6,262	3,154-12,431
Anticoncepción/ Tto Hormonal	2,827	0,318	0,000	16,899	9,059-31,524
Gestación	2,933	0,747	0,000	18,782	4,342-81,235

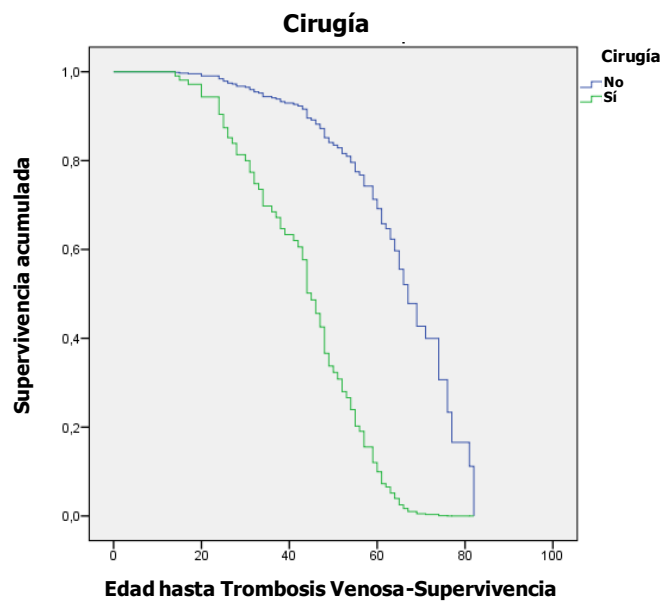
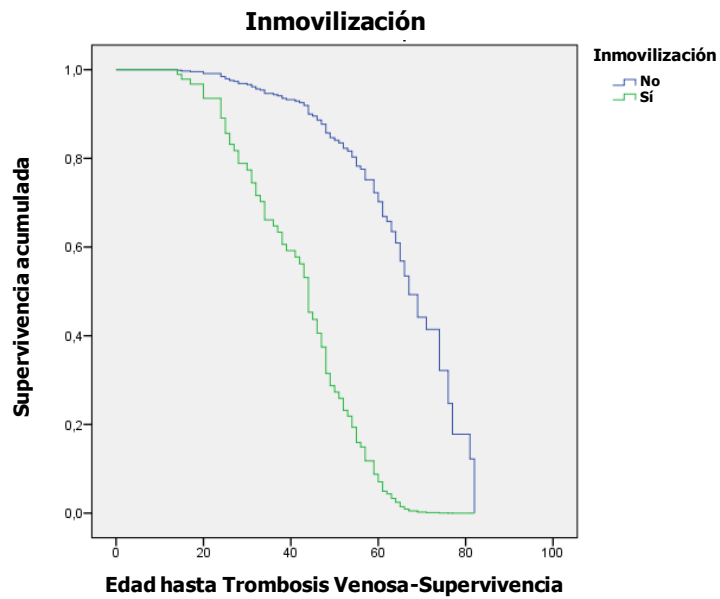
Los pacientes que Sí asocian inmovilización incrementan el riesgo de trombosis venosa **7,491** veces sobre los pacientes que No asocian Inmovilización. Por otro lado, los pacientes que Sí asocian cirugía, incrementan el riesgo de trombosis venosa **6,262** veces sobre los pacientes que No no la asocian.

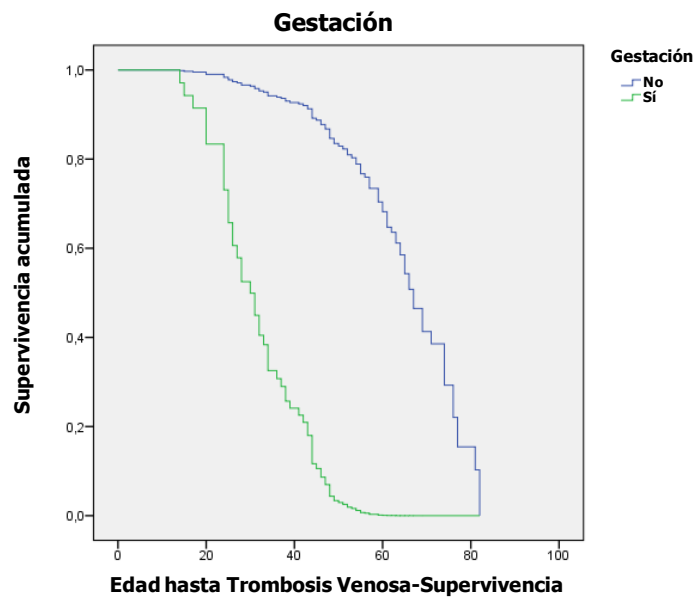
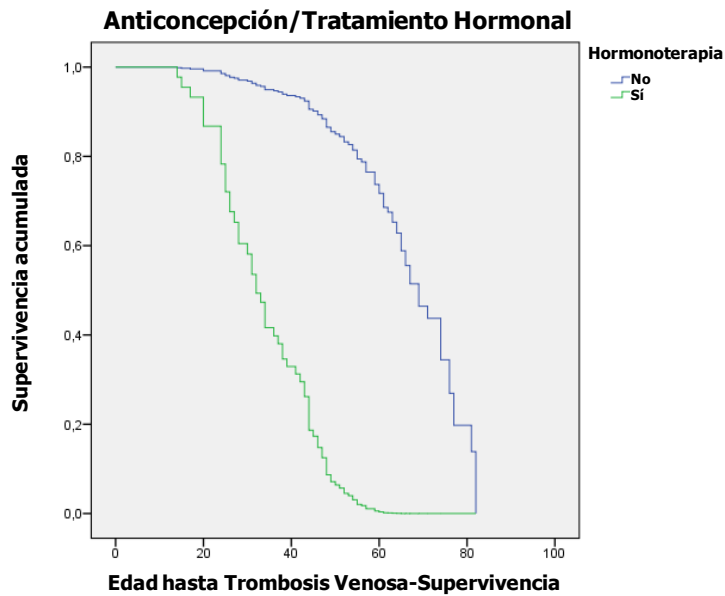
Los pacientes que asocian la toma de anticoncepción/tratamiento hormonal incrementan el riesgo de trombosis venosa **16,899** veces sobre los pacientes que no lo presentan. Los pacientes que Sí asocian gestación incrementan el riesgo de trombosis venosa **18,782** veces sobre los pacientes que No la asocian.

El modelo de regresión de Cox exige, tal y como se puede apreciar por la ecuación, que el ratio entre riesgos sea constante a lo largo del tiempo y que el efecto

de las covariables sobre la función de riesgo sea log-lineal. Lo cual se ha comprobado en el modelo, y es factible.

En los siguientes gráficos se muestran las funciones de supervivencia estimadas con el modelo propuesto, para los distintos niveles de los factores influyentes categóricos.





7.7.2.5. Meses hasta Recurrencia trombótica:

A continuación se exponen los resultados del análisis de supervivencia (Meses hasta recurrencia trombótica) para las distintas variables clínicas y analíticas estudiadas:

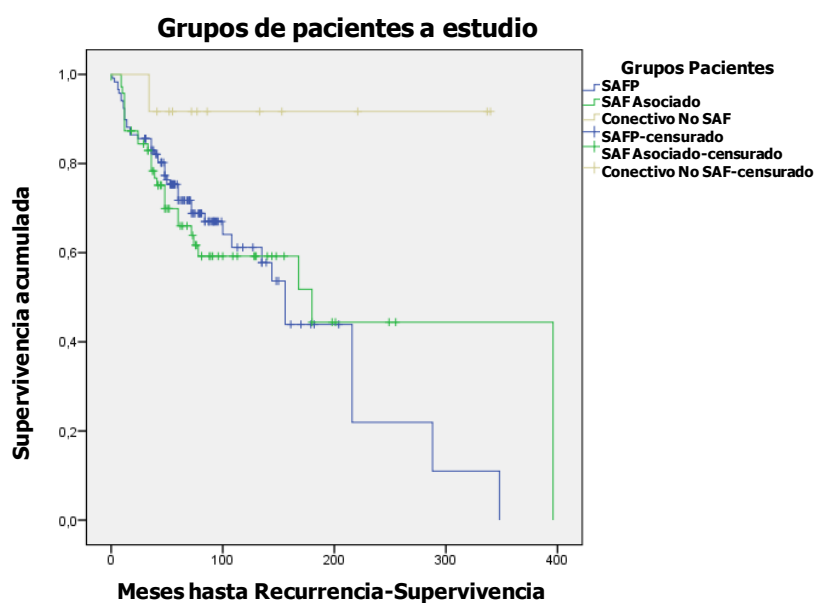
- Clínicas: grupos de pacientes a estudio, sexo, presencia de LES asociado, síndrome seco, grupo de edad de recurrencia, tipo de trombosis, tratamiento anticoagulante oral en el momento de recurrencia.

- Analíticas: Test TVVRd, test TVVRd e intensidad de positividad, test SCT, isotipo aCL positivo, isotipo aβ2GpI positivo, categorías de laboratorio, grupo alto riesgo, positividad global.

7.7.2.5.1. Kaplan-Meier:

7.7.2.5.1.1. Grupos de pacientes a estudio:

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Grupos de pacientes a estudio (SAFP, SAF Asociado, Conectivopatía No SAF) se aprecia descriptivamente que entre los grupos estudiados no existen diferencias en el tiempo de supervivencia hasta recurrencia.

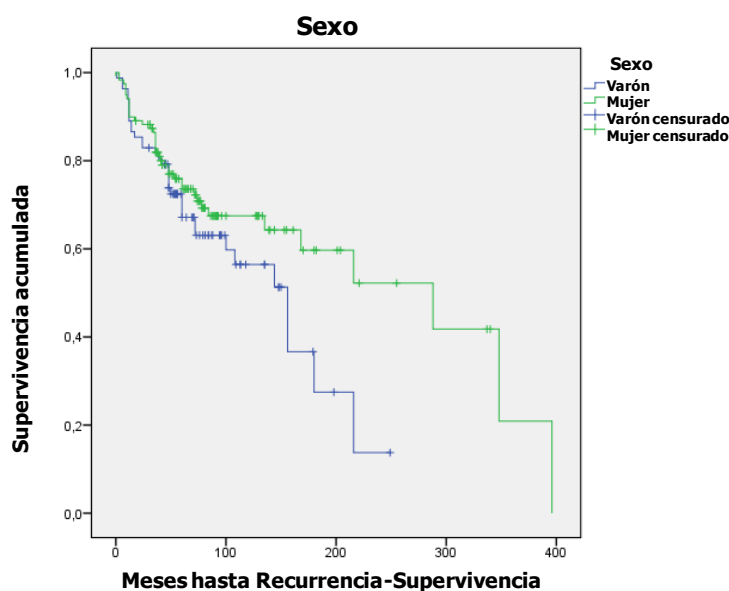


Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (*log-rank*), concluyendo que no existen diferencias significativas entre los 3 grupos de pacientes estudiados (estadístico=5,211; $p=0,074$). Los valores respecto a los meses hasta la aparición de la recurrencia trombótica en función del grupo de pacientes estudiados, se observan en la siguiente tabla.

Grupo SAF	Meses hasta Recurrencia							
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
SAFP	118	44	74	62,7%	160,85	18,33	124,92	196,78
SAF Asociado	71	28	43	60,6%	216,93	28,60	160,88	272,99
Conectivo No SAF	12	1	11	91,7%	314,50	24,41	266,65	362,35
Total	201	73	128	63,7%	195,63	17,69	160,96	230,31

7.7.2.5.1.2. Sexo:

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Sexo (Varón, Mujer) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia hasta la recurrencia trombótica.

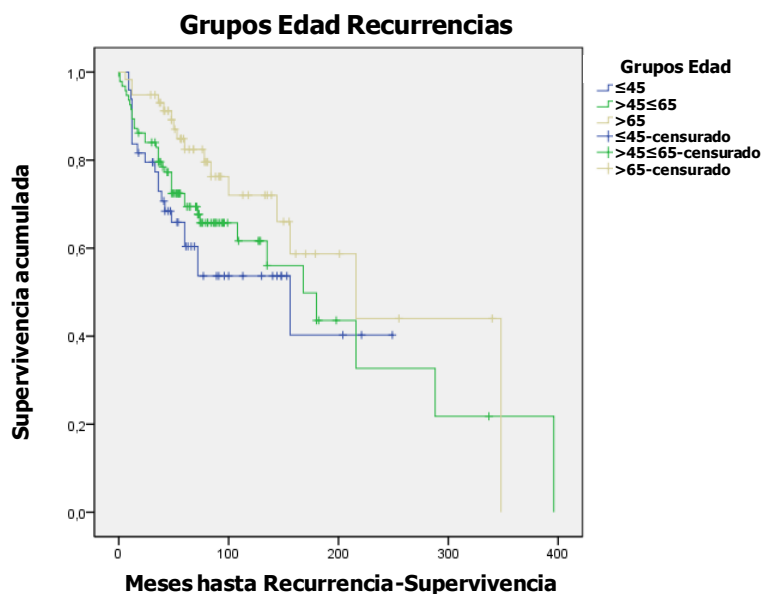


Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (*log-rank*), concluyendo que no existen diferencias significativas entre los ambos sexos (estadístico=2,496; $p=0,114$). Los valores respecto a los meses hasta la aparición de la recurrencia trombótica en función del sexo, se observan en la siguiente tabla.

Sexo	Meses hasta Recurrencia							
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
Varón	82	34	48	58,5%	130,54	12,63	105,78	155,30
Mujer	119	39	80	67,2%	225,98	22,13	182,60	269,36
Total	201	73	128	63,7%	195,63	17,69	160,96	230,31

7.7.2.5.1.3. Grupos de Edad recurrencia:

Se ha recodificado la variable Edad hasta recurrencia en tres grupos (≤ 45 , $>45-\leq 65$, >65 años). En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Grupos Edad recurrencia (≤ 45 , $>45-\leq 65$, >65 años), se aprecia descriptivamente que entre los distintos grupos sí existen diferencias en el tiempo de supervivencia hasta la recurrencia trombótica.



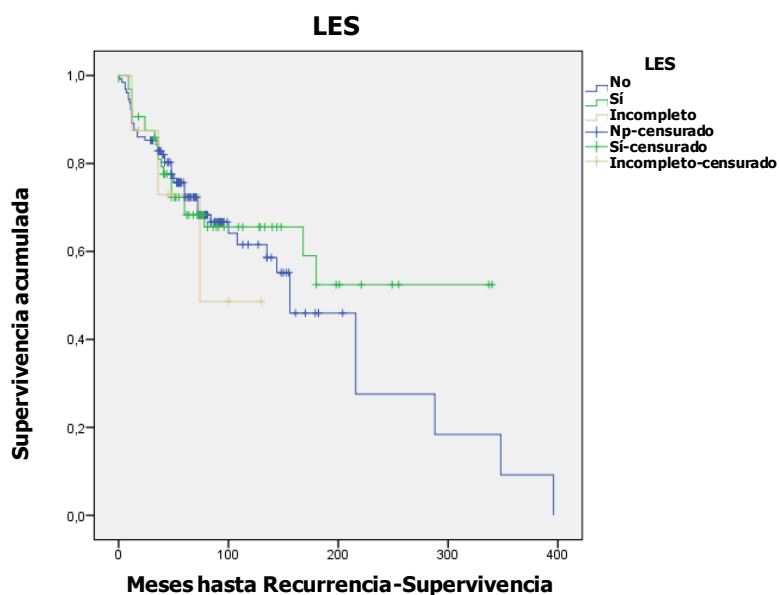
Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste suponiendo tendencia lineal para los niveles del factor. Para hacer el contraste se ha tenido en cuenta que son tres grupos ordenados de menor a mayor. Con el contraste de Mantel-Haenszel (*log-rank*) suponiendo tendencia lineal, se concluye que sí existen diferencias significativas entre los tres grupos (estadístico=4,666; $p=0,031$) observándose mayor supervivencia hasta la aparición de recurrencia en el grupo de mayor edad. En el grupo de menor edad se observa la aparición más precoz de recurrencia trombótica. Los valores respecto a los meses hasta la aparición de la

recurrencia trombótica en función de los distintos grupos de edad, se observan en la siguiente tabla.

Meses hasta Recurrencia								
Grupo Edad recurrencia	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
≤45	49	21	28	57,1%	137,34	18,44	101,21	173,48
>45-≤65	94	36	58	61,7%	185,96	26,43	134,17	237,76
>65	58	16	42	72,4%	220,78	28,20	165,50	276,06
Total	201	73	128	63,7%	195,63	17,69	160,96	230,31

7.7.2.5.1.4. LES:

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por LES (No, Sí, Incompleto) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia hasta la recurrencia trombótica.

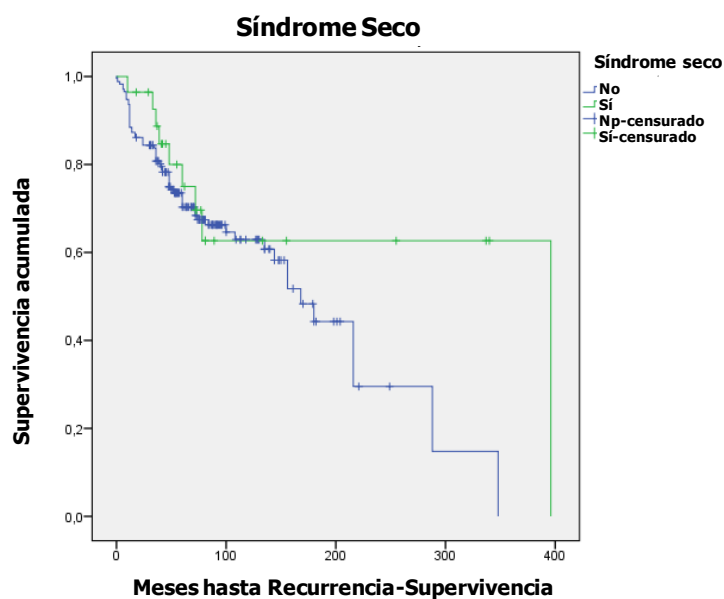


Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (*log-rank*), concluyendo que no existen diferencias significativas entre los tres grupos (estadístico=0,625; $p=0,732$). Los valores respecto a los meses hasta la aparición de la recurrencia trombótica en función de la presencia de LES, se observan en la siguiente tabla.

LES	Meses hasta Recurrencia							
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
No	129	48	81	62,8%	175,31	21,03	134,08	216,53
Sí	64	22	42	65,6%	213,47	22,06	170,24	256,70
Incompleto	8	3	5	62,5%	87,93	18,08	52,49	123,38
Total	201	73	128	63,7%	195,63	17,69	160,96	230,31

7.7.2.5.1.5. Síndrome Seco:

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Síndrome Seco (No, Sí) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia hasta la recurrencia trombótica.

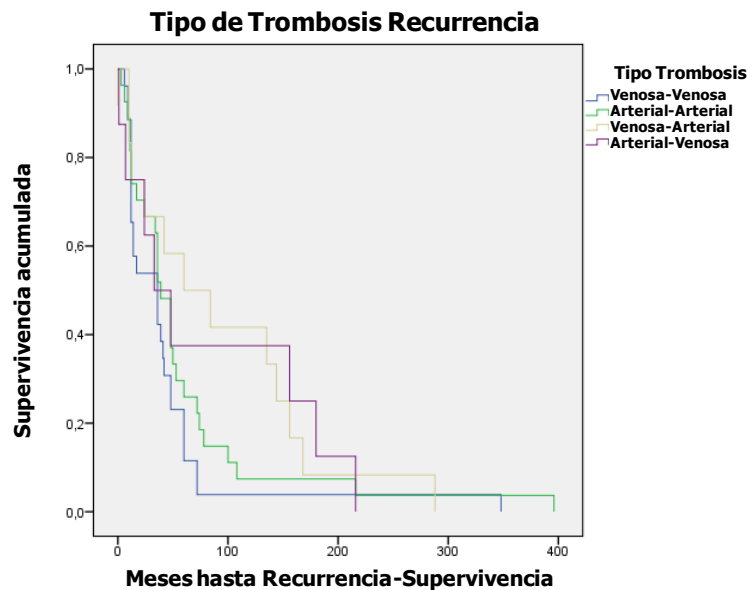


Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (*log-rank*), concluyendo que no existen diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=1,648; p=0,199). Los valores respecto a los meses hasta la aparición de la recurrencia trombótica en función de la presencia de Síndrome Seco, se observan en la siguiente tabla.

Síndrome Seco	Meses hasta Recurrencia							
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
No	173	64	109	63,0%	170,40	16,13	138,79	202,01
Sí	28	9	19	67,9%	267,27	39,82	189,23	345,32
Total	201	73	128	63,7%	195,63	17,69	160,96	230,31

7.7.2.5.1.6. Tipo de Trombosis Recurrencia:

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Tipo de Trombosis en la recurrencia (Tipo de primer episodio-Tipo de recurrencia: Venosa-Venosa, Arterial-Arterial, Venosa-Arterial, Arterial-Venosa) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia hasta la recurrencia trombótica.

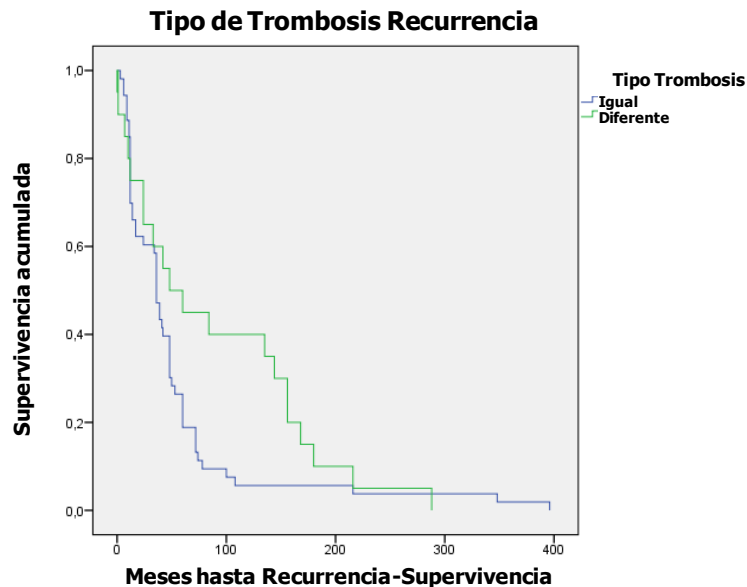


Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (*log-rank*), concluyendo que no hay diferencias significativas entre los 4 grupos (estadístico=3,819; p=0,282). Los valores respecto a los meses hasta la aparición de la recurrencia trombótica en función del tipo de trombosis en la recurrencia, se observan en la siguiente tabla:

Meses hasta Recurrencia

Tipo Trombosis	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
Venosa-Venosa	26	26	0	0,0%	43,81	12,86	18,59	69,02
Arterial-Arterial	27	27	0	0,0%	60,63	15,40	30,44	90,82
Venosa-Arterial	12	12	0	0,0%	93,58	25,02	44,55	142,62
Arterial-Venosa	8	8	0	0,0%	83,13	30,51	23,32	142,93
Total	73	73	0	0,0%	62,52	9,08	44,73	80,31

Se ha recodificado la variable tipo de trombosis en función de si la recurrencia trombotica es del mismo tipo que el primer evento trombotico: Igual=Venosa-Venosa, Arterial-Arterial; Diferente=Venosa-Arterial, Arterial-Venosa. En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por tipo de Trombosis en la recurrencia, se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia hasta la recurrencia trombotica.

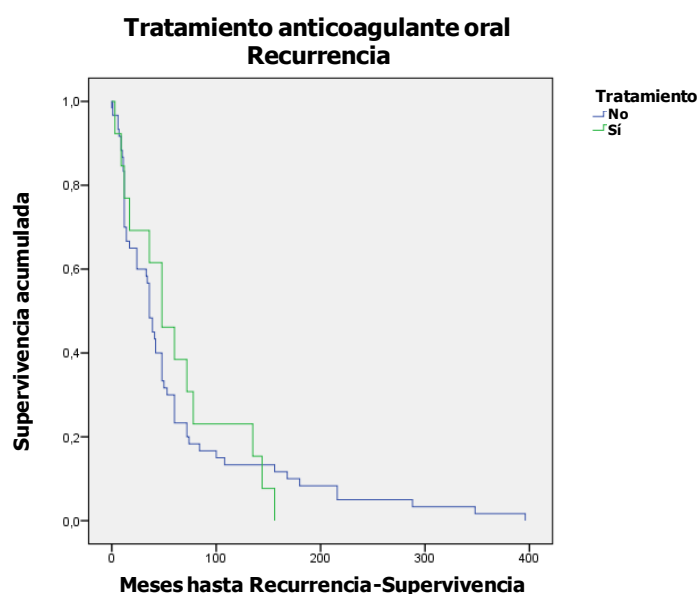


Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (*log-rank*), concluyendo que no existen diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=2,483; p=0,115). Los valores respecto a los meses hasta la aparición de la recurrencia trombotica en función del tipo de trombosis en la recurrencia, se observan en la siguiente tabla.

Meses hasta Recurrencia								
Tipo Trombosis	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
Igual	53	53	0	0,0%	52,38	10,04	32,70	72,06
Diferente	20	20	0	0,0%	89,40	18,87	52,42	126,38
Total	73	73	0	0,0%	62,52	9,08	44,73	80,31

7.7.2.5.1.7. Tratamiento anticoagulante oral:

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por tratamiento anticoagulante oral en el momento de la recurrencia (Sí/No) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia hasta la recurrencia trombótica.

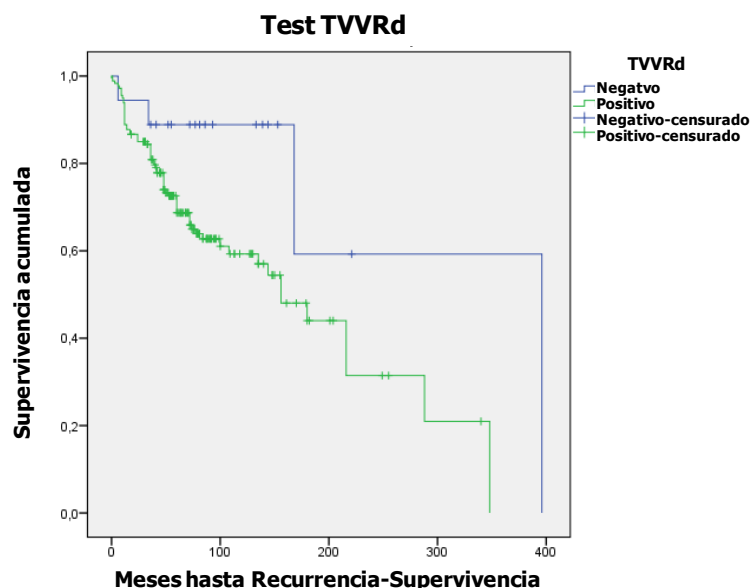


Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (*log-rank*), concluyendo que no existen diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=0,064; $p=0,801$). Los valores respecto a los meses hasta la aparición de la recurrencia trombótica en función de la toma o no de anticoagulantes orales en el momento de la recurrencia, se observan en la siguiente tabla.

Tratamiento anticoagulante	Meses hasta Recurrencia							
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
No	60	60	0	0,0%	62,4	10,6	41,6	83,3
Si	13	13	0	0,0%	62,9	14,6	34,4	91,5
Total	73	73	0	0,0%	62,5	9,1	44,7	80,3

7.7.2.5.1.8. Test TVVRd:

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por test TVVRd (Negativo, Positivo) se aprecia descriptivamente que entre los grupos sí existen diferencias en el tiempo de supervivencia hasta la recurrencia trombótica.

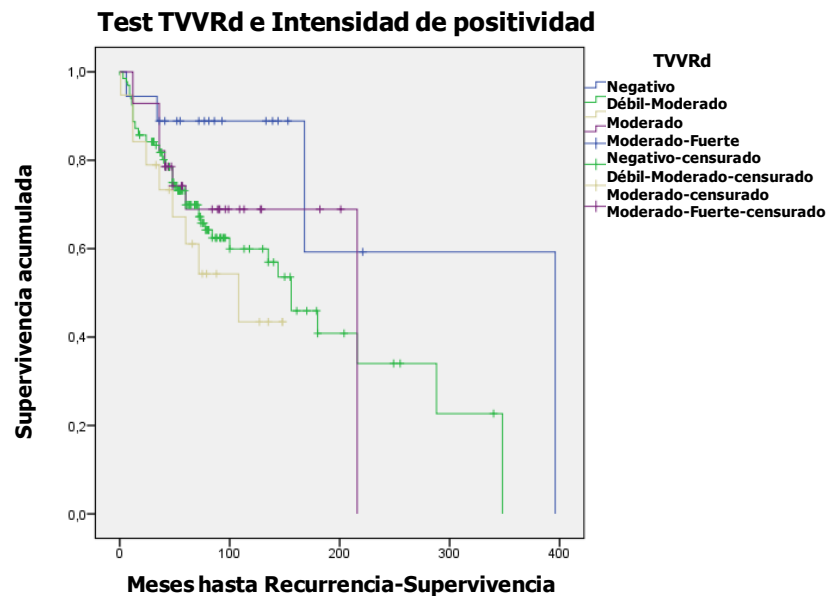


Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (*log-rank*), concluyendo que existen diferencias significativas entre ambos grupos (estadístico=4,443; $p=0,035$). Existe mayor supervivencia hasta la recurrencia trombótica en el grupo de pacientes con TVVRd Negativo. El grupo de pacientes con TVVRd Positivo presenta un riesgo mayor de recurrencia precoz que los pacientes con resultado negativo. Los valores respecto a los meses hasta la aparición de la recurrencia trombótica en función del resultado para el TVVRd, se observan en la siguiente tabla.

Test TVVRd	Meses hasta Recurrencia							
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
Negativo	18	4	14	77,8%	286,67	68,68	152,06	421,28
Positivo	180	69	111	61,7%	171,77	16,04	140,33	203,21
Total	198	73	125	63,1%	188,90	17,88	153,86	223,95

7.7.2.5.1.9. Test TVVRd e intensidad de positividad:

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Test TVVRd (ordinal) (Negativo, Débil-Moderado, Moderado, Moderado-Fuerte) se aprecia descriptivamente que entre los distintos grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia hasta la recurrencia trombótica.

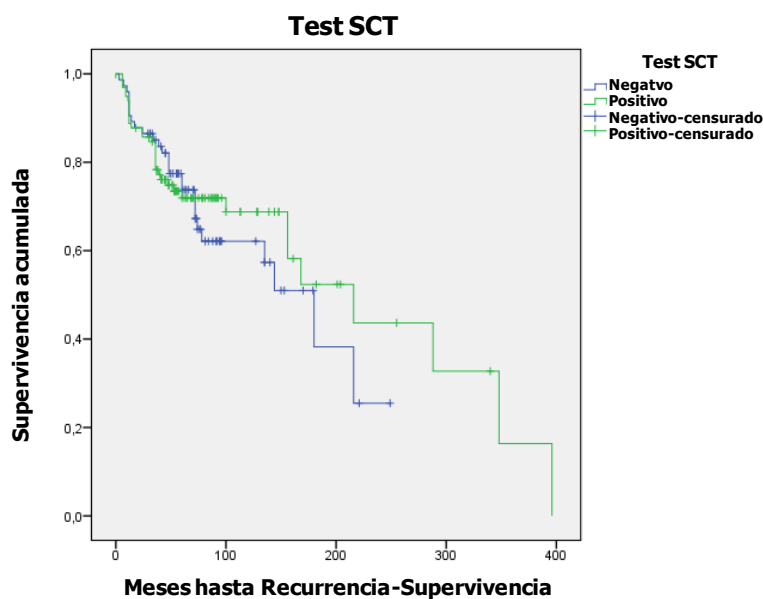


Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste suponiendo tendencia lineal para los niveles del factor. Para hacer el contraste se ha tenido en cuenta que son cuatro grupos ordenados de menor a mayor. Con el contraste de Mantel-Haenszel (*log-rank*) suponiendo tendencia lineal, se concluye que no existen diferencias significativas entre los cuatro grupos (estadístico=0,698; $p=0,403$). Los valores respecto a los meses hasta la aparición de la recurrencia trombótica en función del resultado para la intensidad del test TVVRd, se observan en la siguiente tabla.

Meses hasta Recurrencia								
Test TVVRd	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
Negativo	18	4	14	77,8%	286,67	68,68	152,06	421,28
Débil-Moderado	133	51	82	61,7%	173,12	18,12	137,60	208,64
Moderado	19	9	10	52,6%	92,12	13,54	65,58	118,66
Moderado-Fuerte	28	9	19	67,9%	160,29	17,66	125,68	194,90
Total	198	73	125	63,1%	188,90	17,88	153,86	223,95

7.7.2.5.1.10. Test SCT:

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Test SCT (Negativo, Positivo) se aprecia descriptivamente que entre ambos grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia hasta recurrencia trombótica.

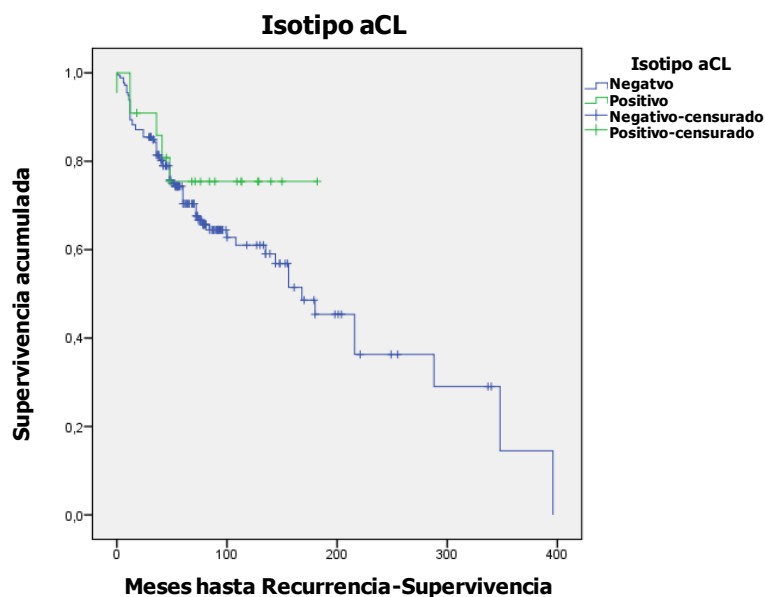


Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (*log-rank*), concluyendo que no existen diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=0,376; $p=0,540$). Los valores respecto a los meses hasta la aparición de la recurrencia trombótica en función del resultado para el test SCT, se observan en la siguiente tabla.

Meses hasta Recurrencia								
Test SCT	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
Negativo	74	27	47	63,5%	145,95	14,22	118,07	173,83
Positivo	98	34	64	65,3%	208,92	24,46	160,97	256,86
Total	172	61	111	64,5%	193,99	18,88	156,98	231,00

7.7.2.5.1.11. Isotipo aCL positivo:

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por isotipo aCL (Negativo, Positivo) (se han agrupado ambos isotipos IgG e IgM en positivo, ya que esta última categoría no presentaba ningún evento) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia hasta recurrencia trombótica.

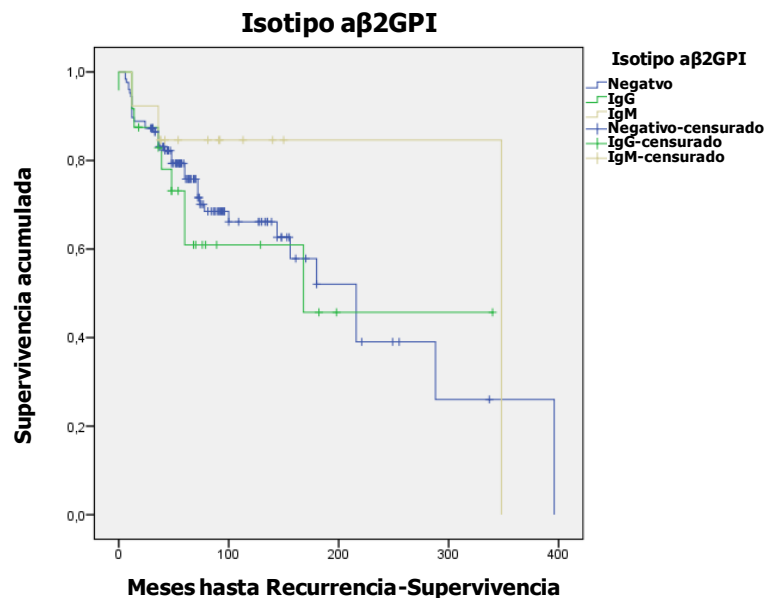


Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (*log-rank*), concluyendo que no existen diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=0,947; $p=0,330$). Los valores respecto a los meses hasta la aparición de la recurrencia trombótica en función del resultado para el isotipo aCL positivo, se observan en la siguiente tabla.

Isotipo aCL	Meses hasta Recurrencia							
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
Negativa	179	68	111	62,0%	190,24	17,84	155,29	225,20
Positiva	22	5	17	77,3%	144,29	14,76	115,36	173,22
Total	201	73	128	63,7%	195,63	17,69	160,96	230,31

7.7.2.5.1.12. Isotipo aβ2GPI positivo:

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por isotipo aβ2GPI positivo (Negativo, IgG, IgM) se aprecia descriptivamente que entre los distintos grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia hasta recurrencia trombótica.



Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (*log-rank*), concluyendo que no existen diferencias significativas entre los tres grupos (estadístico=1,169; p=0,557). Los valores respecto a los meses hasta la aparición de la recurrencia trombótica en función del resultado para el isotipo aβ2GPI positivo, se observan en la siguiente tabla.

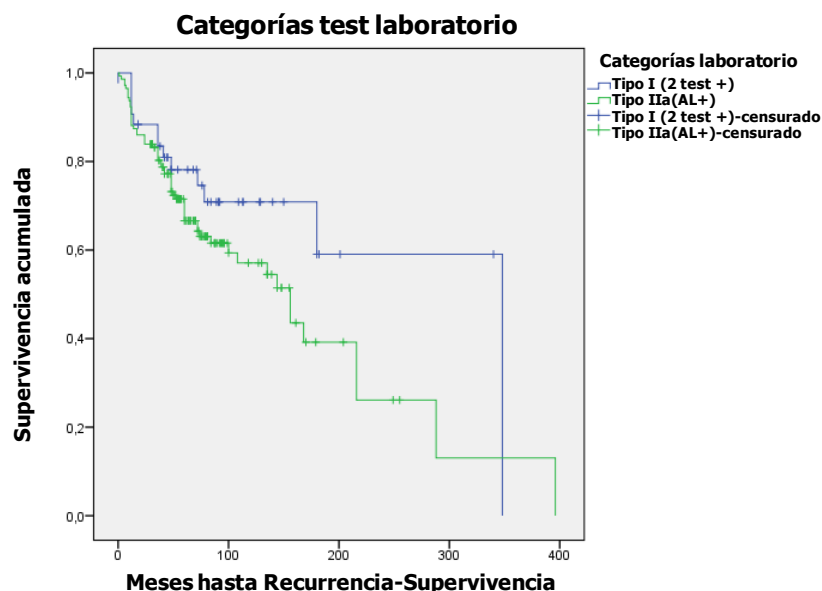
Meses hasta Recurrencia

Isotipo a β 2GPI	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
Negativa	126	41	85	67,5%	206,27	23,84	159,53	253,00
IgG	24	9	15	62,5%	195,33	36,61	123,57	267,08
IgM	13	3	10	76,9%	298,15	39,74	220,26	376,05
Total	163	53	110	67,5%	209,56	19,75	170,85	248,27

Codificando la variable en dos grupos (Negativo, Positivo), tampoco existen diferencias significativas en el tiempo hasta la recurrencia trombótica, con un ($p=0,832$).

7.7.2.5.1.13. Categorías de laboratorio:

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por por Categoría de tests de laboratorio (Tipo I, Tipo IIa, Tipo IIb, Tipo IIc) (se ha prescindido de los dos últimos grupos ya que no presentaban ningún evento) se aprecia descriptivamente que entre los distintos grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia hasta recurrencia trombótica.



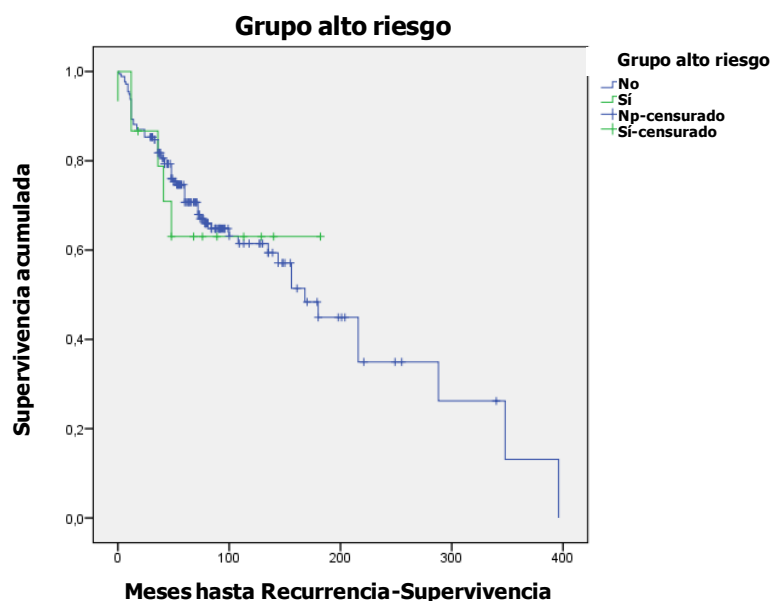
Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (*log-rank*), concluyendo que no existen diferencias significativas entre los 2 grupos (estadístico=2,273; $p=0,132$). Los valores respecto a los meses

hasta la aparición de la recurrencia trombótica en función del tipo de categoría de test de laboratorio positivo, se observan en la siguiente tabla.

Meses hasta Recurrencia								
Categoría tests	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
Tipo I	43	13	30	69,8%	237,53	29,14	180,41	294,65
Tipo IIa	143	59	84	58,7%	163,79	20,05	124,50	203,09
Total	186	72	114	61,3%	181,70	17,88	146,66	216,74

7.7.2.5.1.14. Grupo de alto riesgo:

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Grupo de alto riesgo (No, Sí) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia hasta recurrencia trombótica.

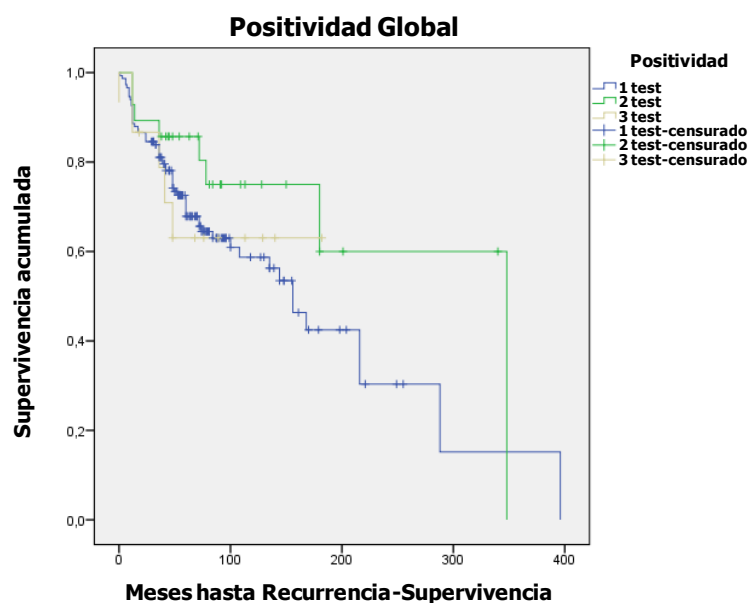


Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (*log-rank*), concluyendo que no existen diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=0,011; p=0,916). Los valores respecto a los meses hasta la aparición de la recurrencia trombótica en función de la pertenencia o no al grupo de alto riesgo, se observan en la siguiente tabla.

Meses hasta Recurrencia								
Grupo Alto Riesgo	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
No	177	67	110	62,1%	187,11	18,06	151,71	222,51
Sí	15	5	10	66,7%	125,36	20,34	85,50	165,23
Total	192	72	120	62,5%	188,50	17,83	153,56	223,44

7.7.2.5.1.15. Positividad global:

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Grado Riesgo (1 test, 2 test, 3 test) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo de supervivencia hasta recurrencia.



Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste suponiendo tendencia lineal para los niveles del factor. Para hacer el contraste se ha tenido en cuenta que son tres grupos ordenados de menor a mayor. Con el contraste de Mantel-Haenszel (*log-rank*) suponiendo tendencia lineal, se concluye que no existen diferencias significativas entre los tres grupos (estadístico=0,820; $p=0,365$). Los valores respecto a los meses hasta la aparición de la recurrencia trombótica en función de la pertenencia o no al grupo de alto riesgo, se observan en la siguiente tabla.

Meses hasta Recurrencia								
Grado Riesgo	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Media	DT	I.C. L.I.	I.C. L.S.
1 test	149	59	90	60,4%	172,90	20,68	132,36	213,44
2 test	28	8	20	71,4%	246,48	35,55	176,80	316,16
3 test	15	5	10	66,7%	125,36	20,34	85,50	165,23
Total	192	72	120	62,5%	188,50	17,83	153,56	223,44

7.7.2.5.2. Regresión de Cox:

Se ha utilizado el modelo de riesgo proporcional de Cox para identificar qué variables influyen en el tiempo de supervivencia hasta la recurrencia trombótica de forma conjunta.

Las covariables de las que se pretende estudiar la influencia, han sido las detectadas como significativas con Kaplan-Meier, además de la Edad hasta la recurrencia son las siguientes:

Covariable	Valor	Significado del valor
Test TVVRd	0*	No
	1	Sí

* categoría de referencia

El modelo de regresión de Cox que se pretende ajustar es el siguiente:

$$h(t) = [h_0(t)] \cdot e^{(B_1X_1 + B_2X_2 + \dots + B_pX_p)}$$

Este modelo implica que la función de riesgo $h(t)$, viene dada por una función de riesgo base $h_0(t)$ (que depende del tiempo y es común a todos los individuos), y por un factor ($exp(B_1X_1 + \dots + B_pX_p)$) que depende del valor que tomen las covariables (y no del tiempo).

Se han probado diferentes algoritmos de construcción del modelo de regresión de Cox multivariante (incluyendo más de una covariable): método introducir, paso a paso hacia delante de razón de verosimilitud, paso a paso hacia atrás de razón de verosimilitud, paso a paso hacia delante manual y paso a paso hacia atrás manual.

Finalmente se ha seleccionado el método paso a paso hacia delante, por ser el que nos proporcionaba un mejor ajuste.

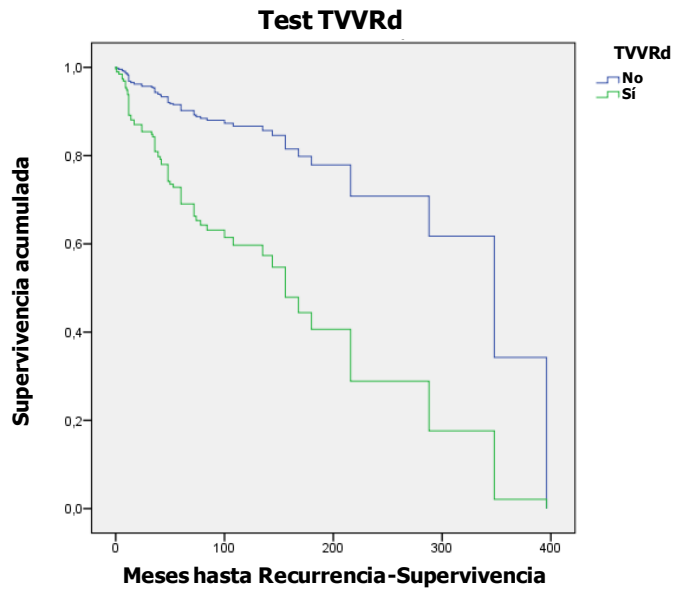
En el siguiente cuadro se muestra información más detallada acerca del modelo.

<i>Covariable</i>	<i>Estimación del coeficiente (B_i)</i>	<i>S.E. de la estimación</i>	<i>Sig.</i>	<i>Exp(B)</i>	<i>IC (H.R.) 95%</i>
Test TVVRd	1,281	0,600	0,033	3,600	1,111-11,659
Edad Recurrencia	-0,020	0,008	0,010	0,980	0,965-0,995

Las estimaciones de los coeficientes son los valores B que hay que sustituir en el modelo. La interpretación, no obstante, se debe llevar a cabo con $\exp(B_i)$ que indica el porcentaje de cambio de la función de riesgo por unidad de incremento en la covariable.

Los pacientes con Test TVVRd positivo **incrementan** el riesgo de recurrencia trombótica **3,6 veces** sobre los pacientes que presentan Test TVVRd negativo. Un incremento en una unidad en la Edad **disminuye** el factor de **riesgo de recurrencia** trombótica en un **2,0%**.

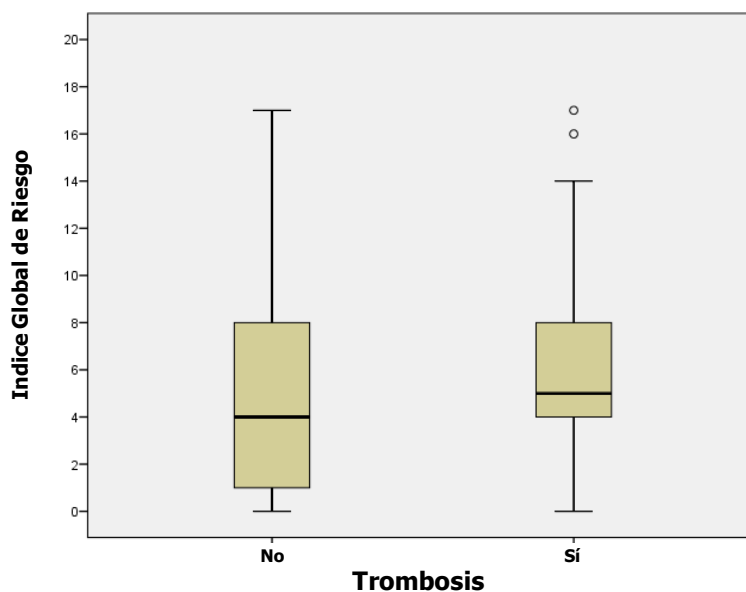
El modelo de regresión de Cox exige, tal y como se puede apreciar por la ecuación, que el ratio entre riesgos sea constante a lo largo del tiempo y que el efecto de las covariables sobre la función de riesgo sea log-lineal. Lo cual se ha comprobado en el modelo, y es factible. En el siguiente gráfico se muestra la función de supervivencia estimada con el modelo propuesto para los distintos niveles de los factores influyentes categóricos.



7.7.3. Índice global de Riesgo:

7.7.3.1. Índice global de Riesgo GAPSS adaptado:

Se ha empleado el índice GAPSS elaborado por Sciascia et al (250), con el objeto de validar y comprobar su utilidad para clasificar a los pacientes con mayor riesgo de padecer trombosis en nuestra serie. Como se indica en el apartado de Pacientes y Métodos, el índice global de riesgo GAPSS ha sido modificado adaptándolo (GAPSSa) a las determinaciones de realización obligada en el diagnóstico de laboratorio del SAF.



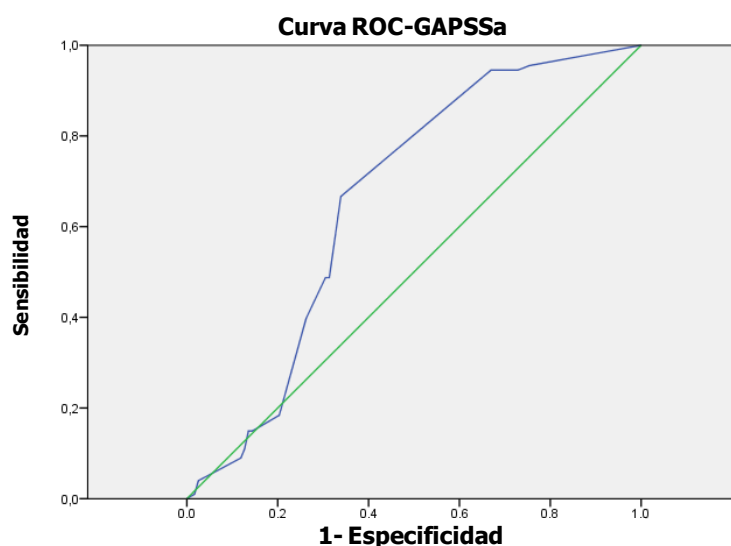
En ambos grupos el GAPSSa toma valores entre 0 y 17.

En la siguiente tabla se observan los valores medios para el GAPSSa en ambos grupos de pacientes (con y sin trombosis).

	Trombosis						Significación U Mann-Whitney
	Sin Trombosis			Con trombosis			
	<i>n</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>	<i>n</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>	
GAPSSa	118	4,90	4,33	201	6,58	3,36	0,001

Se detecta la existencia de diferencias estadísticamente significativas ($p=0,001$) para los valores del GAPSSa entre los pacientes que presentan o no trombosis, observándose que los pacientes que con trombosis presentan valores más altos para el GAPSSa con respecto al grupo de pacientes sin trombosis. Por lo tanto el GAPSSa sí permite discriminar entre ambos grupos de pacientes en cuanto al riesgo de trombosis.

Se han calculado el punto de corte que mejor discrimina el riesgo de trombosis mediante la realización de curvas ROC:



Área	Significación	I.C.
0,661	0,001	0,593 - 0,729

Se observa un valor de **p=0,001** con lo que se puede concluir que la variable GAPSS sí tiene valor discriminatorio. Analizando la curva ROC se observa que la menor distancia desde el extremo superior izquierdo a la curva es la que genera el valor de GAPSS=5, por lo tanto se considera el punto 5 como discriminante, es decir, un valor mayor o igual a 5 clasifica a un paciente con mayor riesgo de trombosis.

7.7.3.2. Índice global de Riesgo modificado (IGRm):

Se han creado dos grupos de datos aleatoriamente empleando SPSS donde se ha comprobado que las variables a estudio se comportan de forma similar. Las variables en las que se ha intentado comprobar si actúan como factores de riesgo son: inmovilización, cirugía, anticoncepción/tratamiento hormonal, neoplasia, gestación, HTA, DM, tabaquismo, obesidad, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, LES, sexo, test TVVRd, aCL, a β 2GPI, valvopatía, necrosis avascular, migraña, síndrome de Raynaud, trombocitopenia, lívedo reticularis, nefropatía, manifestaciones cutáneas, manifestaciones neurológicas.

De los 319 datos disponibles se han creado dos grupos aleatorios de 160 y 159 en los que se desarrollará y validará el índice respectivamente. Una vez creados se ha comprobado si las variables a estudio se comportan igual en ambos grupos, al tratarse de variables categóricas se realiza la prueba de Chi-cuadrado o de Pearson o el test exacto de Fisher para comprobar que las variables se distribuyen similarmente en los dos grupos.

En la siguiente tabla se comprueba que todas las variables se comportan de manera similar en ambos grupos.

Variable	Todos datos (n=319)	Grupo desarrollo (n=160)	Grupo validación (n=159)	Significación
Inmovilización	19 (6,0%)	11 (6,9%)	8 (5,0%)	0,646
Cirugía	12 (3,8%)	4 (2,5%)	8 (5,0%)	0,371
Anticoncepción/Tto Hormonal	19 (6,0%)	12 (7,5%)	7 (4,4%)	0,351
Neoplasia	6 (1,9%)	1 (0,6%)	5 (3,1%)	0,121
Gestación	3 (0,9%)	1 (0,6%)	2 (1,3%)	0,623
HTA	114 (35,7%)	53 (33,1%)	61 (38,4%)	0,390
DM	22 (6,9%)	10 (6,3%)	12 (7,5%)	0,813
Tabaquismo	116 (36,4%)	54 (33,8%)	62 (39,0%)	0,391
Obesidad	32 (10,0%)	16 (10,0%)	16 (10,1%)	1,000
Hipercolesterolemia	101 (31,7%)	46 (28,8%)	55 (34,6%)	0,317
Hipertrigliceridemia	35 (11,0%)	16 (10,0%)	19 (11,9%)	0,705
LES	163 (51,1%)	83 (51,9%)	80 (50,3%)	0,868
Sexo (Varón)	85 (26,6%)	44 (27,5%)	41 (25,8%)	0,826
Test TVVRd	242 (77,1%)	119 (75,3%)	123 (78,8%)	0,542
aCL	47 (14,7%)	24 (15,0%)	23 (14,5%)	1,000
a β 2GPI	70 (25,1%)	41 (28,9%)	29 (21,2%)	0,178
Valvulopatía	13 (4,1%)	8 (5,0%)	5 (3,1%)	0,579
Necrosis avascular	6 (1,9%)	2 (1,3%)	4 (2,5%)	0,448
Migraña	34 (10,7%)	19 (11,9%)	15 (9,4%)	0,600
Sdr. Raynaud	71 (24,5%)	36 (24,8%)	35 (24,1%)	1,000
Trombocitopenia	22 (6,9%)	9 (5,6%)	13 (8,2%)	0,498
Lívedo reticularis	28 (8,8%)	15 (9,4%)	13 (8,2%)	0,857
Nefropatía	13 (4,1%)	7 (4,4%)	6 (3,8%)	1,000
Manifestaciones Cutáneas	8 (2,5%)	5 (3,1%)	3 (1,9%)	0,723
Manifestaciones Neurológicas	52 (16,3%)	28 (17,5%)	24 (15,1%)	0,667

Tras comprobar que las variables se comportan de manera similar en ambos grupos, se realiza el análisis de regresión logística univariante de cada variable, para ver si son significativamente factores de riesgo en el grupo donde se desarrollará el IGRm (*Grupo desarrollo*).

Variable	OR (I.C.)	Significación
Inmovilización	1,030E9 (0,000-)	0,999
Cirugía	9,561E8 (0,000-)	0,999
Anticoncepción/Tto. Hormonal	1,041E9 (0,000-)	0,999
Neoplasia	9,277E8 (0,000-)	1,000
Gestación	9,277E8 (0,000-)	1,000
HTA	2,233 (1,072-4,652)	0,032
DM	2,383 (0,489-11,620)	0,283
Tabaquismo	0,748 (0,381-1,470)	0,400
Obesidad	9,828 (1,263-76,463)	0,029
Hipercolesterolemia	1,437 (0,691-2,989)	0,332
Hipertrigliceridemia	2,678 (0,730-9,822)	0,137
LES	0,172 (0,082-0,358)	0,001
Sexo (Varón)	19,600 (4,531-84,779)	0,001
Test TVVRd	9,425 (4,092-21,707)	0,001
aCL	0,764 (0,315-1,849)	0,550
aβ2GPI	0,888 (0,424-1,860)	0,753
Valvulopatía	0,551 (0,133-2,291)	0,412
Necrosis avascular	0,564 (0,035-9,195)	0,688
Migraña	0,755 (0,285-2,001)	0,573
Sdr. Raynaud	1,153 (0,528-2,517)	0,721
Trombocitopenia	0,263 (0,063-1,093)	0,066
Lívedo reticularis	0,340 (0,115-1,011)	0,052
Nefropatía	0,212 (0,040-1,130)	0,069
Manifestaciones Cutáneas	2,327 (0,254-21,325)	0,455
Manifestaciones Neurológicas	1,029 (0,439-2,408)	0,948

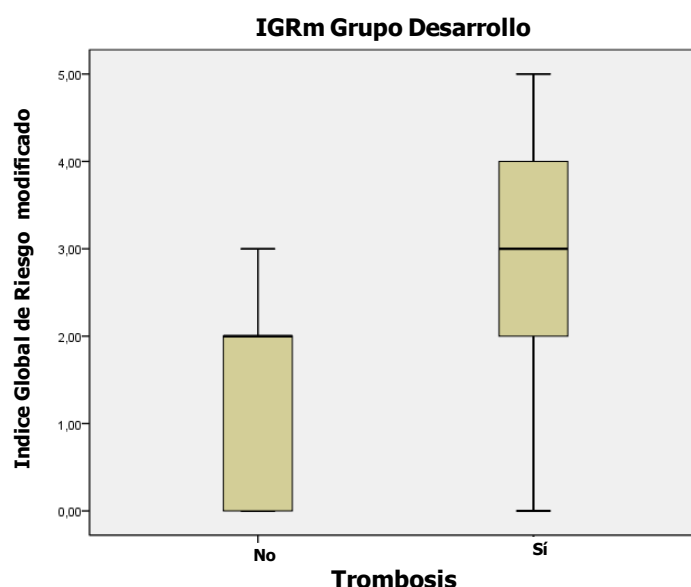
Observando los resultados de la regresión logística univariante, las variables que han resultado significativas son: HTA, obesidad, Sexo, Test TTVRd y LES. En el caso de LES el Odds Ratio es inferior a 1 por lo que en lugar de incrementar el riesgo de trombosis, actuaría como factor protector, por ello no se tendrá en cuenta en la regresión logística multivariante.

En el análisis de regresión logística multivariante se observa que las variables que resultan significativas dentro del *grupo de desarrollo* en el modelo son:

Variable	β- coeficiente	IGRm
Sexo	2,697	2
Test TVVRd	2,110	2
HTA	1,260	1

Se ha asignado un valor a la positividad de cada variable (siguiendo la metodología propuesta en el artículo de Sciascia et al) dependiendo de su peso en la ecuación dividiendo el coeficiente de la variable en cuestión entre el menor coeficiente (HTA) y redondeando al entero más próximo. Los valores del índice para la positividad de cada variable se observan en la tabla anterior.

Una vez creado el IGRm comprobamos si nos permite discriminar entre pacientes con y sin trombosis. Es decir, si existen diferencias entre los valores que toma el IGRm para el grupo de pacientes con trombosis y sin trombosis.

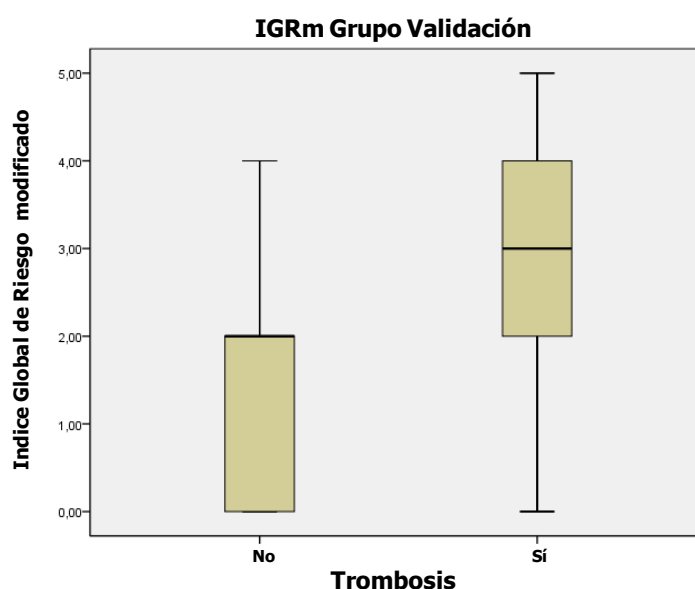


En el grupo de pacientes con trombosis el IGRm toma valores entre 0 y 5, mientras que en el grupo de pacientes sin trombosis toma valores entre 0 y 3, como se observa en el gráfico anterior.

	Grupo desarrollo						Significación U Mann-Whitney
	Sin Trombosis			Con trombosis			
	n	Media	DT	n	Media	DT	
IGRm	59	1,28	0,99	101	3,00	1,33	0,001

Viendo el valor de **p=0,001** de la prueba de U de Mann-Whitney se detecta la presencia de diferencias estadísticamente significativas en el IGRm en función de la presencia o no de trombosis. Se observa que los pacientes con trombosis presentan valores del IGRm más altos, permitiéndonos discriminar entre ambos grupos de pacientes dentro del *grupo de desarrollo*.

Para validar estas conclusiones comprobaremos si también existen diferencias en los valores que toma el IGRm en el grupo de pacientes con y sin trombosis dentro del *grupo de validación*.



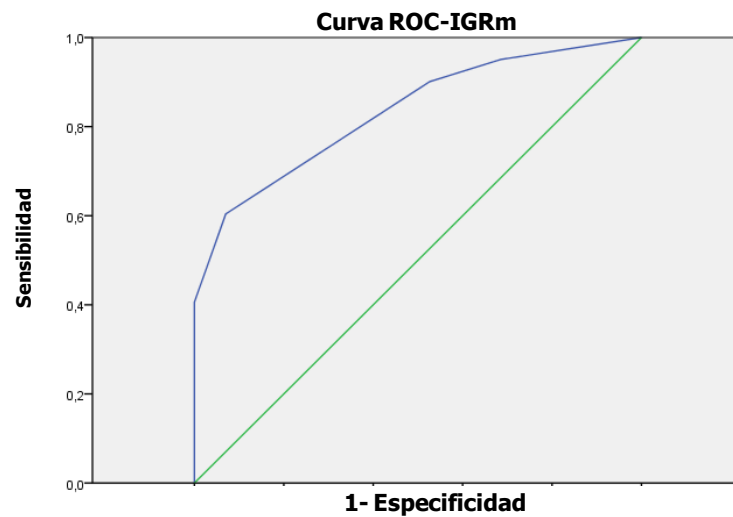
En el *grupo de validación*, los pacientes con trombosis el IGRm toma valores entre 0 y 5, mientras que en el grupo de pacientes sin trombosis toma valores entre 0 y 4, como se observa en el gráfico anterior.

	Grupo Validación						Significación U Mann-Whitney
	Sin Trombosis			Con trombosis			
	<i>n</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>	<i>n</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>	
IGRm	59	1,25	1,08	100	3,25	1,36	0,001

Viendo el valor de **p=0,001** de la prueba de U de Mann-Whitney se detecta la presencia de diferencias estadísticamente significativas en el IGRm en función de la presencia o no de trombosis. Se observa que los pacientes con trombosis presentan valores del IGRm más altos, permitiéndonos discriminar entre ambos grupos de pacientes dentro del *grupo de validación*.

Visualizando los gráficos de cajas obtenidos para el GAPSSa y para el IGRm se detecta que aunque las diferencias son significativas con ambos índices, se observa que las diferencias son más evidentes para el IGRm calculado en nuestra serie.

Una vez validado el modelo se ha calculado el punto de corte que mejor discrimina el riesgo de trombosis mediante la realización de curvas ROC:



Área	Significación	I.C.
0,833	0,031	0,772 - 0,894

Se observa un valor de **p=0,031** con lo que se puede concluir que la variable IGRm sí tiene valor discriminatorio. Analizando la curva ROC se observa que la menor distancia desde el extremo superior izquierdo a la curva es la que genera el valor de IGRm=3, por lo tanto se considera el punto 3 como discriminante. Es decir, un valor mayor o igual a 3 clasifica a un paciente con mayor riesgo de trombosis con una sensibilidad de 0,604 y una especificidad de 0,929.

8.

DISCUSIÓN

8. DISCUSIÓN:

8.1. Variables demográficas:

Comparando los datos de nuestra serie con los obtenidos del *Euro-Phospholipid Project* (150), que incluía un total de 1000 pacientes, se observa en el grupo de SAF una distribución similar de pacientes con SAF Asociado y SAFP presentando este último una mayor prevalencia. Otros estudios llevados a cabo en cohortes amplias de pacientes confirman estos resultados (255).

Por lo que respecta al sexo, la ratio mujer/varón en nuestra serie presentó valores inferiores a los observados en otras series (27, 148, 150). Analizando estos resultados según el grupo de SAF, en nuestra serie se observa una ratio mujer/varón de 0,94:1 y de 5:1 en el grupo de SAFP y SAF Asociado respectivamente. Estos hallazgos son similares a los descritos en otras series donde se ha documentado una ratio mujer/varón menor en los pacientes con SAFP respecto a los pacientes afectados de SAF Asociado (27, 148, 150). No obstante llama la atención en nuestra serie la mayor prevalencia de pacientes varones en el grupo de SAFP, probablemente debido al hecho de que gran parte de estos pacientes son derivados para estudio tras haber presentado un fenómeno trombótico, siendo ligeramente más prevalente este tipo de patología en el sexo masculino.

8.2. Perfil de autoinmunidad no AAF:

La presencia de ANA en título bajo puede observarse en más de un tercio de los pacientes con SAFP (256), valores similares a los observados en nuestra serie (23,1%). Varios estudios sugieren que algunos pacientes con SAFP a lo largo de su evolución pueden desarrollar características clínicas de patología autoinmune, fundamentalmente LES, y transformarse en un SAF Asociado (150, 256). Sin embargo, esta situación es poco frecuente y en la mayor parte de los casos descritos el periodo de transición hasta la transformación se sitúa después de los 5 a 10 años de seguimiento (146, 257, 258). En nuestra serie no se ha observado transformación en ningún paciente con SAFP a SAF Asociado durante el tiempo de seguimiento estudiado.

8.3. Manifestaciones clínicas no trombóticas:

8.3.1. Manifestaciones clínicas no criterio de SAF:

La tasa de mortalidad observada en nuestra serie de pacientes con SAF fue del 0,91%, 2 pacientes pertenecientes al grupo de SAFP, siendo la causa última de fallecimiento en ambos casos la presencia de patología tumoral metastásica. Esta incidencia es claramente menor a la referida en otras series (8-10%), donde la principal causa de fallecimiento fueron los eventos tromboticos seguidos de los procesos infecciosos (150, 256, 259). Esto puede deberse al hecho de que gran parte de los pacientes que desarrollaron clínica atribuible a SAF (obstétrica y/o trombotica) a lo largo del seguimiento se encontraban recibiendo profilaxis antitrombotica primaria o secundaria, así como al mayor tiempo de seguimiento en las series revisadas, mediana de 8,2 años frente a 4,3 años en nuestra serie (256).

Con respecto a la clínica asociada no criterio de SAF en el momento del diagnóstico, observamos en nuestra serie una prevalencia de manifestaciones neurológicas (migraña, epilepsia, deterioro cognitivo, etc), *livedo reticularis* y trombocitopenia similar a la descrita por otros grupos (57, 259, 260, 261). En cuanto al perfil clínico de los dos grupos de pacientes con SAF, ambos presentan perfiles similares a excepción la presencia de lesiones cutáneas (excluyendo la *livedo reticularis*) y de síndrome de Raynaud, más frecuentes ambos en el grupo de SAF Asociado. Estos hallazgos contrastan con los observados en la cohorte del *Euro-Phospholipid Project* en donde se observaba mayor frecuencia de *livedo reticularis* y trombocitopenia en pacientes con SAF Asociado (150, 259).

8.3.2. Manifestaciones clínicas obstétricas:

En ausencia de clínica trombotica, las manifestaciones clínicas que caracterizan a pacientes con sospecha diagnóstica de SAF es el hallazgo de morbilidad obstétrica. De entre las distintas manifestaciones, las pérdidas fetales precoces se han referido como las más frecuentes en este grupo de pacientes, seguidas de las pérdidas fetales tardías y prematuridad (150, 259). En nuestra serie, y en contraposición a estos datos, se observa una mayor frecuencia de pérdidas fetales tardías frente a las pérdidas fetales precoces, 39,5% de las pacientes frente a 25,5% de las pacientes con SAFO respectivamente.

Casi una tercera parte de las pacientes que cumplen criterios obstétricos de SAF (30,2%) en nuestra serie presentan fenómenos tromboticos a lo largo de su control evolutivo. Este hallazgo contrasta con los datos del registro europeo (EUROAPS

Registry) (158) donde sólo un 7,9% de las pacientes desarrollaban trombosis. Esto probablemente sea debido al hecho de que únicamente un 11,5% del total de mujeres fueron remitidas por sospecha de SAFO, mientras que casi la mitad de nuestros pacientes son derivados para estudio por antecedente previo de trombosis, lo que podría aumentar la prevalencia de fenómenos tromboticos a lo largo de la evolución de las pacientes con criterios clínicos de SAFO en la serie estudiada.

8.4. Manifestaciones clínicas tromboticas:

8.4.1. Trombofilia hereditaria:

De la misma manera que en otras situaciones protromboticas, el desarrollo de eventos tromboticos en pacientes con SAF es multifactorial, por lo que distintos factores de riesgo hereditarios como la mutación del FVL y la PT-G20210A o adquiridos pueden incrementar el riesgo de trombosis (231).

La mutación del FVL se ha referido como el factor de riesgo hereditario más frecuente para trombosis venosa. Varios estudios han mostrado una frecuencia más elevada de esta mutación en pacientes con SAF y trombosis sugiriendo un posible papel patogénico, a diferencia de la mutación PT-G20210A, la cual no parece actuar como un factor de riesgo importante en la aparición de trombosis en pacientes con SAF (228, 229, 230, 231). Sin embargo, en nuestra serie observamos una frecuencia de mutación PT-G20210A de más del doble de la correspondiente a la mutación del FVL (7,8% y 3,9% respectivamente del total de pacientes con SAF).

Al igual que en una serie de 99 pacientes con AAF en la que más de un 80% de los pacientes portadores de una mutación protrombotica (228), en nuestra serie se ha observado que un 83,3% (20/24 pacientes) de los pacientes con mutación del FVL y/o mutación PT-G20210A desarrollaron fenómenos tromboticos mayoritariamente venosos.

Por lo que respecta al déficit de anticoagulantes naturales, la frecuencia de pacientes portadores y clínica trombotica asociada se observó en 3,1% de los pacientes con SAF para PC y PtS y un 2,6% en el caso de AT, dicha prevalencia es similar a la descrita por otros grupos (228, 256).

En conclusión, la frecuencia de asociación de mutaciones de trombofilia como la mutación del FVL y PT-G20210A y el déficit de anticoagulantes naturales en pacientes con SAF y trombosis, parece identificar a un, aunque pequeño, grupo de pacientes con un riesgo elevado de desarrollar fenómenos trombóticos principalmente de tipo venoso.

8.4.2. Factores de riesgo trombótico adquiridos:

8.4.2.1. Factores de riesgo trombótico arterial:

En nuestra serie se observa una prevalencia global de factores de riesgo trombótico arterial de un 43,8%, similar a la descrita por otros investigadores (263). En el análisis univariante la HTA, el tabaquismo, la HCol y la HTG presentan una asociación estadísticamente significativa con la trombosis arterial, hallazgos similares a los observados por Hansen et al (228). En los pacientes estudiados solamente el tabaquismo y la HTG influyen en el tiempo de supervivencia libre de trombosis arterial observándose en estos casos una mayor incidencia acumulada de fenómenos trombóticos arteriales. Este hecho difiere de lo observado en una serie de 258 pacientes donde solamente la presencia de HTA parece correlacionarse con una menor supervivencia libre de evento trombótico (264).

La presencia de una fuerte asociación de HTA con trombosis arterial en pacientes con SAF ha sido observada en diferentes estudios previos (228, 234, 250, 262). Tabaquismo, HCol e HTG se han observado también en otras series como factores de riesgo asociados a trombosis arterial (250). Sin embargo, según el modelo de regresión logística sólo la HTA se ha identificado como factor de riesgo independiente para trombosis arterial, observándose un incremento del riesgo de este tipo de evento trombótico de 3,049 veces en nuestra serie, estos datos son concordantes con los descritos previamente con Odds Ratios entre 2,45 y 3,8 (264, 262).

8.4.2.2. Factores de riesgo trombótico venoso:

La prevalencia global de factores de riesgo venosos observada en nuestra serie fue del 21,4%, similar a la descrita por otros grupos (263). En el análisis univariante solamente la inmovilización y la anticoncepción/tratamiento hormonal en el momento

del evento trombótico presentan una asociación estadísticamente significativa con la trombosis venosa. Con respecto al uso de estrógenos, los hallazgos son similares a los descritos por Hansen et al (228), manteniéndose en nuestra serie estas diferencias al realizar el análisis multivariante (añadiéndose cirugía y gestación como factores de riesgo independiente para trombosis venosa). Sin embargo, estos resultados contrastan con los revisados donde no se detectan diferencias estadísticamente significativas con respecto a los factores de riesgo venoso adquiridos descritos (228, 264, 260, 262).

8.4.3. Prevalencia, tipo, territorio y localización de trombosis:

La prevalencia global de fenómenos trombóticos en los pacientes con SAF (SAFP y SAF Asociado) de nuestra serie fue del 86,3%, valor similar al observado en otras cohortes de pacientes donde esta prevalencia se encuentra en torno al 80% (228, 250, 255, 260). No se observaron diferencias significativas entre los pacientes del grupo e SAFP y SAF Asociado respecto a la prevalencia global de trombosis, hallazgo que concuerda con los datos observados en una serie de 1000 pacientes por Cervera et al (259). En cuanto al sexo y la prevalencia de trombosis en el grupo de pacientes con SAF, es sólo discretamente superior en el grupo de mujeres. Sin embargo, analizando el grupo de SAF Asociado exclusivamente, la prevalencia de trombosis en mujeres es claramente superior alcanzando un 78,9% concordante con los datos descritos por Diz-Kucukkaya et al (231).

La incidencia acumulada de trombosis en pacientes con SAF de nuestra serie fue de 16,6% pacientes por año, resultando difícil establecer comparaciones con los resultados obtenidos en otras series dado que existen grandes diferencias entre los distintos grupos de pacientes estudiados (SAFP, pacientes con AAF positivos, pacientes con LES, etc) (265, 266, 267).

En cuanto al tipo y localización de los eventos trombóticos como manifestación inicial, es mayor la prevalencia de trombosis venosa frente a trombosis arterial en el total de pacientes estudiados, y es mayor en el grupo de SAFP respecto a SAF Asociado predominando la trombosis arterial en territorio cerebral y coronario en este grupo respecto al SAFP. Estos hallazgos han sido descritos por otros autores como Grika et al en 2012 en una serie de 135 con SAF (260), así como en los datos del *Europhospholipid Project* publicados recientemente donde se observa una prevalencia

de IAM superior en el grupos de SAF Asociado con respecto a SAFP (3,2% vs 1,2% respectivamente) (268). Durante el seguimiento de los pacientes con SAF se mantiene la mayor frecuencia de trombosis venosa frente a arterial, y en más del 10% de los pacientes se observa la presencia de ambos tipos de trombosis (265). Además, la prevalencia de trombosis arterial (cerebral y coronaria) es del 29,1%, idéntica a la observada por el *APS Piedmont Cohort* en una serie de 217 pacientes y que, en ambos casos, es superior a la referida por el *Europhospholipid Project* (EURO-APS) (57, 150, 265). Esta circunstancia puede deberse al hecho de que la cohorte de 1000 pacientes del EURO-APS presenta un tiempo de seguimiento de 10 años, superior a la serie italiana y a nuestra serie (57, 150), y al uso cada vez más generalizado de estrategias profilácticas (principalmente tratamiento anticoagulante a largo plazo como profilaxis secundaria y profilaxis primaria con AAS) en la última década (150).

Existen además otras manifestaciones clínicas trombóticas de localización menos frecuente (abdominal, oftálmica, senos venosos cerebrales, venosa o arterial de extremidades superiores), muchas de ellas graves y con una importante morbilidad, a pesar de que su prevalencia se encuentra entre el 1 y el 5% como se ha descrito por parte del *Europhospholipid Project* (57, 150).

No obstante, debemos de tener en cuenta a la hora de comparar resultados entre las distintas series, que en algunas de las de mayor tiempo de seguimiento (57, 150, 221, 263), los criterios de clasificación de SAF aplicados no son los actuales de Sydney (39) sino la clasificación previa de Sapporo (38). Sin embargo, algunos grupos como el *APS Piedmont Cohort*, han revisado los casos clasificados previos al 2006 para garantizar el cumplimiento de los criterios de Sydney y excluyendo de los análisis estadísticos aquellos que no los cumplían (265).

8.4.4. Edad del evento trombótico:

En cuanto a la edad de aparición del primer evento trombótico en el SAF ésta acontece en torno a la 4ª década de vida (150, 228, 231, 260, 264, 265). En las series revisadas la media de EET presenta valores entre los 35 (260) y los 42 años (150), sin embargo la amplitud de este intervalo se incrementa cuando analizamos la EET según el tipo de trombosis venosa o arterial presentado, o el grupo de SAF (SAFP o SAF Asociado) al que pertenece el paciente.

Así, se ha observado que los fenómenos trombóticos arteriales (fundamentalmente cerebrales y cardíacos) aparecen en edades más tardías respecto a la media de EET global, incluso en alguna serie como la de Hansen et al próximas a la 5ª década de la vida (228); mientras que la media de EET de origen venoso es inferior y con tendencia a aparecer en edades más precoces de la vida (228, 260, 264).

Con respecto al grupo de SAF, en series amplias entre las que se incluye el *APS Piedmont Cohort* y el *Europhospholipid Project*, se ha observado que la aparición de fenómenos trombóticos tanto venosos como arteriales, tiene lugar en pacientes más jóvenes dentro del grupo de SAF Asociado comparado con los pacientes del grupo de SAF (260, 265, 268).

Los datos registrados en nuestra serie corroboran estos hallazgos, y el hecho de encontrar una media de EET discretamente superior ($48,57 \pm 15,44$ años) puede deberse a una discreta prevalencia de SAF (59,3%) en nuestra cohorte de pacientes respecto a otras series revisadas (150). Asimismo, la presencia de un 17,5% de pacientes con una EET ≥ 65 años en nuestros pacientes frente a series en las cuales el valor máximo de EET es inferior a los 65 años (231, 264) podría justificar una media de EET superior.

Se observa además, que las diferencias en cuanto a la EET del primer evento trombótico en función del tipo y grupo de SAF se incrementan en función del sexo, detectándose una media de EET de origen venoso en varones del grupo de SAF Asociado que se sitúa dentro de la 3ª década de la vida ($38,90 \pm 14,55$ años) frente a SAF que presenta un valor de media de 52,00 años siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

La tasa de incidencia del primer evento trombótico durante el seguimiento prospectivo de pacientes con AAF positivos es baja (1,86 por 100 pacientes-año) (264), confirmándose así los datos observados previamente en un estudio retrospectivo del mismo grupo (234). En nuestra serie se detectan parámetros de incidencia de primer evento trombótico similares a los descritos, con una media de seguimiento en torno a los 2 años, similar a los datos ya mencionados (264).

8.4.5. Recurrencias trombóticas:

Estudios retrospectivos han mostrado tasas de recurrencia de eventos trombóticos por paciente-año durante los seis meses posteriores a la suspensión del tratamiento anticoagulante oral, poniendo de manifiesto la necesidad de mantener en los pacientes con SAF el tratamiento anticoagulante oral a largo plazo, aunque se han observado tasas de recurrencia de hasta 9,1 casos por 100 pacientes-año en pacientes anticoagulados con INR dentro de rango terapéutico (221, 269).

Sin embargo, como ya se ha mencionado previamente, los diferentes criterios de clasificación empleados, los distintos puntos de corte utilizados para los parámetros de laboratorio y las distintas estrategias terapéuticas hacen que resulte difícil realizar comparaciones acerca de la tasa de recurrencia trombótica entre los distintos estudios realizados (263). Excluyendo aquellos estudios con un corto periodo de seguimiento debido al mayor riesgo de recurrencia en el primer año, se han observado tasas de recurrencia trombótica entre un 2-10% de pacientes-año (221, 255, 263, 269) y prevalencias entre el 8-50% (150, 231, 236, 259, 260, 265, 270, 271).

En nuestra cohorte de pacientes la prevalencia de recurrencia trombótica observada en el global de pacientes con SAF fue del 32,9%, similar a las referidas por Diz-Kucukkaya et al (231), Pengo et al (221) y al valor detectado en la *APS Piedmont Cohort* (263). Esta prevalencia se mantiene por encima del 30% en el grupo de SAFFP comparando con series revisadas con un amplio seguimiento (236, 270). Aunque estos valores son superiores a los detectados en la *Europhospholipid Project* (16,6%), el seguimiento en esta serie es superior y estratificando a los pacientes en función del tiempo de evolución se observan prevalencias más elevadas dentro de los primeros cinco años de seguimiento, disminuyendo posteriormente de forma progresiva (150, 259, 268). Las tasas de recurrencia trombótica más elevadas, al igual que en nuestra cohorte de pacientes donde ronda el 30%, se observan durante el primer año posterior al primer evento trombótico para posteriormente disminuir de manera progresiva a lo largo del seguimiento (221, 259, 263, 368).

En cuanto al tipo de trombosis de la recurrencia se mantiene el patrón inicial de presentación. Más de dos tercios de los pacientes que han presentado un primer episodio trombótico venoso o arterial desarrollan recurrencia trombótica de tipo venoso o arterial respectivamente (236), observándose una discreta prevalencia de los eventos

recurrentes de tipo arterial frente a los venosos como se ha descrito en la serie de Grika et al (260). Asimismo, casi un tercio de los pacientes presentan más de una recurrencia trombótica (270). Resultados similares se han observado en nuestra cohorte de pacientes, donde un 72,2% de los pacientes que recurrieron presentaron el mismo tipo de evento trombótico que el inicial, presentando un 52,8% de los pacientes recurrencia trombótica de tipo arterial y un 22,2% de ellos más de dos episodios trombóticos recurrentes.

La localización más frecuente de la recurrencia trombótica, como ponen de manifiesto los resultados del *Europhospholipid Project* corresponde a nivel cerebral, seguida de la TVP y el embolismo pulmonar (150, 259, 268). En la serie de pacientes estudiados se observa una muy discreta prevalencia de TVP/TEP respecto a la trombosis arterial cerebral, sin embargo analizando cada uno de los dos grupos de SAF por separado, se observa una prevalencia del 50% de fenómenos arteriales recurrentes de localización cerebral en el grupo de SAF Asociado. Por el contrario, en el grupo de SAFP se mantiene la mayor prevalencia de TVP/TEP respecto a otras localizaciones de recurrencia trombótica.

Con respecto al tiempo desde el primer evento trombótico hasta la recurrencia, las media observada en nuestra serie concuerda con la referida por Grika et al en una cohorte de 135 pacientes con SAF (260) situándose en torno a los 5 años después de la primera trombosis, y aunque en nuestra cohorte de pacientes no se observan diferencias significativas en cuanto a los meses hasta recurrencia y el tipo de trombosis (venosa o arterial), sí parece existir una tendencia a que en aquellos pacientes en los que el nuevo evento trombótico es del mismo tipo que el inicial la recurrencia aparezca más precozmente. Analizando este intervalo de tiempo en función de la toma de tratamiento anticoagulante oral en el momento de la recidiva trombótica, y tal y como se desprende de los datos observados por otros autores (236) y confirmados en nuestra serie, en los pacientes con SAF no anticoagulados el evento trombótico recurrente tiene lugar más precozmente (entre uno y dos años antes) que en los pacientes anticoagulados.

En una reciente revisión sistemática de la literatura publicada al respecto de las recurrencias trombóticas en el contexto del SAF desde 1999 se han escogido catorce estudios divididos en dos grupos basándose en la metodología de los mismos: estudios de cohortes (habitualmente retrospectivos), y estudios de intervención (retrospectivos

o prospectivos, y algunos de ellos randomizados) en los que se comparan las recurrencias trombóticas en pacientes en tratamiento con distintas estrategias terapéuticas (263). A la vista de los resultados de estos estudios, que engloban en torno a dos mil pacientes, se ha podido concluir que el hecho de no recibir tratamiento anticoagulante oral (o niveles de anticoagulación infraterapéuticos) actuaría como un factor de riesgo independiente (a veces el único) de recurrencia trombótica (236, 263, 265, 272). Este hecho sin embargo, no ha podido ser demostrado en el análisis de supervivencia en nuestra serie observándose medias de tiempo hasta la recurrencia similares en pacientes anticoagulados y no anticoagulados, aunque con una mediana 12 meses mayor en el grupo en tratamiento anticoagulante (48 vs 36 meses). Esta circunstancia puede deberse probablemente a que menos del 20% de los pacientes de nuestra serie que presentaron recurrencia se encontraban anticoagulados en el momento de la retrombosis, mientras que en series como el *Europhospholipid Project* (259) o la de Nalli et al (270), la prevalencia de pacientes en tratamiento anticoagulante oral en el momento de la recurrencia trombótica se sitúa entre el 50-60% de los pacientes que han presentado recurrencia trombótica.

Paralelamente, la prevalencia observada en nuestra serie de pacientes con SAF anticoagulados en el momento de su inclusión (primera visita a UEAS) es del 70% y en torno a una tercera parte recibían tratamiento antigregante o no recibían tratamiento antitrombótico de ningún tipo, hallazgos similares a otras cohortes de pacientes revisadas (221, 259). Sin embargo, el mayor número de pacientes no anticoagulados en el momento del evento trombótico recurrente, sugiere que la suspensión precoz del tratamiento anticoagulante oral en algunos de estos pacientes puede haber contribuido a la aparición de recurrencia trombótica como ya se ha descrito por otros grupos (221, 263). No obstante la duración óptima del tratamiento anticoagulante oral en pacientes con SAF sigue siendo un tema ampliamente debatido y de manejo heterogéneo en la práctica diaria (259, 273), por lo que probablemente sea preciso identificar grupos de pacientes de mayor riesgo de recurrencia que podrían beneficiarse de una profilaxis antitrombótica secundaria a largo plazo (180, 221, 259, 263).

8.5. Variables analíticas criterio SAF:

8.5.1. Anticoagulante lúpico:

La presencia de AL es considerada como el principal factor de riesgo de trombosis en pacientes con SAF independientemente del tipo y localización de trombosis o la presencia de LES, tal y como se ha demostrado en distintos estudios y basándose fundamentalmente en la revisión de Galli et al (68, 224). Esta revisión sistemática de la literatura incluía 25 estudios con más de 7000 pacientes y controles, detectándose valores de odds ratio de trombosis de 5 a 16 veces superior a los controles (68). En series más recientes se han descrito odds ratio para un primer episodio trombótico arterial que oscilan entre 1,8 y 43,1 (274), y para un primer episodio trombótico venoso entre 3,6 y 9,4 (217). Esta variabilidad es debida entre otras causas a que muchos de los estudios son retrospectivos, de pequeño tamaño y sin una población de control adecuada, así como a la diferente metodología diagnóstica empleada para la detección de AL y los distintos puntos de corte en los test de cribaje y confirmatorios empleados (224, 274). En otro reciente meta-análisis se detecta un incremento del riesgo trombótico arterial asociado a la presencia de AL positivo menor respecto al riesgo trombótico venoso (275), datos concordantes con las observaciones realizadas en nuestra cohorte de pacientes (odds ratio trombosis arterial 2,09 vs odds ratio trombosis venosa 9,6).

Así, en series prospectivas como la de Ruffatti et al (264) la positividad para AL se asocia de forma significativa con el riesgo de desarrollar un fenómeno trombótico ($p < 0,05$), observándose una incidencia acumulada de eventos trombóticos más elevada en pacientes positivos, hallazgos que se confirman en nuestra serie (odds ratio 8,14, IC 95% 4,38 a 15,13). Posteriormente en el análisis multivariante se constató que la presencia de AL positivo actúa como factor de riesgo independiente de trombosis con una odds ratio de 3,9 (264). Esta circunstancia no se confirma en nuestra cohorte de pacientes al igual que en otras series retrospectivas como la de Danowski et al (262), donde a pesar de observarse una asociación estadísticamente significativa en los pacientes con trombosis venosa y la presencia de AL, a la hora de realizar el modelo de regresión logística no se ha confirmado la presencia de AL como factor de riesgo independiente de trombosis. Esto podría deberse a las propias características de los test empleados habitualmente en la de detección de AL y que son independientes de la presencia $\beta 2$ GPI. Los test descritos para detección de AL

dependientes de la β 2GPI como se ha demostrado en un estudio multicéntrico internacional, muestran una mejor correlación con los fenómenos trombóticos que los test habituales (no dependientes de β 2GPI), aunque son altamente sensibles a las modificaciones en la concentración de calcio en las muestras de plasma a estudio y en la actualidad sólo se encuentran disponibles en el ámbito de la investigación (276).

Recientemente el grupo de Habe et al han observado en un estudio retrospectivo que incluía 458 pacientes con sospecha clínica y/o analítica de SAF, que los pacientes que desarrollaron trombosis presentaron valores de AL (cuantificados mediante TVVRd) más elevados que los que no desarrollaron trombosis (277). Estos hallazgos concuerdan con los observados en nuestra cohorte de pacientes, donde además detectamos diferencias respecto a los valores de media de TVVRd y la presencia o no de trombosis en el grupo de SAFp con valores más elevados en los pacientes de este grupo que desarrollan trombosis. Del mismo modo, el grupo japonés muestra en el análisis de curvas ROC que el área bajo la curva (AUC) para el diagnóstico de trombosis es de 0,83 para el valor de TVVRd (punto de corte ratio 1,3) (277). Resultados similares se detectan en nuestra serie de pacientes, donde además observamos que el valor del AUC se mantiene cuando se realiza el análisis en función del tipo de trombosis en el caso de trombosis venosa, no así en el caso de la trombosis de tipo arterial donde el TVVRd pierde su poder discriminatorio.

Son limitados los estudios en los que se ha valorado la posible correlación entre el valor de positividad del TVVRd y el riesgo trombótico (271, 275, 278). En el estudio de De Groot et al se tomaron distintos puntos de corte (ratio TVVRd 1,1, 1,2, 1,3 y 1,4) se detecta un mayor riesgo de trombosis en todos los casos sin una escala de "dosis-respuesta" observándose que el mayor riesgo trombótico corresponde a la ratio del TVVRd de 1,2 que es además la indicada por el fabricante (278). En nuestra serie a la hora de valorar diferencias en cuanto al valor de positividad del TVVRd entre los grupos de SAFp y SAF Asociado, se observan globalmente valores de TVVRd más elevados en el grupo de SAF Asociado respecto a SAFp. Asimismo, observamos que con respecto al tipo de trombosis (venosa o arterial) los pacientes del grupo de SAF Asociado que han presentado fenómenos trombóticos de origen venoso presentan valores de TVVRd más elevados con respecto al grupo de SAFp (1,73 vs 1,51 respectivamente).

El estudio de Devreese et al se detecta que la presencia de niveles elevados (medidos en unidades arbitrarias) de AL aislados o en asociación con títulos elevados de aCL y/o a β 2GPI se asocia con un incremento del riesgo trombótico (279), sin embargo no se han encontrado estudios amplios en los que se valore la influencia de la intensidad de positividad de AL en el riesgo trombótico y las posibles diferencias entre los pacientes con SAFP o SAF Asociado. Así, en nuestra cohorte de pacientes se observa una mayor intensidad de positividad para el TVVRd en los pacientes pertenecientes al grupo de SAF Asociado, siendo además mayor esta positividad en varones y en pacientes con trombosis venosa del grupo de SAF Asociado frente a SAFP. Este hecho podría sugerir la posible existencia de un diferente comportamiento biológico en pacientes con SAFP y SAF Asociado.

En cuanto a la prevalencia de AL, se trata del AAF más frecuentemente detectado en las distintas series revisadas, con valores que oscilan entre el 44,2% de la cohorte italiana del *APS Piedmont Cohort* y en torno al 80% referido por Vieira Freire et al en una publicación reciente (255). La frecuencia de AL observada en nuestra cohorte de pacientes es superior al 90% en los pacientes del grupo de SAFP y SAF Asociado, esta mayor prevalencia podría ser debida a la mayor frecuencia de pacientes de nuestra serie remitidos a UEAS en los que se han detectado la presencia de AAF positivos con antecedente previo de eventos trombóticos venosos y/o arteriales.

Otro aspecto que ha sido valorado por otras series es el curso evolutivo y la persistencia de los distintos AAF en pacientes con SAF. Así, en la cohorte de 226 pacientes con SAF de Girón et al (272) se observa que la proporción de pacientes con persistencia de AAF incluido AL, disminuye durante el seguimiento y en un 15,4% de los pacientes con SAF presentan negativización de AAF al finalizar el seguimiento. Este porcentaje es menor (7,21%) cuando se considera de forma aislada la negativización del TVVRd en pacientes con SAF. En nuestra serie observamos un porcentaje de negativización del TVVRd similar al referido en pacientes con SAFP y SAF Asociado (9,53% y 8% respectivamente), con una intensidad de positividad en los pacientes persistentemente positivos del grupo de SAFP mayor respecto al grupo de SAF Asociado.

Asimismo, durante el curso evolutivo de la enfermedad se ha observado que en aquellos pacientes que presentan positividad para AL existe una mayor frecuencia de recurrencia trombótica (236), hecho que se confirma en nuestra cohorte de pacientes.

Sin embargo, y aunque se observa un menor tiempo hasta la recurrencia en pacientes con TVVRd moderado o fuerte, no existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

La variabilidad en cuanto a la especificidad a distintos epitopos contribuye al hecho de que la combinación TVVRd y TTPa puede no conducir a un diagnóstico de laboratorio de certeza. Otro tipo de ensayos pueden ser sensibles a diferentes subpoblaciones de anticuerpos e identificar algunos de los que son clínicamente significativos (280). La determinación del test SCT en conjunción con el TVVRd ha demostrado ser una buena estrategia diagnóstica en la detección de AL ya que ambos test abordan diferentes principios: el SCT depende de la vía intrínseca de la coagulación y el TVVRd depende de la vía común de la coagulación (207). En nuestra serie de pacientes se observan valores media de SCT significativamente más elevados en el grupo de pacientes con SAF Asociado respecto al resto de pacientes de la serie, estas diferencias se mantienen con respecto al grupo de SAFP en cuanto al sexo (varón) y tipo de trombosis. Se observan valores de media más elevados en el grupo de pacientes con SAF Asociado que desarrollan trombosis tanto de tipo arterial como venosa respecto al grupo de SAFP (Media global: 1,78 vs 1,36), así como valores media de SCT más elevados en varones del grupo de SAF Asociado respecto de SAFP (2,22 vs 1,27). Estas diferencias se mantienen al realizar el análisis en función de intensidad de positividad entre los distintos grupos, sexo y tipo de trombosis, detectándose en el grupo de SAF Asociado una intensidad moderada frente a débil en el grupo de SAFP.

En cuanto a la pérdida de positividad a lo largo del seguimiento, el porcentaje es inferior en el grupo de SAF Asociado con respecto a SAFP (3,2% vs 10%) y con respecto al porcentaje detectado en pacientes estudiados mediante el TVVRd. Del mismo modo y a diferencia de los resultados observados para el TVVRd, se observa una intensidad de positividad para SCT en los pacientes persistentemente positivos del grupo de SAF Asociado mayor respecto al grupo de SAFP.

El test de SCT parece asociarse con subpoblación concreta de pacientes, fundamentalmente pacientes con SAF Asociado, valores medios de SCT elevados y mayor intensidad de positividad, lo que sugiere que el TVVRd y el test de SCT pueden ser sensibles a diferentes subtipos de anticuerpos (280). Además existe un 10% de

pacientes con SAF Asociado y trombosis en nuestra serie que resultaría negativo para AL detectado mediante el TVVRd (considerado el test de referencia), detectándose como positivo únicamente mediante el test de SCT. La trascendencia de esta observación radica en el hecho de que la combinación habitual de TTPa y TVVRd resulta insuficiente en estos pacientes que, salvo por la presencia de aCL y/o a β 2GPI, no serían clasificados como SAF impidiendo que puedan beneficiarse de determinadas estrategias profilácticas o terapéuticas solamente contempladas en el grupo de pacientes con SAF. En nuestra cohorte el total de pacientes del grupo de SAF Asociado que presentaron positividad aislada para SCT eran mujeres, lo que podría sugerir que el subtipo de anticuerpo implicado estaría relacionado con la presencia de patología autoinmune subyacente, principalmente LES, característicamente asociada al sexo femenino.

Por lo tanto, el empleo de ensayos complementarios como el test de SCT en la detección de AL puede ser de utilidad en pacientes seleccionados como aquellos que presenten una alta sospecha clínica (trombótica y/u obstétrica) de SAF y negatividad para el TVVRd (178, 280). Algunos autores como Tripodi et al (207) han observado que en torno a un 5% de los pacientes con SAF presentan positividad aislada para el test de SCT, porcentaje similar al detectado en nuestra cohorte de pacientes (5,6%). Sin embargo, no estaría recomendado el uso generalizado de este tipo de ensayos en todos los pacientes, ya que dada la alta correlación entre ambas técnicas, la información aportada por el test de SCT en pacientes con positividad para el TVVRd es redundante (207).

8.5.2. Anticuerpos anticardiolipina:

A diferencia del AL, no se ha observado una asociación consistente entre trombosis y la presencia de aCL en la revisión sistemática llevada a cabo por Galli et al (68), incluso en presencia de títulos moderado o altos (216). Varios estudios han detectado la presencia de asociación entre aCL IgG y el primer evento isquémico arterial cerebral, IAM o ETEV. El incremento del riesgo de trombosis venosa asociada a aCL es discreto, con incrementos referidos en la literatura que oscilan entre 4,5 a 5,5 veces, observándose valores discretamente más elevados (1,4-15 veces) en cuanto al riesgo de trombosis arterial (274, 275, 281, 282). Sin embargo, y como ocurre en nuestra cohorte de pacientes, otras series no han podido demostrar esta asociación

(274, 283). Esta variabilidad puede deberse a distintos factores entre ellos el empleo de diferentes técnicas para cuantificar la presencia de aCL que dificulta que los resultados entre las distintas series sean comparables.

Además, la presencia de aCL se asocia con frecuencia a procesos infecciosos y suelen ser de carácter transitorio, motivo por el que los criterios de clasificación de Sydney (39) exigen demostrar la persistencia de positividad con un segundo estudio confirmatorio positivo y un título medio-alto (>40 GPL o MPL) (224); sin embargo muchos de los estudios que han sido diseñados para valorar el riesgo trombótico en presencia de estos anticuerpos emplean una sola muestra para realizar el análisis estadístico, impidiendo diferenciar entre anticuerpos de origen infeccioso y los implicados con el riesgo trombótico (274). Ésto último se pone de manifiesto también en la gran variabilidad existente con relación a la prevalencia de aCL observada en las distintas series. Así, series como las de Ruffatti et al detectan prevalencias de aCL IgG e IgM en torno al 35-40% de los pacientes con AAF positivos y trombosis estudiados (264), o la serie de Viera Freire et al (284) donde se observan prevalencias en torno al 50% en pacientes con SAF.

Estos datos contrastan de manera llamativa con los detectados en nuestra serie, donde observamos prevalencias de aCL IgG y/o IgM en pacientes con AAF y trombosis del 6,5% y en los 219 pacientes con SAF del 8,22%. Sin embargo, en ambos estudios (264, 284) los puntos de corte establecidos para considerar la positividad del título de aCL no se correspondían con el establecido en los criterios de Sydney (39), considerando títulos superiores a 20 GPL/MPL y entre 10-40 GPL/MPL respectivamente lo que podría justificar prevalencias más elevadas en estos casos. Es necesario tener en cuenta además el momento en el que fueron realizados los estudios en las distintas cohortes de pacientes, ya que aquellos llevados a cabo antes de la revisión de los criterios de clasificación en Sydney (39) emplean puntos de corte de positividad para aCL habitualmente inferiores a los recomendados posteriormente y/o un intervalo de tiempo de confirmación entre muestras inferior a las 12 semanas recomendadas según los nuevos criterios. Esto ocurre en el estudio prospectivo de Girón-González et al (272) donde la prevalencia de aCL IgG e IgM, empleando como puntos de corte 10 GPL y 7MPL, fue de 52,65% y 21,23% respectivamente, así como en el estudio de Pengo et al de 2005 (216) donde los resultados positivos para aCL eran confirmados

tras un periodo mínimo de 6 semanas como recomendaban los criterios previos de Sapporo y la prevalencia en total de pacientes estudiados fue del 14,08%..

Algo similar ocurre en series mucho más amplias como la del *Europhospholipid Project* (268), donde se observa una prevalencia de aCL durante un periodo de seguimiento de 10 años del 81,7%. Sin embargo la positividad para estos anticuerpos era considerada como título >40 GPL/ML en dos o más ocasiones separadas un mínimo de 6 semanas, y no de 12 semanas como indican los criterios revisados de Sydney (39), lo que podría sobreestimar la prevalencia real de estos AAF.

Teniendo en cuenta las causas que explican la gran variabilidad de resultados, en nuestra serie de pacientes observamos una prevalencia de aCL IgG e IgM en los 319 pacientes estudiados del 10,97% y del 8,95% (6,96% en el caso de IgG aislado) en los 201 pacientes con clínica trombótica asociada. Estos valores son claramente inferiores a las prevalencias observadas en las series mencionadas previamente con excepción de la serie revisada por Habe et al (277) donde se observa una prevalencia similar (8,62%) en pacientes con fenómenos trombóticos y títulos positivos de aCL IgG.

Por otro lado observamos en nuestra serie en pacientes con aCL positivos que cumplen criterios clínicos y analíticos de SAF mayor frecuencia de pacientes pertenecientes al grupo de SAF Asociado principalmente isotipo IgG y con una mayor frecuencia de fenómenos trombóticos de tipo arterial (69,2%), hallazgos similares a los descritos en otras series revisadas y un meta-análisis reciente (260, 272, 277). Asimismo, en los 201 pacientes que han presentado eventos trombóticos, observamos títulos de aCL IgG y valores máximos de los mismos significativamente ($p < 0,001$) más elevados en el grupo de SAF Asociado con respecto a SAF, tanto para varones como mujeres y en casos de trombosis de arterial y venoso. Estos datos, con las limitaciones comentadas previamente, concuerdan con los observados en el análisis prospectivo de 404 pacientes llevado a cabo por Girón et al (272). Sin embargo, y como ya había sido descrito por Galli et al en 2003 (68) y posteriormente por Pengo et al en 2010 (221), no sucede lo mismo en el caso del isotipo IgM donde no se detectan diferencias estadísticamente significativas en cuanto al riesgo de trombosis entre ambos grupos y en el global de los 319 pacientes en nuestra serie con una baja prevalencia de este isotipo en la cohorte estudiada.

Finalmente, en cuanto a la persistencia de positividad a lo largo de la evolución de los pacientes con título de aCL positivo, observamos en nuestra cohorte de pacientes que un 50% de los pacientes presentan títulos de aCL persistentemente positivos y 77,78% de ellos presentan títulos elevados (≥ 80 GPL) de aCL IgG. Estos datos concuerdan con los revisados en la literatura donde se detecta un porcentaje de persistencia de positividad para aCL en pacientes con SAF que disminuye de manera progresiva durante el seguimiento, observándose títulos de aCL IgG más elevados en estos pacientes que presentan persistencia de positividad (272). Una cuarta parte de los pacientes con SAF Asociado de perfil trombótico y aCL positivos presentaron recurrencia trombótica, en todos los casos el isotipo era IgG y el título elevado (≥ 80 GPL) persistentemente positivo. Esta prevalencia de pacientes aCL positivos en el grupo de pacientes que presentaron recurrencia trombótica es inferior a la observada en otras series como la de Hernández-Molina et al (236), no obstante, hasta un 44% de los pacientes de esta serie pertenecían al grupo de alto riesgo trombótico con triple positividad en los test de laboratorio diagnósticos de SAF.

8.5.3. Anticuerpos anti- $\beta 2$ glicoproteína I:

En la actualidad se encuentra plenamente aceptado el papel de los anticuerpos a $\beta 2$ GPI en relación al desarrollo de manifestaciones clínicas características del SAF, sin embargo, existen importantes discrepancias entre los hallazgos procedentes de estudios clínicos y los obtenidos de estudios experimentales in vitro (224). La mitad de estos estudios no han podido demostrar un incremento del riesgo de trombosis venosa, isquemia cerebral e IAM (274), y en aquellos en los que se ha observado un incremento del riesgo éste es modesto con odds ratio que oscilan entre 1,6-2,4, 2,3 y 2,5 respectivamente (217, 274).

En parte esto es debido a que los a $\beta 2$ GPI son un grupo heterogéneo de anticuerpos con distintas subclases dirigidas contra cualquiera de los dominios de la proteína. A pesar de la mayor especificidad con respecto a los ELISA para aCL de los test de ELISA para a $\beta 2$ GPI, éstos detectan todo tipo de anticuerpos, incluidos anticuerpos no patogénicos, independientes de PL y a $\beta 2$ GPI de baja afinidad (224). Una posible medida para incrementar la especificidad de estas técnicas es la identificación de anticuerpos dirigidos específicamente contra el dominio I de la $\beta 2$ GPI, dado que éstos poseen actividad AL y presentan correlación con la aparición de clínica

trombótica, sin embargo estos no se encuentran disponibles en los laboratorios de rutina (219). Además, como se ha puesto de manifiesto en un meta-análisis reciente, el número de estudios es menor que en el caso de AL y aCL dificultando la posibilidad de extraer conclusiones al respecto de los anticuerpos a β 2GPI y el riesgo trombótico (275).

Teniendo en cuenta lo referido anteriormente, en nuestra serie de pacientes observamos una prevalencia de a β 2GPI IgG e IgM en los 319 pacientes estudiados del 15,07% y del 14,42% (7,46% en el caso de IgG aislado) en los 201 pacientes con clínica trombótica asociada. Estos valores, al igual que en el caso de los aCL, son claramente inferiores a las prevalencias observadas en las series mencionadas previamente (260, 264) con excepción de la serie revisada por Habe et al (277) donde se observa una prevalencia similar (8,62%) en pacientes con fenómenos trombóticos y títulos positivos de a β 2GPI IgG. Se detecta asimismo una menor prevalencia con respecto al isotipo IgG, a expensas de una mayor frecuencia de pacientes con títulos positivos para a β 2GPI IgM y eventos trombóticos. Este hecho ya fue observado por Pengo et al en un estudio prospectivo en 2010 (221), y la prevalencia en nuestra serie fue similar a la observada en la serie de Grika et al con valores inferiores al 10% en ambos casos (260).

Al igual que en el caso de los aCL observamos en pacientes con a β 2GPI positivos y que cumplen criterios clínicos y analíticos de SAF, mayor frecuencia de pacientes del grupo de SAF Asociado principalmente isotipo IgG y con una mayor frecuencia de fenómenos trombóticos de tipo arterial. Sin embargo, a diferencia de los resultados observados con respecto a los anticuerpos aCL en la literatura revisada y en nuestra serie, no se han detectado en nuestra serie diferencias significativas entre los pacientes del grupo de SAF y SAF Asociado y el título de a β 2GPI (260, 272).

En cuanto a la persistencia de positividad a lo largo del seguimiento de los pacientes con a β 2GPI positivos observamos que más de la mitad de estos pacientes (62,07%) presentan títulos de a β 2GPI persistentemente positivos, hallazgos similares a los observados con respecto a anticuerpos aCL en nuestra cohorte de pacientes y en otras series revisadas (272). Sin embargo, y a diferencia de los datos observados en el grupo de pacientes aCL persistentemente positivos, solamente un 16,7% presentan títulos elevados (≥ 80 GPL) de a β 2GPI IgG y/o IgM. Al igual que en el grupo de pacientes aCL positivos, una cuarta parte de los pacientes con SAF de perfil trombótico

y a β 2GPI positivos presentaron recurrencia trombótica y en la mayor parte de los casos el isotipo era IgG. Del mismo modo y de manera similar al grupo de pacientes aCL positivos, la prevalencia de pacientes a β 2GPI positivos en el grupo de pacientes que presentaron recurrencia trombótica es inferior a la observada en otras series revisadas (236), teniendo en cuenta la elevada prevalencia de pacientes de alto riesgo (triple positividad) en esta cohorte de pacientes.

8.5.4. Categorías de laboratorio:

Los criterios revisados de Sydney introducen el concepto de la subclasificación de pacientes con SAF en cuatro categorías diferentes según la positividad en los test de detección de AAF (Tabla 4) (39) debido a la observación de un incremento significativo del riesgo de trombosis y un curso evolutivo más tórpido en pacientes con positividad múltiple para AAF (285, 286). Esta circunstancia parece confirmarse en estudios recientes, donde se demuestra que el riesgo trombótico en pacientes con SAF se incrementa en función del número de test de laboratorio positivos, así como en función de las distintas combinaciones entre AL, aCL y a β 2GPI (221, 224, 279). Así, en los pacientes que presentan triple positividad en los test de laboratorio (lo que correspondería a la categoría I) se ha observado un mayor riesgo de desarrollar un primer evento trombótico y también de recurrencia trombótica a lo largo del seguimiento (287), por lo que se ha definido esta situación como “perfil de alto riesgo” (288). Un único test positivo (categoría II) parece tener una menor correlación con los fenómenos trombóticos, y en presencia de más de un test positivo pero con AL negativo la asociación con trombosis y recurrencia trombótica observada es baja (220, 221, 224). Por tanto establecer el perfil de AAF de pacientes con SAF es una herramienta útil para la estratificación pronóstica de estos pacientes (216, 270).

En nuestra cohorte de pacientes observamos que la presencia de AL positivo es el AAF más frecuente, como positividad aislada (categoría IIa 75,6%) o en combinación con los restantes AAF (categoría I 22,2%). Estos hallazgos concuerdan con los observados en otras series como en el *APS Piedmont Cohort* (263) donde un más de un 93% de los pacientes con SAF de perfil trombótico corresponden a las categorías I y IIa de Myakis et al (39). Sin embargo, se observan prevalencias de fenómenos trombóticos en los pacientes con doble o triple positividad, menores a las observadas en otras cohortes recientes de pacientes como la de Pengo et al (227)

donde más del 80% de los pacientes con ≥ 2 test de laboratorio positivos presentan clínica trombotica asociada, mientras que en los pacientes con una positividad aislada este porcentaje es inferior al 20%. Así, en nuestra serie detectamos prevalencias de fenómenos tromboticos del 60-65% en pacientes con doble y triple positividad, mientras que en el grupo de pacientes con positividad aislada a un test de laboratorio, la prevalencia de fenómenos tromboticos es superior al 70%.

Esto último probablemente sea debido a la elevada prevalencia de AL en nuestra cohorte y al incremento del riesgo trombotico que implica la presencia de este tipo de AAF (odds ratio 2,09 y 9,6 para trombosis venos y arterial respectivamente), incluso en el caso de positividad aislada (277). Al mismo tiempo, debido a esta elevada prevalencia de AL positivo aislado en nuestra serie, se detectan diferencias significativas entre los grupos de SAFP y SAF Asociado observándose una mayor prevalencia en el grupo de SAFP fundamentalmente en pacientes varones. Por el contrario, no se observan diferencias entre los grupos de SAFP y SAF Asociado respecto a las distintas categorías de laboratorio estudiadas.

La elevada prevalencia de AL positivo aislado se observa también en las pacientes de nuestra serie que presentan criterios clínicos tromboticos y obstétricos simultáneamente (222).

Como ya se ha mencionado previamente, la presencia de triple positividad es considerada como una situación de alto riesgo trombotico (287, 288), y en algunas series como la de Hernández-Molina et al (236) la presencia de AL y triple positividad se ha demostrado como un factor de riesgo independiente de recurrencia trombotica. La prevalencia de pacientes con triple positividad en las distintas series revisadas oscila en torno a un 25-35% (211, 227, 255), en nuestra cohorte de pacientes observamos una prevalencia inferior (7,9% de los pacientes con SAF), aunque discretamente más elevada que en la serie de Habe et al (277). Sin embargo, cuando analizamos la prevalencia en función del grupo de SAF en nuestra cohorte de pacientes, ésta se incrementa hasta alcanzar cifras próximas al 20% en el grupo de SAF Asociado.

En los pacientes de nuestra serie con triple positividad se observa una prevalencia de varones del 20% y de fenómenos tromboticos venosos o arteriales del 46,67%. Asimismo, la mayor parte de los eventos tromboticos venosos tienen lugar en extremidades inferiores o a nivel pulmonar y el isotipo predominante es IgG. Estos

resultados son similares a los observados por Pengo et al (221) en una serie de 160 pacientes con SAF y triple positividad, y por parte del mismo grupo en pacientes con AAF positivos (227). Por lo que respecta a los fenómenos trombóticos arteriales, distintas publicaciones han puesto de manifiesto en los últimos años, el incremento del riesgo trombótico fundamentalmente arterial asociado a triple positividad (264, 287), al igual que en una revisión de 163 pacientes con SAF (282) este hallazgo no ha sido confirmado en nuestra serie. Paralelamente se observa que el título de aCL IgG y a β 2GPI IgG en pacientes con triple positividad es superior a los observados en pacientes con doble positividad y positividad aislada, lo cual corrobora lo observado por el grupo italiano (227), con títulos de aCL IgG en el grupo de pacientes de alto riesgo próximos a 80 GPL (74,9 GPL vs 78,95 en nuestra serie). Observamos que en este grupo de pacientes de alto riesgo el primer evento trombótico tiene lugar más precozmente que en el global de pacientes con SAF (43,5 años vs 49,14 años).

Con respecto al número de test positivos y recurrencia trombótica, se mantiene en estos pacientes una prevalencia de ≥ 2 test positivos en torno al 20%, similar a la observada en el grupo de pacientes con SAF y un primer evento trombótico. Sin embargo, y a diferencia de lo que sucede en el global de pacientes con SAF y recurrencia donde se observa una mayor prevalencia de pacientes con SAF, en los pacientes con recurrencia trombótica y ≥ 2 test positivos se observa un claro predominio (76,9%) de pacientes del grupo de SAF Asociado. Los pacientes restantes (81,94%) presentan positividad aislada para AL, esta circunstancia concuerda con los datos observados en una revisión sistemática reciente (273).

Asimismo, dentro del grupo que presentan triple positividad la prevalencia de recurrencia es similar (33,33%) a la observada en el global de los pacientes con SAF y perfil trombótico. Este hallazgo contrasta con lo observado por Hernández-Molina et al (236) en una serie de 95 pacientes con SAF, donde el porcentaje de pacientes con triple positividad y retrombosis supone un 54,5%. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas con respecto al grupo de pacientes que no presentó recurrencia trombótica. En nuestra serie tampoco observamos en el análisis multivariante diferencias en cuanto a la recurrencia en pacientes con triple positividad respecto a aquellos que presentan ≤ 2 test de laboratorio positivos.

La definición de "perfil de alto riesgo" se ha establecido en base a criterios analíticos: la positividad para AL predice de manera más específica la aparición de

manifestaciones clínicas relacionadas con AAF, títulos elevados de aCL y a β 2GPI son más específicos que los títulos bajos y el isotipo IgM, la triple positividad presenta una asociación más fuerte con el desarrollo de manifestaciones clínicas, y la persistencia de positividad es indicativa del efecto autoinmune de los AAF a diferencia de los anticuerpos de carácter transitorio en el contexto de infecciones y otras situaciones clínicas (288). Sin embargo, recientemente Gardiner et al (289) han definido este subgrupo de pacientes de alto riesgo basándose en distintos escenarios clínicos: pacientes con recurrencia trombotica objetivada, trombosis en ambos territorios venoso y arterial, morbilidad obstétrica precoz y tardía según definición de los criterios de Sydney (39), clínica trombotica junto con morbilidad obstétrica, y/o trombosis o morbilidad obstétrica durante la administración de tratamiento anticoagulante.

Así, si aplicamos los criterios de Gardiner (289) en nuestra cohorte de pacientes, observamos que 87 pacientes de los 219 (39,72%) con diagnóstico de SAF cumplirían alguna de las condiciones sugeridas: 73 pacientes presentaron recurrencia trombotica y/o trombosis de tipo venoso y arterial, 8 pacientes presentaron criterios clínicos tromboticos y obstétricos concomitantes, y 6 pacientes presentaron criterios de morbilidad obstétrica precoz y tardía. La prevalencia detectada corrobora los datos observados en los 145 pacientes estudiados por Gardiner (41%). Del mismo modo, observamos una prevalencia de pacientes con datos clínicos de "alto riesgo" y positividad para un solo test (46,71%), mayoritariamente AL, o para dos test (37,9%) similares a los referidos por estos autores (42,2% y 41,2% respectivamente). No sucede lo mismo en el grupo de pacientes con triple positividad, observando en nuestra serie una menor prevalencia de hallazgos clínicos de alto riesgo en estos pacientes, 33,33% frente a un 64,7% en la serie de Gardiner. Este hecho podría ser debido a la intervención terapéutica profiláctica (tratamiento antitrombotico y/o inmunomodulador) en situaciones clínicas de riesgo o como profilaxis primaria, teniendo en cuenta además el elevado porcentaje de pacientes de nuestra serie con triple positividad que pertenecen al grupo de SAF Asociado.

Por tanto, a la vista de los resultados observados en cuanto a hallazgos clínicos y analíticos y la correlación entre ambos, a pesar de que en algún caso las diferencias no son estadísticamente significativas, podemos identificar en nuestra serie 3 grupos de pacientes con un comportamiento clínico y/o analítico característico. Un primer

grupo serían los pacientes con SAF Asociado y alta sospecha clínica de SAF que presentan positividad aislada para SCT, y que en ausencia de positividad para aCL y a β 2GPI no podrían ser considerados como SAF desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico. Un segundo grupo lo constituyen los pacientes con positividad moderada o fuerte para TVVRd que presentan una aparición más precoz de los eventos tromboticos recurrentes, constituyendo un subgrupo en el que habría que considerar la no suspensión precoz del tratamiento anticoagulante, y la posibilidad de mantenerlo a largo plazo. Y un último grupo de riesgo, ya descrito en otras series (221, 236), constituido por los pacientes con triple positividad que presenta un aparición más precoz de recurrencia trombotica, por lo que al igual que en el grupo anterior debemos valorar la posibilidad de mantener anticoagulación a largo plazo en estos pacientes triple positivo.

8.6. Análisis bivariante: Curvas ROC:

En el análisis realizado para determinar la capacidad diagnóstica de los test de laboratorio utilizados, y como ya se ha mencionado previamente, solamente el valor de la media del TVVRd (punto de corte 1,2) ha mostrado un cierto poder discriminatorio con respecto a la presencia de trombosis en el total de la cohorte estudiada con un AUC de 0,710, lo que concuerda con los hallazgos observados por Habe et al (277). Este valor además se mantiene al realizar el análisis en función del tipo de trombosis y en el caso de trombosis venosa, sin embargo pierde su poder discriminatorio en el caso de trombosis de tipo arterial.

8.7. Análisis multivariante: Análisis de supervivencia:

En el análisis de supervivencia en el global de pacientes estudiados se observa una mayor supervivencia libre de trombosis en el grupo de pacientes con conectivopatía no SAF, observándose que en los pacientes con SAFP y SAF Asociado el evento trombotico tiene lugar dos décadas antes que en el grupo de conectivopatía no SAF. Sin embargo, no se han detectado diferencias entre ambos grupos de pacientes con SAF respecto a la edad de aparición de la primera trombosis.

Además se ha observado que en varones la primera trombosis tiene lugar más precozmente (en torno a la cuarta década de vida) que en mujeres, tanto en los 319 pacientes estudiados como en los 219 pacientes de nuestra serie con SAF. En este

último grupo la diferencia de edad media del primer evento trombótico entre varones y mujeres es menor, con una edad media de 52,39 años (IC 95% 49,43-55,35) vs 57,39 años (IC 95% 54,83-59,94).

Llama la atención en nuestra serie que los pacientes que asocian la presencia de LES presentan evento trombótico de manera más tardía que aquellos que no lo asocian. Datos similares se han observado en el caso de pacientes que asocian presencia de síndrome seco. Esta circunstancia podría ser debida a la intervención terapéutica, muchas veces en forma de profilaxis primaria, en pacientes con LES asociado.

En cuanto a las variables analíticas analizadas, únicamente la positividad para AL determinada mediante TVVRd así como la intensidad de dicha positividad ha mostrado diferencias significativas en la edad de aparición del primer evento trombótico. Así, se observa que en el global de los pacientes estudiados que presentan TVVRd positivo desarrollan trombosis más de 10 años antes con respecto a los pacientes TVVRd negativo (52,78 años vs 65,03 años respectivamente). Estos datos se reproducen al valorar la intensidad de positividad del test al igual que en la serie de Devreese et al (279), detectando una edad media de aparición del primer evento trombótico más precoz en torno a la cuarta década de la vida (47,19 años; IC 95% 41,79-52,50). Aunque en el límite de la significación estos datos se confirman también dentro del grupo de pacientes afectos de SAF. Por lo que respecta al número de test de laboratorio positivos, no se detectan diferencias en el global de pacientes estudiados en cuanto a la edad de aparición del evento trombótico, no obstante, sí se observa que los pacientes con perfil de "alto riesgo" (triple positividad) que desarrollan trombosis son más jóvenes que los pacientes que presentan ≤ 2 test de laboratorio positivos.

Llama la atención que en el grupo de pacientes con SAF el test SCT en el análisis de supervivencia presenta una edad media de aparición del evento trombótico más precoz en los pacientes negativos (48,20 años vs 51,80 años) respecto a los pacientes positivos para este test, sin embargo esto no puede ser atribuido a un efecto "protector" ya que todos los pacientes negativos para SCT eran simultáneamente positivos para el TVVRd cuya positividad como se ha observado conlleva un desarrollo de fenómenos trombóticos más precoz.

A pesar de lo observado en el análisis de Kaplan-Meier, cuando realizamos el estudio para identificar variables que influyen en el tiempo de supervivencia hasta el evento trombótico de forma conjunta sólo las variables: grupo de pacientes, sexo, LES y síndrome seco cumplen criterios para ser consideradas como covariables en el modelo de regresión de Cox multivariante. Observamos que ambos grupos de pacientes con SAF presentan un incremento del riesgo de trombosis respecto de los pacientes del grupo de conectivopatía No SAF, siendo este incremento mayor en el grupo de SAFP respecto del grupo de SAF Asociado (10,703 vs 5,768 veces). Asimismo se detecta un riesgo de trombosis un 40,7% mayor en varones respecto a mujeres, y más de 2 veces superior en pacientes con LES respecto a aquellos que no los asocian.

En cuanto a los factores de riesgo arterial (HTA, DM, tabaquismo, obesidad, hipercolestolemia, hipertrigliceridemia) en el análisis de Kaplan-Meier solamente el hábito tabáquico y la hipertrigliceridemia han mostrado diferencias en cuanto a la edad de presentación del primer evento trombótico de tipo arterial. En ambos casos el episodio trombótico tiene lugar en la 5ª década de la vida frente a una media de edad de 67,49 años y 66,62 años en los pacientes que no presentan tabaquismo o hipertrigliceridemia respectivamente. En el modelo de regresión de Cox multivariante los pacientes fumadores presentan un riesgo de trombosis arterial un 84,3% mayor que los no fumadores, y 2,160 veces más riesgo de padecer trombosis arterial en los pacientes con hipertrigliceridemia.

Por lo que respecta a los factores de riesgo de trombosis de tipo venoso (inmovilización, cirugía, anticoncepción/tratamiento hormonal, neoplasia y gestación) en el análisis de Kaplan-Meier la inmovilización, la cirugía, la anticoncepción/tratamiento hormonal y la gestación han mostrado diferencias en cuanto a la edad de presentación del primer evento trombótico de tipo venoso. Así en el caso de la inmovilización y la cirugía el episodio trombótico tiene lugar en la 4ª década de la vida frente a una media de edad de 64,85 años y 64,16 años respectivamente en pacientes que no presentan dichos antecedentes, en el modelo de regresión de Cox multivariante el riesgo de trombosis venosa es más de cinco veces mayor que en pacientes que no asocian estos hallazgos. En el caso de la anticoncepción/tratamiento hormonal y la gestación el evento trombótico venoso se desarrolla en la 3ª década de vida, mientras que en pacientes que no presentan dichos antecedentes la edad media de trombosis venosa fue 65,01 años y 63,32 años

respectivamente, en este caso en el modelo de regresión de Cox multivariante el riesgo de trombosis venosa es más de 15 veces superior comparado con los pacientes que no presentan estos factores.

Algunas series como la revisada por Grika et al (260) han puesto de manifiesto la existencia de diferencias en el tiempo hasta la aparición de recurrencia trombótica, así en pacientes con un primer fenómeno trombótico venoso el tiempo hasta la recurrencia fue de 161 meses y 125 meses en el caso de un primer fenómeno trombótico arterial. Por el contrario, Pengo et al (221) en una cohorte de 160 pacientes con triple positividad han observado que la incidencia de recurrencia trombótica era independiente de la manifestación clínica inicial. En nuestra serie de pacientes aunque no se detectan diferencias estadísticamente significativas en el tiempo en meses hasta la recurrencia según el tipo de trombosis inicial desarrollada, observamos la aparición más precoz de recurrencia cuando ésta tiene lugar en el mismo territorio (venoso o arterial) que el episodio trombótico inicial, con una media de tiempo hasta la recurrencia de 52,38 meses *vs* 89,40 meses en pacientes que presenta recurrencia trombótica en distinta localización. Del mismo modo observamos en los pacientes que presentan recurrencia con una media de edad inferior a 45 años, que ésta tiene lugar de manera más precoz en torno a los 2 años (137,34 meses) tras el primer evento trombótico, aunque no observamos diferencias estadísticamente significativas. Esto podría explicarse por el hecho de que gran parte de estos pacientes no se encontraban recibiendo tratamiento antitrombótico como profilaxis secundaria, tras el primer evento trombótico, fundamentalmente los de mayor edad.

Por otro lado, y a diferencia de las series de Pengo et al (221) y Hernández-Molina et al (236) donde se observan diferencias entre los pacientes anticoagulados y no anticoagulados en el momento de la recidiva, en nuestra cohorte de pacientes este hallazgo no ha podido ser confirmado.

Finalmente en cuanto a las variables clínicas relacionadas con la recurrencia trombótica, y a pesar de que no se detectan diferencias significativas, se observa una aparición de recurrencia trombótica más precoz en pacientes del grupo de SAFP con una media de meses hasta la recurrencia de 160,85 meses respecto al grupo de SAF Asociado con una media de 216,93 meses.

Por lo que respecta a las variables analíticas y la recurrencia trombótica, en nuestra serie solamente el AL detectado mediante el TVVRd presenta diferencias significativas entre aquellos pacientes positivos y negativos para el tiempo en meses hasta la recurrencia, 171,77 vs 286,67 respectivamente hallazgos similares a los observados por Hernández-Molina et al (236). En el modelo de regresión de Cox multivariante los pacientes con un TVVRd positivo presentan un riesgo de recurrencia trombótica 3,6 veces superior. Aunque se observa un tiempo hasta la recurrencia menor en pacientes con TVVRd de intensidad moderada o fuerte, no se han observado diferencias significativas para los distintos grupos de intensidad de positividad. Algo similar sucede en relación al número de test de laboratorio positivos y en los pacientes de "alto riesgo", observándose que aquellos con triple positividad presentan eventos trombóticos recurrentes más precozmente.

8.8. Índice global de riesgo:

En 2012 Otomo et al (271) desarrollaron un score basado en la determinación de múltiples AAF para evaluar su eficacia en el diagnóstico de SAF y el valor predictivo de trombosis. Este score fue posteriormente validado por Sciascia et al (290), sin embargo, y aunque es un índice cuantitativo útil para el diagnóstico de SAF, no considera factores de riesgo convencional asociados a trombosis junto con el perfil de AAF. Previamente otros grupos habían estudiado distintos predictores de riesgo para SAF, aunque resulta difícil extraer conclusiones dada la gran heterogeneidad en el diseño, criterios de inclusión de pacientes y factores de riesgo estudiados en las distintas series (234, 250).

Posteriormente el mismo grupo de Sciascia elaboró un score de riesgo global (GAPSS) en pacientes con LES que incluía la combinación de factores de riesgo independientes de trombosis y AAF, considerando asimismo el perfil de AAF, los factores de riesgo cardiovascular conocidos y el perfil de autoinmidad (250). Este score consta de 6 items: hiperlipidemia, HTA, positividad para aCL IgM/IgG, positividad para IgM/IgG, positividad para aPT IgM/IgG y/o anticuerpos antiPS y AL positivo, a los que se les asigna una puntuación en función del riesgo trombótico, con un máximo de 20 puntos. En este estudio se observó que el valor de GAPSS ≥ 10 presentaba una mayor precisión diagnóstica.

Hemos intentado validar esta escala de riesgo en nuestra cohorte de pacientes, que incluye no sólo pacientes con LES, sino también pacientes con SAFP y pacientes con conectivopatía sin criterios clínicos o analíticos de SAF. Se ha empleado una adaptación del índice inicial, que hemos denominado GAPSSa, en la que no se incluye la determinación de aPT y anticuerpos antiPS dado que no son criterio analítico obligado de SAF y no suelen incluirse en el perfil de estudio de estos pacientes de forma habitual. Así, en nuestra serie el valor máximo que puede tomar este índice es de 17, y una vez aplicado observamos que de los 319 pacientes de nuestra cohorte, aquellos pacientes con trombosis presentan valores de índice de riesgo GAPSSa más elevados, a diferencia de los pacientes sin antecedente trombótico. Analizando el AUC, con un valor de 0,661 ($p=0,001$; punto de corte ≥ 5), se puede concluir que al igual que en la serie de pacientes con LES descrita por Sciascia et al (250) el índice GAPSSa tiene valor discriminatorio.

No obstante este valor de AUC es discretamente inferior al de Sciascia et al (0,736) (250) por lo que planteamos, basándonos en un modelo estadístico similar y valorando de manera conjunta variables clínicas y analíticas de riesgo trombótico, la elaboración de un índice de riesgo partiendo de los datos observados en los pacientes de nuestra serie que pudiera ser empleado como una herramienta diagnóstica y pronóstica en la práctica clínica. En el análisis univariante las variables que resultaron significativas fueron: la obesidad, el sexo (varón), la HTA y el AL detectado mediante el TVVRd, en los dos últimos casos similar a los hallazgos observados por Sciascia et al (250). Sin embargo al realizar el análisis de regresión logística multivariante, las variables que resultaron significativas dentro del grupo de desarrollo del modelo fueron el sexo (varón), el TVVRd y la presencia de HTA, las dos últimas incluidas también dentro del GAPSS. Siguiendo la metodología propuesta por Sciascia se ha asignado a cada variable un valor, 2 en el caso de TVVRd y sexo (varón) y 1 para HTA, por lo que el índice al que hemos denominado IGRm puede presentar un valor entre 0 y 5.

Tras aplicar este índice en nuestra cohorte de pacientes se detectan diferencias significativas ($p=0,001$) entre los pacientes con y sin trombosis tanto en el grupo de desarrollo como en el de validación. Se ha determinado que el punto de corte que mejor discrimina el riesgo de trombosis corresponde a un IGRm=3, con un AUC de 0,833 superior a la observada para el GAPSSa. Por lo tanto, al igual que sucede con el GAPSS, y a pesar de la existencia de limitaciones respecto al modelo empleado:

análisis retrospectivo, la falta de valoración del aspecto terapéutico, y empleo de variable sólo dicotómicas (las variables continuas podrían proporcionar información más pormenorizada), el IGRm podría ser una herramienta útil y sencilla en la predicción del riesgo trombótico en pacientes con conectivopatía asociada o no a la presencia de AAF. No obstante estas observaciones deben ser validadas en estudios prospectivos con el objeto de permitir en el futuro su uso, no solo como herramienta pronóstica, sino también como medida de orientación terapéutica.

9. CONCLUSIONES

9. CONCLUSIONES:

- En cuanto a las variables demográficas generales llama la atención una mayor prevalencia de pacientes varones en el grupo de SAFP, así como una baja mortalidad probablemente debido a un menor tiempo de seguimiento y a la intervención terapéutica en forma de profilaxis primaria en muchos casos. En cuanto a las manifestaciones clínicas no SAF en los dos grupos de pacientes, SAFP y SAF Asociado, ambos presentan perfiles clínicos similares.
- Por lo que se refiere a las manifestaciones obstétricas se detecta una mayor frecuencia de pérdidas fetales tardías. Se observa una elevada prevalencia de mujeres con SAF con clínica trombótica y obstétrica, probablemente debido a que la mayor parte de los pacientes son remitidos a UEAS por antecedentes trombóticos.
- En pacientes con SAF se detecta una **alta prevalencia de fenómenos trombóticos**, con una elevada incidencia acumulada por 100 pacientes-año. No se observan diferencias respecto a la prevalencia global entre pacientes con SAFP y SAF Asociado. Con respecto al sexo se detecta una prevalencia de trombosis significativamente superior en mujeres del grupo de SAF Asociado respecto a SAFP debido a la mayor prevalencia de mujeres dentro del primer grupo.
- La prevalencia de trombosis venosa es superior a la arterial, siendo mayor esta diferencia en el grupo de SAFP respecto a SAF Asociado. En este último grupo de pacientes, se observa una mayor prevalencia de patología trombótica arterial, principalmente en territorio cerebral y coronario. Un 10% de los pacientes presentan eventos trombóticos de tipo venoso y arterial, y entre un 1-5% de localización inusual.
- Se observa una baja tasa de incidencia de trombosis en pacientes con conectivopatía y/o AAF.
- En cuanto a la **edad de aparición del primer evento trombótico** ésta tiene lugar en la 4ª década de vida, con una aparición más precoz de los eventos trombóticos venosos frente a los arteriales.
- Los pacientes con SAF Asociado presentan un primer evento trombótico tanto venoso como arterial en edades más precoces, respecto a los pacientes con SAFP.

Estas diferencias se incrementan en función del sexo, observándose una edad media de aparición de trombosis venosa en varones con SAF Asociado en la 3ª década de la vida.

- Por lo que respecta a los factores de riesgo trombótico hereditario, la frecuencia de asociación de **mutaciones de trombofilia** (FVL y PT-G20210A) y el déficit de anticoagulantes naturales en pacientes con SAF y trombosis, parecen identificar a un pequeño grupo de pacientes con un mayor riesgo de desarrollar fenómenos trombóticos, fundamentalmente de tipo venoso.
- En cuanto a los **factores de riesgo adquirido**, solamente la HTA se ha identificado en nuestra serie como factor de riesgo independiente para trombosis arterial. En el análisis de supervivencia el hábito tabáquico y la hipertrigliceridemia presentan una menor edad de presentación de trombosis arterial. La inmovilización, la cirugía, la gestación y la anticoncepción/tratamiento hormonal, se han identificado como factores de riesgo independientes para trombosis venosa, con una edad de presentación del evento trombótico menor.
- La prevalencia de **recurrencia trombótica** en pacientes con SAF se sitúa en torno a un tercio de los pacientes, con una mayor tasa de recurrencia en los 12 meses posteriores al primer evento trombótico. Aunque no se detectan diferencias significativas, la recurrencia tiene lugar de forma más precoz en pacientes con SAFA y en aquellos que recurren en edades inferiores a los 45 años.
- En cuanto al **tipo de trombosis** venosa o arterial de la **recurrencia** en más de dos tercios de los pacientes la recurrencia trombótica mantiene el patrón inicial, observándose una discreta prevalencia de trombosis recurrente de tipo arterial. Más de un 20% de los pacientes presentan ≥ 2 episodios trombóticos recurrentes. Aunque no se detectan diferencias significativas, los pacientes que recurren con el mismo tipo de evento trombótico lo hacen más precozmente.
- La **localización** de la **recurrencia trombótica** más frecuente en pacientes con SAF es en forma de TVP/TEP seguida muy de cerca de la localización arterial cerebral. Realizando el análisis por subgrupo de pacientes, en el grupo de SAF Asociado la mitad de los episodios recurrentes tienen lugar a nivel arterial cerebral.

- La media de **tiempo hasta la recurrencia** se sitúa en torno a los 5 años después de la primera trombosis. En los pacientes no anticoagulados en el momento de la recurrencia, la mediana hasta la recurrencia es menor que en los pacientes anticoagulados, aunque en el análisis de supervivencia no se ha identificado como un factor de riesgo independiente de recurrencia trombótica.
- En cuanto al **tratamiento anticoagulante**, un 70% de los pacientes con SAF se encontraban anticoagulados al inicio del seguimiento en UEAS. Sin embargo, más del 80% de los pacientes no lo estaban en el momento de la recurrencia. Esto sugiere que probablemente sea preciso identificar aquellos pacientes que podrían beneficiarse de una profilaxis antitrombótica secundaria a largo plazo.
- Analíticamente los pacientes con TVVRd positivo persistentemente positivo y de mayor intensidad (moderada o fuerte) presentan, aunque no existen diferencias significativas, un menor tiempo hasta la recurrencia. En estos pacientes se detectan títulos de aCL IgG más elevados, aunque la frecuencia de recurrencia al igual que en pacientes con aβ2GPI positivos es baja.
- La **presencia de AL** determinado mediante **TVVRd** ha resultado ser el AAF más prevalente. En pacientes positivos se observa una mayor incidencia acumulada de eventos trombóticos y los pacientes positivos desarrollan eventos trombóticos una década antes que los negativos. El incremento del riesgo trombótico es mayor en pacientes positivos y trombosis venosa con respecto a trombosis arterial. No obstante, no se ha identificado la presencia de AL como factor de riesgo independiente de trombosis, debido probablemente al empleo de técnicas de detección independientes de β2GPI.
- Cuantitativamente se detectan valores de **media de TVVRd** significativamente más elevados en pacientes del grupo de SAF Asociado con respecto a SAFP. Dentro del grupo de SAFP los pacientes con trombosis presentaron valores de media de TVVRd significativamente más elevados.
- Según el **tipo de trombosis** y los valores de **media de TVVRd**, los pacientes del grupo de SAF Asociado y trombosis venosa presentan valores significativamente más elevados respecto a los pacientes con trombosis arterial, y respecto a los pacientes con SAFP.

- En cuanto a la **intensidad de positividad** de **AL**, se mantienen las diferencias observadas entre los distintos grupos de SAF respecto al **tipo de trombosis** (mayor intensidad en pacientes con SAF Asociado y trombosis venosa). Respecto al **sexo** los pacientes varones con SAF Asociado y trombosis presentan una mayor intensidad de positividad. Esto sugiere que puede existir un comportamiento biológico diferente en pacientes con SAF y SAF Asociado.
- Respecto a la **persistencia de positividad**, la presencia de TVVRd positivo disminuye durante el curso evolutivo. No se observan diferencias entre los pacientes de SAF y SAF Asociado respecto a la negativización, pero en los pacientes persistentemente positivos con SAF la intensidad de positividad es mayor que en los pacientes con SAF Asociado.
- Los valores de media de TVVRd presentan una buena capacidad discriminatoria como herramienta diagnóstica respecto a la presencia de trombosis, fundamentalmente de tipo venoso.
- En cuanto al algoritmo diagnóstico de laboratorio, la determinación de AL mediante el **test SCT** presenta valores cuantitativamente más elevados y mayor intensidad de positividad en varones del grupo de SAF Asociado, con una baja frecuencia de negativización durante el curso evolutivo.
- No estaría recomendado su uso generalizado dado el elevado paralelismo con el TVVRd. Sin embargo, su realización podría estar indicada en aquellos pacientes con negatividad para TVVRd y alta sospecha clínica de SAF. Existe una población de pacientes con SAF Asociado (fundamentalmente mujeres con LES) que presentan positividad aislada para SCT, que probablemente identifica un subpoblación distinta de anticuerpos, y que de otra manera no se beneficiarían de las estrategias profilácticas y/o terapéuticas en pacientes con SAF.
- Con respecto a los **aCL IgG/IgM** y los **a β 2GPI IgG/IgM** presentan una baja **prevalencia** en pacientes con SAF, detectándose mayor frecuencia de títulos positivos principalmente IgG en pacientes con SAF Asociado y trombosis arterial.
- Se observan valores máximos y títulos de aCL IgG significativamente más elevados en los pacientes con SAF Asociado, mientras que en el grupo de SAF se observa mayor frecuencia de a β 2GPI IgM positivos.

- Por lo que respecta al **número de test de laboratorio positivos** se observa una prevalencia de trombosis similar aunque discretamente superior en pacientes con positividad aislada de un test de laboratorio, principalmente pacientes varones con SAFP, respecto a los que presentan ≥ 2 test positivos. Esto puede ser debido a la elevada prevalencia de AL en nuestra serie y al incremento del riesgo trombótico asociado. Por otro lado, en la recurrencia los pacientes que presentan ≥ 2 test positivos se observa una mayor frecuencia de pacientes del grupo de SAF Asociado.
- En cuanto a las **categorías de laboratorio** las más frecuentes son la I y IIa, debido a la alta prevalencia de AL en nuestra serie.
- La prevalencia de pacientes con **triple positividad** en nuestra serie es baja, debido a la mayor frecuencia en nuestra serie de AL positivo aislado, sin embargo alcanza los valores esperados cuando analizamos el grupo de pacientes con SAF Asociado. En estos pacientes el título de aCL y a β 2GPI IgG/IgM es superior al observado en pacientes con ≤ 2 test positivos, y además el primer evento trombótico aparece de manera más precoz como confirma el análisis de supervivencia.
- Por lo que respecta a la **recurrencia**, la prevalencia en pacientes con **triple positividad** es similar al global de pacientes con SAF. Esto puede ser debido al carácter retrospectivo del estudio y a la posible intervención terapéutica en estos pacientes considerados como de "alto riesgo" trombótico. No obstante los eventos recurrentes tienen lugar más precozmente en este subgrupo de pacientes.
- La posible intervención terapéutica o profiláctica en pacientes triple positivo podría justificar también la menor prevalencia de eventos clínicos considerados de alto riesgo según Gardiner (289).
- Identificamos tres subgrupos de pacientes con un comportamiento clínico y/o analítico característico que podrían beneficiarse de una actitud diagnóstica o terapéutica más pormenorizada: los pacientes con SAF Asociado que presentan positividad aislada para SCT, los pacientes con TVVRd de mayor intensidad (moderada o fuerte) que presentan recurrencias trombóticas más precoces, y los pacientes con triple positividad que también presentan eventos trombóticos recurrentes precoces.

- En el análisis de regresión de Cox los pacientes con SAFP, los varones y los pacientes con LES se asocian un incremento del riesgo trombótico.
- El índice de riesgo GAPSS, inicialmente desarrollado en pacientes con LES, ha sido adaptado y validado en nuestra serie manteniendo su valor discriminatorio acerca del riesgo trombótico.
- Finalmente, y aunque precisa de su validación de manera prospectiva incluyendo pacientes con conectivopatía con o sin AAF y pacientes con AAF asintomáticos, el índice de riesgo IGRm desarrollado en nuestra serie parece que puede ser empleado como una herramienta accesible, útil y sencilla en la predicción del riesgo trombótico de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Iglesias-Gamarra A, Restrepo JF, Toro C, Rondón F, Caballero CV, Panqueva U et al. Historiografía de los diferentes eventos que entrelazan la estructuración del síndrome antifosfolipídico. *Rev Colomb Reumatol* 2008; 15(4): 229-270.
- 2.- Hughes GRV. Connective tissue disease and the skin. The 1983 Prosser-White Oration. *Clin Exp Dermatol* 1984; 9: 535-544.
- 3.- Wasserman A, Neisser A, Bruck C. Eine serodiagnostische reaction bei syphilis. *Dtsch Med Woehcnschr* 1906; 32: 745.
- 4.- Landsteiner K, Muller R, Potzl D. Studies on the complement binding reaction in syphilis. *Wien Klin Wschr* 1907; 20: 1565.
- 5.- Pangborn MC. Isolation and purification of a serologically active phospholipid from beef heart. *J Biol Chem* 1942; 143: 247.
- 6.- Moore JE, Mohr CF. The incidence and etiology background of Chronic Biologic false-positive reactions in serologic test for syphilis. Preliminary report. *Ann Int Med* 1952; 37: 1156-1165.
- 7.- Haserick JR, Long R. Systemic lupus erythematosus preceded by false positive serological test for syphilis: Presentation of five cases. *Ann Intern Med* 1952; 37: 559-565.
- 8.- Gibson TP, Dibona GF. Use of the American Rheumatism Association's preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1972; 77(5): 754-756.
- 9.- Conley CL, Rathbun HK, Morse WI, Robinson JE. Circulating anticoagulant as a cause of hemorrhagic diathesis in man. *Bull Johns Hopkins* 1948; 83: 288-292.
- 10.- Conley CL, Hartmann RC. A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *Clin Invest* 1952, 13: 1-2.
- 11.- Harvey AM, Schulman LE, Tumulty PA, Conley CL, Schoenrich EH. Systemic lupus erythematosus: Review of the literature and clinical analysis of 138 cases. *Medicine* 1954; 33: 291.

- 12.- Wilson WA, Hughes GR. Letter: A etiology of Jamaican neuropathy. *Lancet* 1975; 1: 345.
- 13.- Hughes GRV. Connective tissue disease and the skin. The Prosser-White Oration, 1983. *Clin Exp Dermatol* 1984; 9: 535-544.
- 14.- Iglesias-Gamarra A, Restrepo JF, Toro C, Rondón F, Vinicio Caballero C, Yunez A et al. La historia del síndrome antifosfolípido. *Rev Colomb Reumatol* 2008; 15(3): 150-167.
- 15.- Carreras LO, Defreyn G, Machin SJ, Vermeylen J, Deman R, Spitz B et al. Arterial thrombosis, intrauterine death and "lupus" anticoagulant: detection of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation. *Lancet* 1981; 1 (8214): 244-246.
- 16.- Byron MA. The clotting defect in SLE *Clin Rheum Dis* 1982; 8: 137-151.
- 17.- Boey ML, Colaco CB, Gharavi AE, Elkouf KB, Loizou S, Hughes GR. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: striking association with the presence of circulating lupus anticoagulant. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287 (6398):1021-1023.
- 18.- Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, Patel BM, Mackworth-Young CG, Loizou S et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983; ii: 1211-1214.
- 19.- Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *Br Med J* 1983; 287: 1088-1089.
- 20.- Harris EN, Engler H, Derue G, Hughes GRV. Antiphospholipid antibodies in acute Guillaine-Barre syndrome. *Lancet* 1983 ; 2 : 1361-1362.
- 21.- Hughes GRV. The anticardiolipin syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1985 ; 3 : 285.
- 22.- Asherson RA, Morgan SH, Harris EN, Gharavi AE, Krausz T, Hughes GR. Arterial occlusion causing large bowel infarction: A reflection of clotting diathesis in SLE. *Clin Rheumatol* 1986; 5: 102-106.
- 23.- Asherson RA, Harris EN, Gharavi AE, Hughes GRV. Pulmonary hypertension in SLE: A report of three cases. *J Rheumatol* 1986; 12: 416-418.

- 24.- Harris EN, Baguley E, Asherson RA, Hughes GRV. Clinical and serological features of the antiphospholipid syndrome. *Br J Rheumatol* 1987; 26: 19.
- 25.- Harris EN, Syndrome of the Black Swan. *Br J Rheumatol* 1987; 26: 324-326.
- 26.- Asherson RA. A primary antiphospholipid syndrome? *J Rheumatol* 1988; 15: 1742-1746.
- 27.- Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derksen RH, Machin SJ, Barquinero J et al. The primary antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine* 1989; 68: 366-374.
- 28.- Alarcón-Segovia D, Sánchez-Guerrero J. Primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1989; 16: 482-488.
- 29.- Mackworth-Young CG, Loizou S, Walport MJ. Primary antiphospholipid syndrome: features of patients with raised anticardiolipin. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 362-367.
- 30.- Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992;19: 508-512.
- 31.- Galli M, Comfuriurs P, Maassen C, Hemker HC, de Baets MH, van Breda-Vriesman PJ et al. Anticardiolipin antibodies (ACL) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet* 1990; 335: 1544-1547.
- 32.- McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA. Antiphospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipidbinding inhibitor of coagulation: β 2-glycoprotein I. *Proc Natl ACLd Sci USA* 1990, 87: 4120-4124.
- 33.- Matsuura H, Igarasha T, Fujimoto M, Ichikawa K, Koike T. Anticardiolipin cofactor (s) and differential diagnosis of autoimmune disease. *Lancet* 1990; 336: 117-118
- 34.- Galli M, Lucani D, Bertolini G, Barbui J. Anti-beta2-Glycoprotein 1, anti-prothrombin antibodies and the risk of thrombosis on the antiphospholipid síndrome. *Blood* 2003; 102: 2717-2723.
- 35.- Faden D, Tincani A, Tanzi P, Spatola L, Lojacono A et al. Anti-beta2-Glycoprotein 1 antibodies in a general obstetric population: preliminary results on the prevalence and correlation with pregnancy outcome. Anti-beta2-Glycoprotein 1 antibodies are

associated with some obstetrical; complications, mainly preeclampsia-eclampsia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1997; 73: 37-42.

36.- Harris EN, Phil M and Pierangeli SS. Primary, Secondary, and Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: What's in a Name?. Seminars in Thrombosis and Hemostasis 2008; 34(3): 219-226.

37.- Harris EN, Gharavi AE, Patel SP, Hughes GRV. Evaluation of the anti-cardiolipin antibody test: report of an international workshop held 4 April 1986. Clin Exp Immunol 1987; 68: 215-222.

38.- Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Arthritis Rheum 1999; 42: 1309-1311.

39.- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. J Thromb Haemost 2006; 4: 295-306.

40.- Coburn AF, Moore DH. The plasma proteins in disseminated lupus erythematosus. Bull Johns Hopkins Hosp 1943; 73: 196-203.

41.- Nelson RA Jr, Mayer MM. Immobilization of treponema pallidum in vitro by antibody produced in syphilitic infection. J Exp Med 1949; 89: 369-393.

42.- Moore JE, Lutz WB. The natural history of systemic lupus erythematosus: an approach to its study through chronic biologic false positive reactors. Chron Dis 1955; 1: 297-316.

43.- Townes AS, Stewart CR, Osler AG. Quantitative estimations of nucleoprotein reactive gammaglobulin and serum complement in systemic lupus erythematosus. Proceedings of the X Congress of the International League Against Rheumatism, Minerva Medica, Torin 1961; 2: 766-768.

44.- Johansson EA, Lassus A, Salo OP. Occurrence of antinuclear factors and immunoglobulins bound to dermoepidermal function in patients with chronic biological false-positive (CBFP) reactions for syphilis. Acta Derm Venereol 1972; 52: 196-200.

- 45.- Loeliger A. Prothrombin as a cofactor of the circulating anticoagulant in systemic lupus erythematosus. *Thromb Diath Haemorrh* 1959; 3: 237-256.
- 46.- Rapaport SL, Ames SB, Duvall BJ. A plasma coagulation defect in systemic lupus erythematosus arising from hypothyrombinemia combined with antiprothrombinase activity. *Blood* 1960; 212-227.
- 47.- Margolius A, Jackson DP, Ratnoff OD. Circulating anticoagulants: a study of 40 cases and a review of the literature. *Medicine* 1961; 40: 145-202.
- 48.- Bowie EJ, Thompson JH Jr, Pascuzzi CA, Owen CA Jr. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Lab Clin Med* 1963; 62: 416-430.
- 49.- Yamamoto M, Watanabe K, Ando Y, Iri H, Murakami H et al. Further evidences that lupus anticoagulants are antiphospholipid antibodies. *Thrombo Haemost* 1985; 25: 276-284.
- 50.- Kelsey PR, Stevenson KJ, Poller L. The diagnosis of lupus anticoagulant by the activated partial thromboplastin time –the central role of phosphatidyl serine. *Thromb Haemost* 1984, 52: 172-175.
- 51.- Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK. How to interpret and pursue an abnormal Prothrombin Time, activated Partial Thromboplastin Time, and Bleeding Time in adults. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(7): 864-873.
- 52.- Triplett DA, Brandt JT, Kacsor D, Schaefer J. Laboratory diagnosis of lupus inhibitors. A comparison of the tissue thromboplastin inhibitors procedure with a new platelet neutralization procedure. *Am J Clin Path* 1983; 79: 678-682.
- 53.- Gharavi AE, Harris EN, Asherson RA, Hughes GR. Anticardiolipin antibodies: Isotype distribution and phospholipid specificity. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 1-6.
- 54.- Smith EL, Shmerling RH. The American College of Rheumatology criteria for the classification of systemic lupus erythematosus: strengths, weaknesses, and opportunities for improvement. *Lupus* 1999; 8: 586-595.
- 55.- Winslow WA, Ploss LN, Loitman B. Pleuritis in systemic lupus erythematosus: its importance as an early manifestation in diagnosis. *Ann Intern Med* 1958; 49: 70-88.

- 56.- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-1277.
- 57.- Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT et al. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1019-1027.
- 58.- Font J, Lopez-Soto A, Cervera R, Balasch J, Pallares L, Navarro M et al. The "primary" antiphospholipid syndrome: antiphospholipid antibody pattern and clinical feature of a series of 23 patients. *Autoimmunity* 1991; 9: 69-75.
- 59.- Cucurull E, Espinoza LR, Mendez E, Molina JF, Molina J, Ordi-Ros J et al. Anticardiolipin and anti-beta2glycoprotein-I antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: comparison between Colombians and Spaniards. *Lupus* 1999; 8: 134-141.
- 60.- Malaviya AN, Chandrasekaran AN, Kumar A, Shamar PN. Systemic lupus erythematosus in India. *Lupus* 1997; 6: 690-700.
- 61.- Molina JF, Gutierrez-Urena S, Molina J, Uribe O, Richards S, De Ceulaer C et al. Variability of anticardiolipin antibody isotype distribution in 3 geographic populations of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997; 24: 291-296.
- 62.- Uthman I, Khamashta M. Ethnic and geographical variation in antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1671-1676.
- 63.- Wilson WA. Ethnicity and APS. *J Autoimmun* 2000; 15: 153-155.
- 64.- Willis R, Harris EN, Pierangeli SS. Pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2012; 38(4): 305-321.
- 65.- Bertolaccini ML, Atsumi T, Escudero Contreras A, Khamashta MA, Hughes GR. The value of IgA antiphospholipid testing for diagnosis of antiphospholipid (Hughes) syndrome in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001; 28: 2637-2643.
- 66.- Peschken CA, Katz SJ, Silverman E, Pope JE, Fortin PR, Pineau C. The 1000 Canadian faces of disease outcome in a large multiethnic cohort. *J Rheumatol* 2009; 36: 1200-1208.

- 67.- Biggioggero M, Meroni L. The geoepidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Autoimmun Rev* 2010; 9(5): A299-a304.
- 68.- Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003; 101: 1827-1832.
- 69.- Cervera R. Lessons from the "Euro-phospholipid" project. *Autimmun Rev* 2008; 7: 174-178.
- 70.- Mchrani T, Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid syndrome. In: Asherson RA, editor. *Handbook of systemic autoimmune diseases*, vol. 10. Amsterdam: Elsevier; 2009. p. 13-34.
- 71.- 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.
- 72.- Arnett FC, Olsen ML, Anderson KL, Reveille JD. Molecular analysis of major histocompatibility complex alleles associated with the lupus anticoagulant. *J Clin Invest* 1991; 87: 1490-1495.
- 73.- Caliz R, Atsumi T, Kondeatis E, Amengual O, Khamashta Ma, Vaughan RW et al. HLA class II gene polymorphisms in antiphospholipid syndrome: haplotype analysis in 83 Caucasoid patients. *Rheumatology* 2001; 40: 31-36.
- 74.- Sebastiani GD, Minisola G, Galeazzi M. HLA class II alleles and genetic predisposition to the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2003; 2(6): 387-394.
- 75.- Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7 (330-339).
- 76.- Del Papa N, Guidali L, Sala A, Buccellati C, Khamashta MA, Ichikawa K et al. Endothelial cells as target for antiphospholipid antibodies. Human polyclonal and monoclonal anti-beta 2-glycoprotein I antibodies react in vitro with endothelial cells through adherent beta 2-glycoprotein I and induce endothelial activation. *Arthritis Rheum* 1997; 40(3): 551-561.

- 77.- De Groot PG, Derksen RHWM, Urbanus RT. The role of LRP8 (ApoER2') in the pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2010; 19: 389-393.
- 78.- Pierangeli SS, Chen PP, Raschi E, Scurati S, Grossa C, Borghi MO et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: Pathogenic mechanisms. *Semin Thromb Hemost* 2008; 34(3): 236-250.
- 79.- Matsuura E, Shen L, Matsunami Y, Quan N, Makarova M, Geske FJ et al. Pathophysiology of β_2 -glycoprotein I in antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2010; 19: 379-384.
- 80.- Ioannou Y, Rahman A. Domain I of β_2 -glycoprotein I: its role as an epitope and the potential to be developed as a specific target for the treatment of the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2010; 19: 400-405.
- 81.- Reddel SW, Wang XY, Sheng YH, Krilis SA. Epitope studies with anti-beta 2-glycoprotein I antibodies from autoantibody and immunized sources. *J Autoimmun* 2000; 15: 91-96.
- 82.- Ioannou Y, Pericleous C, Giles I, Latchman DS, Isenberg DA, Rahman A. Binding of antiphospholipid antibodies to discontinuous epitopes on domain I of human beta(2)-glycoprotein I: Mutation studies including residues R39 to R43. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 280-290.
- 83.- Salmon JE, De Groot PG. Pathogenic role of antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2008; 17: 405-411.
- 84.- Giannakopoulos B, Passam F, Rahgozar S, Krilis SA. Current concepts on the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Blodd* 2007; 109(2): 422-430.
- 85.- Lutters BC, Derksen RH, Tekelenburg WL, Lentting PJ, Arnout J, De Groot PG. Dimers of beta 2-glycoprotein I increase platelet deposition to collagen via interaction with phospholipids and the apolipoprotein E receptor 2'. *J Biol Chem* 2003; 278: 33831-33838.
- 86.- Vega-Ostertag M, Casper K, Swelick R, Ferrara D, Harris EN, Pierangeli SS. Involvement of p38 MAPK in the up-regulation of tissue factor on endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1545-1554.

- 87.- Zhang J, McCrae KR. Annexin A2 mediates endothelial cell activation by antiphospholipid/anti-beta2 glycoprotein antibodies. *Blood* 2005; 105(5): 1964-1969.
- 88.- Pierangeli SS, Vega-Ostertag ME, Raschi E, Liu X, Romay-Penabad Z, De Micheli V et al. Toll-like receptor and antiphospholipid mediated thrombosis: in vivo studies. *Ann Rheum Dis* 2007; 56(8): 2687-2697.
- 89.- Cockrell E, Espinola RG, McCrae KR. Annexin A2: biology and relevance to the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2008, 17: 943-951.
- 90.- Lim W. Complement and the antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Hematol* 2011; 18: 361-365.
- 91.- Pierangeli SS, Girardi G, Vega-Ostertag M, Liu X, Espinola RG, Salmon J. Requirement of activation of complement C3 and C5 for antiphospholipid antibody-mediated thrombophilia. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2120-2124.
- 92.- Ritis K, Doumas M, Mastellos D, Micheli A, Giaglis S, Magotti P et al. A novel C5a receptor-tissue factor cross-talk in neutrophils links innate immunity to coagulation pathways. *J Immunol* 2006; 177(7): 4794-4802.
- 93.- Oku K, Atsumi T, Bohgaki M, Amengual O, Kataoka H, Horita T et al. Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(6): 1030-1035.
- 94.- Boles J, Mackman N. Role of tissue factor in thrombosis in antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 2010; 19: 370-378.
- 95.- Kinev AV, Roubey RAS. Tissue factor in the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2008; 17: 952-958.
- 96.- Adams M. Novel considerations in the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome: Involvement of the tissue factor pathway of blood coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2008; 34: 251-255.
- 97.- Reverter JC, Tassies D, Font J, Monteagudo J, Escolar G, Ingelmo M, Ordinas A. Hypercoagulable state in patients with antiphospholipid syndrome is related to high induced tissue factor expression on monocytes and to low free protein s. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 1319-1326.

- 98.- Cuadrado MJ, Lopez-Pedrerera C, Khamashta MA, Camps MT, Tinahones F, Torres A et al. Thrombosis in primary antiphospholipid syndrome: a pivotal role for monocyte tissue factor expression. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 834-841.
- 99.- Nojima J, Masuda Y, Iwatani Y, Suehisa E, Futsukaichi Y, Kuratsune H et al. Tissue factor expression on monocytes induced by anti-phospholipid antibodies as a strong risk factor for thromboembolic complications in SLE patients. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 365: 195-200.
- 100.- Lopez-Pedrerera C, Buendia P, Barbarroja N, Siendones E, Velasco F, Cuadrado MJ. Antiphospholipid-mediated thrombosis: interplay between anticardiolipin antibodies and vascular cells. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006; 12: 41-45.
- 101.- Yasuda S, Bohgaki M, Atsumi T, Koike T. Pathogenesis of antiphospholipid antibodies: impairment of fibrinolysis and monocyte activation via the p38 mitogen-activated protein kinase pathway. *Immunobiology* 2005; 210: 775-780.
- 102.- Redecha P, Tilley R, Tencati M, Salmon JE, Kirchhofer D, Mackman N, Girardi G. Tissue factor: a link between C5a and neutrophil activation in antiphospholipid antibody induced fetal injury. *Blood* 2007; 110: 2423-2431.
- 103.- Urbanus RT, de Laat B. Antiphospholipid antibodies and the protein C pathway. *Lupus* 2010; 19: 394-399.
- 104.- Mosnier LO, Yang SV, Griffin JH. Activated protein C mutant with minimal anticoagulant activity, normal cytoprotective activity, and preservation of thrombin activable fibrinolysis inhibitor-dependent cytoprotective functions. *J Biol Chem* 2007; 282: 3302-33033.
- 105.- Marciniak E, Romond EH. Impaired catalytic function of activated protein C: a new in vitro manifestation of lupus anticoagulant. *Blood* 1989; 74(7): 2426-2432.
- 106.- Hwang KK, Yang CD, Yan W, Grossman JM, Hahn BH, Chen PP. A thrombin-cross-reactive anticardiolipin antibody binds to and inhibits the anticoagulant function of activated protein C. *Arthritis Rheum* 2003; 48(6): 1622-1630.
- 107.- Safa O, Esmon CT, Esmon NL. Inhibition of APC anticoagulant activity on oxidized phospholipid by anti-beta2-glycoprotein I monoclonal antibodies. *Blood* 2005; 106: 1629-1635.

- 108.- Vlachoyiannopoulos PG, Routsias JG. A novel mechanism of thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Journal of Autoimmunity* 2010; 35: 248-255.
- 109.- Giannakopoulos B, Passam F, Rahgozar S, Krilis SA. Current concepts on the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2007; 109: 422-430.
- 110.- Rosetto V, Spiezia L, Franz F, Salmaso L, Pozza LV, Gavasso S, Simioni P. The role of antiphospholipid antibodies toward the protein C/protein S system in venous thromboembolic disease. *Am J Hematol* 2009; 84: 594-596.
- 111.- Chamley LW, McKay EJ, Pattison NS. Inhibition of heparin/antithrombin III cofactor activity by anticardiolipin antibodies: a mechanism for thrombosis. *Thromb Res* 1993; 71(2): 103-111.
- 112.- Rand JH, Wu XX, Quinn AS, Taatjes DJ. Resistance to annexin A5 anticoagulant activity: a thrombogenic mechanism for the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2008; 17: 922-930.
- 113.- Rand JH, Wu XX, Quinn AS, Taatjes DJ. The annexin A5-mediated pathogenic mechanism in the antiphospholipid syndrome: role in pregnancy losses and thrombosis. *Lupus* 2010; 19: 460-469.
- 114.- Patterson AM, Ford I, Graham A, Booth NA, Greaves M. The influence of anti-endothelial/antiphospholipid antibodies on fibrin formation and lysis on endothelial cells. *Br J Haematol* 2006; 133: 323-330.
- 115.- Yang CD, Hwang KK, Yan W, Gallagher K, Fitzgerald J, Grossman JL et al. Identification of anti-plasmin antibodies in the antiphospholipid syndrome that inhibit degradation of fibrin. *J Immunol* 2004; 172(9): 5765-5773.
- 116.- Giles I, Chen PP. Antibodies to serine proteases in the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2010; 12: 45-52.
- 117.- Chen PP, Wu M, Hahn BH. Some antiphospholipid antibodies bind to various serine proteases in hemostasis and tip the balance toward hypercoagulant states. *Lupus* 2010; 19: 365-369.

- 118.- Rao LVM, Hoang AD, Rapaport SI. Mechanism and effects of the binding of lupus anticoagulant IgG and prothrombin to surface phospholipid. *Blood* 1996; 88: 4173-4182.
- 119.- Atsumi T, Koike T. Antiprothrombin antibody: why do we need more assays?. *Lupus* 2010; 19: 436-439.
- 120.- Matsuda J, Saitoh N, Gotoh M, Kawasugi K, Gohchi K, Tsukamoto M. Phosphatidyl serine-dependent antiprothrombin antibody is exclusive to patients with lupus anticoagulant. *Br J Rheumatol* 1996;35:589-591.
- 121.- Sakai Y, Atsumi T, Ieko M, Amengual O, Furukawa S, Furusaki A et al. The effects of phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody on thrombin generation. *Arthritis Rheum* 2009; 60 (8): 2457-2467.
- 122.- Nojima J, Kuratsune H, Suehisa E, Futsukaichi Y, Yamanishi H, Machii T et al. Association between the prevalence of antibodies to β 2-glycoprotein I, prothrombin, protein C, protein S and annexin V in patients with systemic lupus erythematosus and thrombotic and thrombocytopenic complications. *Clin Chem* 2001; 47: 1008-10015.
- 123.- Ishikura K, Wada H, Kamikura Y, Hattori K, Fukuzawa T, Yamada N et al. High prevalence of anti-prothrombin antibody in patients with deep vein thrombosis. *Am J Hematol* 2004; 76: 338-342.
- 124.- Von Landenberg P, Mathias T, Zaech JM. Antiprothrombin antibodies are associated with pregnancy loss in patients with the antiphospholipid syndrome. *Am J Reprod Immunobiol* 2003; 49: 51-56.
- 125.- Pengo V, Denas G, Bison E, Banzato A, Jose SP, Gresele P et al. Prevalence and significance and anti-prothrombin (aPT) antibodies in patients with Lupus Anticoagulant (LA). *Thromb Res* 2010; 126: 150-153.
- 126.- Hoxha A, Ruffatti A, Pittoni M, Bontadi A, Tonello M, Salvan E et al. The clinical significance of autoantibodies directed against prothrombin in primary antiphospholipid syndrome. *Clinica Chimica Acta* 2012; 413: 911-913.
- 127.- Bertolaccini ML, Sciascia S, Murru V, García-Fernández C, Sanna G, Khamashta MA. Prevalence of antibodies to prothrombin in solid phase (aPT) and to

phosphatidylserine-prothrombin complex (aPS/PT) in patients with and without lupus anticoagulant. *Thromb Haemost* 2013; 109 (2): 207-213.

128.- Sanmarco M, Boffa MC. Antiphosphatidylethanolamine antibodies and the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2009, 18: 920-923.

129.- Staub HL, Bertolaccini ML, Khamashta MA. Antiphosphatidylethanolamine antibody, thromboembolic events and the antiphospholipid syndrome. *Autoimmune Rev* 2012; 12 (2): 230-234.

130.- Drouvalakis KA, Buchanan RR. Phospholipid specificity of autoimmune and drug induced lupus anticoagulants; association of phosphatidylethanolamine reactivity with thrombosis in autoimmune disease. *J Rheumatol* 1998; 25: 290-295.

131.- Staub HL, Harris EN, Khamashta MA, Savidge G, Chahade WH, Hughes GR. Antibody to phosphatidylethanolamine in a patient with lupus anticoagulant and thrombosis. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 166-169.

132.- Bertolaccini ML, Roch B, Amengual O, Atsumi T, Khamashta MA, Hughes GR. Multiple antiphospholipid test do not increase the diagnostic yield in antiphospholipid syndrome. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1229-1232.

133.- Sanmarco M, Gayet S, Alessi MC, Audrain M, de Maistre E, Gris JC et al. Antiphosphatidylethanolamine antibodies associated with an increased odds ratio for thrombosis. A multicenter study with the participation of the European forum on antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost* 2007; 97: 949-954.

134.- Conti F, Alessandri C, Sorice M, Capozzi A, Longo A, Garofalo T et al. Thin-layer chromatography immunostaining in detecting anti-phospholipid antibodies in seronegative anti-phospholipid syndrome. *Clin Exp Immunol* 2012; 167: 429-437.

135.- Ortona E, Capozzi A, Colasanti T, Conti F, Alessandri C, Longo A et al. Vimentin/cardiolipin complex as a new antigenic target of the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2010; 116: 2960-2967.

136.- Alessandri C, Conti F, Pendolino M, Mancini R, Valesini G. New autoantigens in the antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity Reviews* 2011; 10: 609-616.

- 137.- Peaceman AM, Rehnberg KA. The effect of immunoglobulin G fractions from patients with lupus anticoagulant on placental prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169(6): 1403-1406.
- 138.- Holers VM, Girardi G, Mo L, Guthridge JM, Molina H, Perangeli SS et al. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Exp Med* 2002; 195: 211-220.
- 139.- Girardi G, Berman J, Redecha P, Spruce L, Thurman JM, Kraus D et al. Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest* 2003, 112: 1644-1654.
- 140.- Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med* 2004; 10: 1222-1226.
- 141.- Di Simone N, Castellani R, Caliandro D, Caruso A. Antiphospholipid antibodies regulate the expression of trophoblast cell adhesion molecules. *Fertil Steril* 2002; 77(4): 805-811.
- 142.- Tinicani A, Rebaioli CB, Andreoli L, Lojacono A, Motta M. Neonatal effects of maternal antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2009; 11: 70-76.
- 143.- Fischetti F, Durigutto P, Pellis V, Debeus A, Marcor P, Bulla R et al. Thrombus formation induced by antibodies to β 2-glycoprotein I is complement dependent and requires a priming factor. *Blood* 2005; 106: 2340-2346.
- 144.- Alarcón-Segovia D, Delezé M, Oria CV, Sánchez-Guerrero J, Gómez-Pacheco L, Cabiedes J et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine* 1989; 68: 353-365.
- 145.- Harris EN. A reassessment of the antiphospholipid syndrome. *The Journal of Rheumatology* 1990; 17: 733-735.
- 146.- Alarcón-Segovia D, Pérez-Vázquez ME, Villa AR, Drenkard C, Cabiedes J. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1992; 21(5): 275-286.

- 147.- Male C, Foulon D, Hoogendoorn H, Vegh P, Silverman E, David M et al. Predictive value of persistent versus transient antiphospholipid antibody subtypes for the risk of thrombotic events in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Blood* 2005; 106: 4152-4158.
- 148.- Vianna JL, Kahmashta MA, Ordi-Ros J, Font J, Cervera R, Lopez-Soto A et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European Multicenter Study of 114 patients. *Am J Med* 1994; 96: 3-9.
- 149.- Kaul M, Erkan D, Sammaritano L, Lockshin MD. Assessment of the 2006 revised antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 927-930.
- 150.- Cervera R, Boffa MC, Khamashta MA, Hughes GRV. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus* 2009; 18: 889-893.
- 151.- Asherson RA. The primary, secondary, catastrophic and seronegative variants of the antiphospholipid syndrome: a personal history long in the making. *Semin Thromb Hemost* 2008; 34: 227-235.
- 152.- Tincani A, Andreoli L, Chighizola C, Meroni PL. The interplay between the antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2009; 42(4): 257-259.
- 153.- Piette JC, Weschler B, Frances C, Papo T, Godeau P. Exclusion criteria for primary APS. *J Rheumatol* 1993; 20: 1802-1803.
- 154.- Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, Szegedi G, Shoenfeld Y, Kiss E. PAPS as the forerunner of SLE. *Lupus* 2007; 16: 324-328.
- 155.- Shoenfeld Y, Meroni PL, Toubi E. Antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: are they separate entities or just clinical presentations on the same scale?. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21(5): 495-500.
- 156.- Danza A, Ruiz-Irastrorza G, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome in obstetrics. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2012; 26: 65-76.

- 157.- Tincani A, Bazzani Ch, Zingarelli S, Lojcono A. Lupus and the antiphospholipid syndrome in pregnancy and obstetrics: clinical characteristics, diagnosis, pathogenesis, and treatment. *Lupus* 2008; 34 (3): 267-273.
- 158.- Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A preliminary first year report. *Lupus* 2012; 21: 766-768.
- 159.- Galarza-Maldonado C, Kourilovitch MR, Pérez-Fernández OM, Gaybor M, Cordero Ch, Cabrera S, Soroka NF. Obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity Reviews* 2012; 11: 288-295.
- 160.- Ruffatti A, Bagatella P, Pengo V. Laboratory classification categories and pregnancy outcomes in patients with primary antiphospholipid syndrome prescribed antithrombotic therapy. *Thromb Res* 2009; 123: 482-487.
- 161.- Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, Erkan D, Boffa MC, Pette JC et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003; 12(7): 530-534.
- 162.- Erkan D, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Updated diagnostic algorithms. *Autoimmunity Reviews* 2010; 10: 74-79.
- 163.- Espinosa G, Bucciarelli S, Asherson RA, Cervera R. Morbidity and mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: Pathophysiology, causes of death, and prognostic factors. *Semin Thromb Hemost* 2008; 34(3): 290-294.
- 164.- Cervera R. CAPS Registry. *Lupus* 2012; 21: 755-757.
- 165.- Erkan D, Asherson RA, Espinosa G, Cervera R, Font J, Piette JC et al. Long term outcome of catastrophic antiphospholipid syndrome survivors. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 530-533.
- 166.- Hughes GR, Khamashta MA. Seronegative antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1127.
- 167.- Rodríguez García JL, Khamashta MA. Avances de interés clínico en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con síndrome antifosfolípido. *Rev Clin Esp* 2012; 213 (2): 108-113.

- 168.- Rodríguez-García JL, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Sanna G, Ateka-Barrutia O, Khamashta MA. Clinical manifestations of antiphospholipid syndrome (APS) with and without antiphospholipid antibodies (the so-called "seronegative APS"). *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 242-244.
- 169.- Cervera R, Conti F, Doria A, Iaccarino L, Valesini G. Does seronegative antiphospholipid syndrome really exist? *Autoimmunity Reviews* 2012; 11: 581-584.
- 170.- Erkan D, Lockshin. Non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2010; 19: 424-427.
- 171.- Amital H, Langevitz P, Levy Y, Afek A, Goldberg I, Pras M et al. Valvular deposition of antiphospholipid antibodies in the antiphospholipid syndrome: a clue to the origin of the disease. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 99-102.
- 172.- Toubi E, Krause I, Fraser A, Lev S, Stojanovich L, Rovensky J et al. Livedo reticularis is a marker for predicting multi-system thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 499-504.
- 173.- Derksen RHW, de Groot PG. Towards evidence-based treatment of thrombotic antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2010; 19: 470-474.
- 174.- Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992; 117: 303-308.
- 175.- Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 993-997.
- 176.- Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349: 1133-1138.
- 177.- Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, Schinco P, Wisloff F, Musial J et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost* 2005; 3: 848-853.

- 178.- Keeling D, Mackie I, Moore GW, Greer IA, Greaves M and British Committee of Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *British Journal of Haematology* 2012; 157: 47-58.
- 179.- Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashta MA. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid syndrome. *Arthritis and Rheumatism* 2007; 57 (8): 1487-1495.
- 180.- Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: Report of a Task Force at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Lupus* 2011; 20: 206-218.
- 181.- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th Ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. *Chest* 2012; 141(2)(Suppl): e419S-e494S.
- 182.- Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 20-28.
- 183.- Hereng T, Lambert M, Hachulla E, Samor M, Dubucquoi S, Caron C et al. Influence of aspirin on the clinical outcomes of 103 anti-phospholipid antibodies-positive patients. *Lupus* 2008; 17: 11-15.
- 184.- Erkan D, Harrison MJ, Levy R, Peterson M, Petri M, Sammaritano L 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.
- 185.- Pierangeli SS, Erkan D. Antiphospholipid syndrome treatment beyond anticoagulation: are we yet?. *Lupus* 2010; 19. 475-485.
- 186.- Rand JH, Wu XX, Quinn AS, Chen PP, Hathcock JJ, Taatjes D. Hydroxychloroquine directly reduces the binding of antiphospholipid antibody-b2-glycoprotein I complexes to phospholipid bilayers. *Blood* 2008; 112: 1687-1695.

- 187.- Rand JH, Wu XX, Quinn AS, Ashton AW, Chen PP, Hathcock JJ et al. Hydroxychloroquine protects the annexin A5 anticoagulant shield from disruption by antiphospholipid antibodies: evidence for a novel effect for an old antimalarial drug. *Blood* 2010; 115: 2292-2299.
- 188.- Petri M. Use of hydroxychloroquine to prevent thrombosis in systemic lupus erythematosus and in antiphospholipid antibody-positive patients. *Curr Rheumatol Rep* 2011; 13: 77-80.
- 189.- Meroni PL, Raschi E, Testoni C, Tincani A, Balestrieri G, Molteni R et al. Statins prevent endothelial cell activation induced by antiphospholipid (anti- β 2glycoprotein I) antibodies: effect on the proadhesive and proinflammatory phenotype. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2870-2878.
- 190.- Ferrara DE, Liu X, Espinola RG, Meroni PL, Abukhalaf I, Harris EN, Pierangeli SS. Inhibition of the thrombogenic and inflammatory properties of antiphospholipid antibodies by fluvastatin in an in vivo animal model. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3272-3279.
- 191.- Farquharson RG, Quenby S, Graves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 2002; 100:408-413.
- 192.- Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, Crowther MR, Ginsberg JS, Hawker GA et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA trial. *J Rheumatol* 2009; 36: 279-287.
- 193.- Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulante. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD002859.
- 194.- Mak A, Cheung MW, 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 meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 281-288.
- 195.- Alijotas-Reig J. Treatment of refractory obstetric antiphospholipid syndrome: the state of the art and new trends in the therapeutic management. *Lupus* 2013; 22: 6-17.

- 196.- 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(3): 320-322.
- 197.- Party LAW. Guidelines on testing for the lupus anticoagulant. *Clin Pathol* 1991; 44: 885-889.
- 198.- Ortel T. Laboratory diagnosis of the lupus anticoagulant. *Curr Rheumatol* 2012; 14; 64-70.
- 199.- Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of The Scientific And Standardisation Committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 1995; 74(4): 1185-1190.
- 200.- Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2009; 7(10): 1737-1740.
- 201.- Galli M, Finazzi G, Bevers EM, Barbui T. Kaolin clotting time and dilute Russell's viper venom time distinguish between prothrombin-dependern and beta 2-glycoprotein I-dependent antiphospholipid antibodies. *Blood* 1995; 86(2): 617-623.
- 202.- Jacobsen EM, Barna-Cler L, Taylor JM, Triplett DA, Wisloff F. The Lupus Ratio test: an interlaboratory study on the detection of Lupus anticoagulants by an APTT-based, integrated, and semiquantitative test. Fifth International Survey of Lupus Anticoagulants ISLA 5. *Thromb Haemost* 2000; 83: 704-708.
- 203.- Tripodi A, Chatarangkul V, Pengo V. Standardization of lupus anticoagulant. The Lupus Anticoagulant Sensitivity Index (LASI). *Lupus* 2012; 21: 715-717.
- 204.- Pradella P, Azzarini G, Santarossa L, Caberlotto L, Bardin C, Poz A, D'Aurizio, Giacomello R. Cooperation experience in a multicentre study to define the upper limits in a normal population for the diagnostic assessment of the functional lupus anticoagulant assays. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51(2): 379-385.

- 205.- Pengo V. ISTH guidelines on Lupus Anticoagulant testing. *Thrombosis Research* 2012; 130: S76-S77.
- 206.- Devreese KMJ. No more mixing tests required for integrated assay systems in the laboratory diagnosis of lupus anticoagulant. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1120-1122.
- 207.- Tripodi A, Chantarangkul V, Clerici M, Mannucci PM. Laboratory diagnosis of lupus anticoagulants for patients on oral anticoagulant treatment. Performance of dilute Russell viper venom test and silica clotting time in comparison with Staclot LA. *Thromb Haemost* 2002; 88(4): 583-586.
- 208.- Tincani A, Allegri F, Balestrieri G, Reber G, Sanmarco M, Meroni P, Boffa MC. Minimal requirements for antiphospholipid antibodies ELISAs proposed by the European Forum on antiphospholipid antibodies. *Thromb Res* 2004; 114 (5-6): 553-558.
- 209.- Galli M. Interpretation and recommended testing for antiphospholipid antibodies. *Semin Thromb Hemost* 2012; 38: 348-352.
- 210.- Lakos G, Favaloro E, Harris EN, Meroni PL, Tincani A, Wong RC, Pierangeli SS. International consensus guidelines on Anticardiolipin and Anti- β_2 -GpI testing. *Arthritis and Rheumatism* 2012; 64(1): 1-10.
- 211.- Tincani A, Andreoli L, Casu C, Cattaneo R, Meroni P. Antiphospholipid antibody profile: implications for the evaluation and management of patients. *Lupus* 2010; 19: 432-435.
- 212.- Montaruli B, De Luna E, Mengozzi G, Molinari F, Napolitano E, Napoli P et al. Anti-cardiolipin and anti- β_2 -glycoproteina I antibodies: normal reference ranges in northwestern Italy. *Lupus* 2012; 21: 799-801.
- 213.- Erkan D, Barhaiya M, George D, Sammaritano L, Lockshin MD. Moderate versus high-titer persistently anticardiolipin antibody positive patients: Are they clinically different and does high-titer anti- β_2 -glycoprotein I antibody positivity offer additional predictive information?. *Lupus* 2010; 19: 613-619.
- 214.- Galli M, Finazzi G, Bevers EM, Barbui T. Kaolin clotting time and dilute Russell's viper venom time distinguish between prothrombin-dependent and β_2 -glycoprotein I-dependent antiphospholipid antibodies. *Blood* 1995; 86(2): 617-623.

- 215.- Pengo V, Banzato A, Blison E, Denas G, Padayattil Jose S, Ruffatti A. Antiphospholipid syndrome: critical analysis of the diagnostic path. *Lupus* 2010; 19(4): 428-431.
- 216.- Pengo V, Biasiolo a, Pegoraro C, Cucchini U, Noventa F, Illiceto s. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2005; 93: 1147-1152.
- 217.- De Groot PG, Lutters B, Derksen RH, Lisman T, Meijers JC, Rosendaal FR. Lupus anticoagulants and the risk of a first episode of deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1993-1997.
- 218.- De Laat HB, Derksen RHWM, Urbanus RT, Roest M, de Groot PG. β 2-glycoprotein I dependent lupus anticoagulant highly correlates with thrombosis in the Antiphospholipid Syndrome. *Blood* 2004; 104: 3598-3602.
- 219.- De Laat HB, Derksen RHWM, Urbanus RT, de Groot PG. IgG antibodies that recognize epitope Gly40-Arg43 in domain I of β 2-glycoprotein I cause LAC and their presence correlates strongly with thrombosis. *Blood* 2005; 105: 1540-1545.
- 220.- Pengo V, Banzato A, Denas G, Padayattil Jose S, Bison e, Hoxha A, Ruffatti A. Correct laboratory approach to APS diagnosis and monitoring. *Autoimmunity Reviews* 2013; 12(8): 832-834.
- 221.- Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gresele P, Barcellona D, Erba N et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *Journal of Thombosis and Haemostasis* 2010; 8: 237-242.
- 222.- Boffa MC, Boinot C, De Carolis S, Rovere-Querini P, Aurousseau MH, Allegri F et al. Laboratory criteria of the obstetrical antiphospholipid syndrome. Data forma a multicentric prospective European women cohort. *Thornb Haemost* 2009; 102: 25-28.
- 223.- Ruffatti A, Tonello M, Cavazzana A, Bagatella P, Pengo V. Laborartory classification catefories and pregnancy outcome in patients with primary antiphospholipid syndrome prescribed antithrombotic therapy. *Thrombosis Research* 2009; 123(3): 482-487.
- 224.- Devreese KMJ. Antiphospholipid antibodies: Evaluation of the thrombotic risk. *Thrombosis Research* 2012; 130: S37-S40.

- 225.- Tincani A, Filippini M, Scarsi M, Galli M, Meroni P. European attempts for the standardisation of the antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2009; 18: 913-919.
- 226.- 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 Haemostasis* 2008; 6: 399-401.
- 227.- Pengo V, Ruffatti A, Del Ross T, Tonello M, Cuffaro S, Hoxha A et al. Confirmation of initial antiphospholipid antibody positivity depends on the antiphospholipid antibody profile. *J Thromb and Haemost* 2013; 11: 1527-1533.
- 228.- Hansen KE, Kong DF, Moore KD, Ortel TL. Risk factors associated with thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2001; 28: 2018-2024.
- 229.- Galli M, Finazzi G, Duca F, Norbis F. The G1691-A mutation of factor V, but not the G20210-A mutation of factor II or the C677-T mutation of methylenetetrahydrofolate reductase genes, is associated with venous thrombosis in patients with lupus anticoagulants. *Br J Haematol* 2000; 108: 865-870.
- 230.- Forastiero R, Martinuzzo M, Adamczuk Y, Varela ML, Pombo G, Carreras LO. The combination of thrombophilic genotypes is associated with definite antiphospholipid syndrome. *Haematologica* 2001; 86 735-741.
- 231.- Diz-Kucukkaya R, Hancer VS, Artim-Esen B, Pekcelen Y, Inanc M. The prevalence and clinical significance of inherited thrombophilic risk factors in patients with antiphospholipid syndrome.
- 232.- Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64-67.
- 233.- Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88 (10): 3698-3703.

- 234.- Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M, Nuzzo M, Rampudda M, Bertero MT et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers. A multicentre, retrospective follow-up study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 397-399.
- 235.- Neville C, Rauch J, Kassis J, Solymoss S, Joseph L, Belisle P et al. Antiphospholipid antibodies predict imminent vascular events independently from other risk factors in a prospective cohort. *Thromb Haemost* 2009; 101: 100-107.
- 236.- Hernández-Molina G, Espericueta-Arriola G, Cabral AR. The role of lupus anticoagulant and triple marker positivity as risk factors for rethrombosis in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2013; 31: 382-388.
- 237.- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatism* 1997; 40(9): 1725.
- 238.- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(6): 554-558.
- 239.- Alarcón-Segovia D, Cardiel MH. Comparison between 3 diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. Study of 593 patients. *J Rheumatol* 1989; 16(3): 328-334.
- 240.- Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1980; 23(5): 581-590.
- 241.- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975; 292(8): 344-348, 403-407.
- 242.- Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27(4): 361-368.

- 243.- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006; 54(8): 2665-73.
- 244.- Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet* 1990; 335(8697): 1078-1080.
- 245.- Ruíz Pombo M, Labrador Horrillo M, Selva O'Callaghan A. Enfermedad mixta del tejido conjuntivo, conectivopatía indiferenciada y síndromes de superposición. *Med Clí (Barc)* 2004; 123(18): 712-717.
- 246.- D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Study. *Circulation* 2008; 117: 743-753.
- 247.- Wigley FM. Raynaud's syndrome. *N Engl J Med* 2002; 347: 1001-1008.
- 248.- Asherson RA, Cervera R, Shepshelovich D, Shoenfeld Y. Nonthrombotic manifestations of the antiphospholipid syndrome: away from thrombosis?. *J Rheumatol* 2006; 33: 1038-1044.
- 249.- Krapf AR, Von Mühlen CA, Krapf FE, Nakamura RM, Tan EM. *Atlas of Immunofluorescent Autoantibodies*. Urban and Schwarzenberg; 1996.
- 250.- Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology* 2013; 52(8): 1397-1403.
- 251.- Siegel S. *Estadística no paramétrica*. 3ª edición en español. Trillas; 1990.
- 252.- Canavos GC. *Probabilidad y Estadística, Aplicaciones y Métodos*. McGraw-Hill; 1988.
- 253.- Peña Sánchez de Rivera D. *Estadística, Modelos y Métodos 2. Modelos lineales y series temporales*. Alianza Universidad; 1989.
- 254.- *BMDP Statistical Software Manual*. University of California Press; 1992.

- 255.- Bertero MT, Bazzan M, Carignola R, Montaruli B, Silvestro E, Sciascia S et al. Antiphospholipid syndrome in northwest Italy (APS Piedmont Cohort): demographic features, risk factors, clinical and laboratory profile. *Lupus* 2012; 806-809.
- 256.- Gómez-Puerta JA, Martín H, Amigo MC, Aguirre MA, Camps MT, MJ Cuadrado et al. Long-term follow-up in 128 patients with primary antiphospholipid syndrome. Do they develop lupus? *Medicine* 2005; 84: 225-230.
- 257.- Mujic F, Cuadrado MJ, Lloyd M, Khamashta MA, Page G, Hughes GRV. Primary antiphospholipid syndrome evolving into systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1995; 22: 1589-1592.
- 258.- Loughran T, Parke AL. Progression of primary phospholipid antibody syndrome into SLE. *J Rheumatol* 2001; 28: 54(A58).
- 259.- Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Kiss E et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2009, 68: 1428-1432.
- 260.- Grika EP, Ziakas PD, Zintzaras E, Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos. Morbidity, mortality, and organ damage in patients with antiphospholipid syndrome. *The Journal of Rheumatology* 2012; 39 (3): 1-8.
- 261.- Tektonidou MG, Ioannidis JP, Boki KA, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Prognostic factors and clustering of serious clinical outcomes in antiphospholipid syndrome. *QJM* 2000; 93: 523-530.
- 262.- Danowski A, Leitao de Azevedo MN, de Souza Papi JA, Petri M. Determinants for risk of venous and arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome and in antiphospholipid syndrome with lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009; 36: 1195-1199.
- 263.- Bazzan M, Vaccarino A, Stella S, Bertero MT, Carignola R, Montaruli B et al. Thrombotic recurrences and bleeding events in APS vascular patients: A review from the literature and a comparison with the APS Piedmont Cohort. *Autoimmunity Reviews* 2013; 12: 826-831.

- 264.- Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M, Bertero MT, Sciascia S, Scarpato S et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers: A prospective multicentre follow-up study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (6): 1083-1086.
- 265.- Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, Shoenfeld Y, Szegedi G, Kiss E. Analysis of risk factors for the development of thrombotic complications in antiphospholipid antibody positive lupus patients. *Lupus* 2007; 16: 39-45.
- 266.- Forastiero R, Martinuzzo M, Pombo G, Puente D, Rossi A, Celebrin L et al. A prospective study of antibodies to beta-2-glycoprotein I and prothrombin and risk of thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1231-1238.
- 267.- Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, Moutsopoulos HM. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis and Rheumatism* 2009; 61(1): 29-36.
- 268.- Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Cervera R, Shoenfeld Y, de Ramón E et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2014; 0: 1-8.
- 269.- Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hunt FJ, Escudero A, Cuadrado MJ, Hughes GRV. Bleeding and recurrent thrombosis in definite antiphospholipid syndrome. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1164-1169.
- 270.- Nalli C, Andreoli L, Casu C, Tincani A. Management of recurrent thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2014; 16: 405-413.
- 271.- Otomo K, Atsumi T, Amengual O, Fujieda Y, Kato M, Oku K et al. Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis and Rheumatism* 2012; 64 (2): 504-512.
- 272.- Girón-González JA, García del Río E, Rodríguez C, Rodríguez-Martorell J, Serrano A. Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals. *J Rheumatol* 2004; 31: 1560-1567.

- 273.- García D, Akl EA, Carr R, Kearon C. Antiphospholipid antibodies and the risk of recurrence after a first episode of venous thromboembolism: a systematic review. *Blood* 2013; 122: 817-824.
- 274.- Urbanus RT, de Groot PG. Antiphospholipid antibodies. We are not quite there yet. *Blood Reviews* 2011; 25: 97-106.
- 275.- Reynaud Q, Lega JC, Mismetti P, Chapelle C, Wahl D, Cathébras P, Laporte S. Risk of venous and arterial thrombosis according to the type of antiphospholipid antibodies in adults without systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2013.11.004>.
- 276.- De Laat B, Derksen RHWM, Reber G, Musial J, Swadzba J, Bozic B et al. An international multicentre-laboratory evaluation of a new assay to detect specifically lupus anticoagulants dependent on the presence of anti-beta2-glycoprotein autoantibodies. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 149-153.
- 277.- Habe K, Wada H, Matsumoto K, Ikejiri M, Matsubara K, Morioka T et al. Presence of antiphospholipid antibody is a risk factor in thrombotic events in patients with antiphospholipid syndrome or relevant diseases. *Int J Hematol* 2013; 97: 345-350.
- 278.- De Groot PG, Luttjes B, Derksen RHWM, Lisman T, Meijers JCM, Rosendaal FR. Lupus anticoagulants and the risk of a first episode of deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1993-1997.
- 279.- Devreese K, Perlinck K, Hoylaerts MF. Thrombotic risk assessment in the antiphospholipid syndrome requires more than the quantification of lupus anticoagulants. *Blood* 2010; 115: 870-878.
- 280.- Moore GW. Recent guidelines and recommendations for laboratory detection of lupus anticoagulants. *Semin Thromb Hemost* 2014, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1364185>.
- 281.- Saidi S, Mahjoub T, Almawi WY. Lupus anticoagulants and anti-phospholipid antibodies as risk factors for a first episode of ischemic stroke. *J Thromb Haemost* 2009; 46: 1019-1027.

- 282.- Matyja-Bednarczyk A, Swadzba J, Iwaniec T, Sanak M, Sylwia Dziedzina, Cmiel A, Musial J. Risk factors for arterial thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Thrombosis Research* 2014, 133: 173-176.
- 283.- Brey RL, Satllworth CL, McGlasson DL, Wozniak MA, Wityk RJ, Stern BJ et al. Antiphospholipid antibodies and stroke in young women. *Stroke* 2002; 33: 2396-400.
- 284.- Viera Freire P, Watanabe E, Rocha dos Santos N, Bueno C, Bonfá E, Freire de Carvalho J. Distinct antibody profile: a clue to primary antiphospholipid syndrome evolving into systemic lupus erythematosus?. *Clin Rheumatol* 2014; <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-013-2472-3>.
- 285.- 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.
- 286.- Lee EY, Lee CK, Lee TH, Chung SM, Kim SH, Cho YS et al. Does the anti-beta2-glycoprotein I antibody provide additional information in patients with thrombosis? *Thromb Res* 2003; 111: 29-32.
- 287.- Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Testa S, Fierro T, Marongiu F et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood* 2011; 118 (17): 4714-4718.
- 288.- Erkan D, Derksen R, Levy R, Machin S, Ortel T, Pierangeli S et al. Antiphospholipid syndrome clinical research task force. *Lupus* 2011; 20 (2): 219-224.
- 289.- Gardiner C, Hills J, Machin SJ, Cohen H. Diagnosis of antiphospholipid syndrome in routine clinical practice. *Lupus* 2013; 18-25.
- 290.- Sciascia S, Bertolaccini ML, Roccatello D, Khamashta MA. Independent validation of the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 142-143.

TABLAS:

Tabla 2. Manifestaciones clínicas del SAF en pacientes con LES.

Manifestaciones clínicas	
<i>Lívedo reticularis</i>	Oclusión arterial
Trombocitopenia	Úlcera en EEII
Pérdida fetal recurrente	Hipertensión pulmonar
Trombosis venosa	Mielitis transversa
Anemia hemolítica	

Tabla 3. Criterios de clasificación de SAF (1992).

Definitivo
≥ 2 de las siguientes criterios clínicos Pérdidas fetales recurrentes Trombosis venosa Oclusión arterial Úlceras EEII Lívedo reticularis Anemia hemolítica Trombocitopenia Criterios analítico: Título elevado de AAF (IgG o IgM <5 DS)
Probable
Un criterio clínico y título elevado de AAF
ó
≥ 2 criterios clínicos y título bajo de AAF (IgG o IgM >2, ≤5 DS)

Tabla 4. Criterios de Sydney* .

SAF será considerado si al menos un criterio clínico y un criterio de laboratorio están presentes.

Criterios clínicos

1. Afectación vascular trombótica

Uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o de pequeño vaso, en cualquier órgano o tejido. Confirmada mediante criterios objetivos (histopatológicos o pruebas de imagen).

2. Morbilidad obstétrica

(a) Una o más muertes fetales inexplicadas de fetos morfológicamente normales más allá de la semana 10 de gestación, ó

(b) Uno o más nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales antes de la semana 34 de gestación debido a: (i) eclampsia o pre-eclampsia grave, o (ii) hallazgos concordantes con insuficiencia placentaria, ó

(c) Tres o más abortos consecutivos inexplicados antes de la semana 10 de gestación, en ausencia tanto de anomalías anatómicas u hormonales maternas y anomalías cromosómicas paternas o maternas.

Criterios de laboratorio:

1. Anticoagulante lúpico:

Presente en plasma en dos o más ocasiones con un intervalo mínimo de 12 semanas, detectado acorde con las recomendaciones de la ISTH.

2. Anticuerpos anticardiolipina:

IgG y/o IgM en suero o plasma, presente en título medio o alto (> 40 GPL o MPL, o > percentil 99), en dos o más ocasiones con un intervalo mínimo de 12 semanas, cuantificados mediante un ELISA estandarizado.

3. Anticuerpos Anti-β2 Glicoproteína I:

IgG y/o IgM en suero o plasma (en título > percentil 99), presente en dos o más ocasiones con un intervalo mínimo de 12 semanas, cuantificados mediante un ELISA, acorde a los procedimientos recomendados.

*Criterios de Sapporo revisados en 2004 en Sydney (39)

Tabla 5. Categorías de laboratorio.

Categorías de SAF	
I	> 1 test de laboratorio (cualquier combinación)
IIa	AL aislado
IIb	aCL aislado
IIc	a β 2GPI aislado

Tabla 6. Criterios de exclusión para SAFF (Piette et al):

Criterios de exclusión	
Rash malar	Proteinuria persistente > 0,5 g/día debido a glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos demostrado por biopsia
Rash discoide	Linfopenia < 1000/ μ L
Úlceras orales o faríngeas, excluyendo ulceración o perforación del septo nasal	Anticuerpos frente a DNA de doble cadena nativo
Artritis franca	ANA Positivo en título >1:320
Pleuritis en ausencia de embolismo pulmonar o fallo cardíaco izquierdo	Anticuerpos frente a antígenos extraídos del núcleo (ENAs) Positivos
Pericarditis en ausencia de infarto de miocardio o uremia	Tratamiento/Exposición a fármacos que inducen la producción de AAF

La presencia de estos criterios aumentan la probabilidad de SAF asociado a LES (153)

Tabla 7. Criterios preliminares para la clasificación del SAFC:

1. Afectación de 3 o más órganos, sistemas y/o tejidos ^a
2. Aparición de las manifestaciones simultáneamente o en menos de 1 semana
3. Confirmación histológica de la oclusión de pequeño vaso en al menos 1 órgano o tejido ^b
4. Confirmación de la presencia de AAF (AL, aCL y/o a β 2GpI) ^c
SAFC Definitivo: Los 4 criterios presentes
SAFC Probable:
- Los 4 criterios, pero afectación de sólo 2 órganos, sistemas y/o tejidos
- Los 4 criterios, excepto confirmación de presencia de AAF a las 6 semanas, debido al fallecimiento del paciente no estudiado previamente
- Criterios 1, 2 y 4
- Criterios 1, 3 y 4 y aparición de un tercer evento en un periodo superior a 1 semana e inferior a 1 mes a pesar del tratamiento anticoagulante

^a Habitualmente evidencia clínica de la oclusión vascular, en ocasiones confirmada radiológicamente. Afectación renal definida por un incremento del 50% de la creatinina sérica, hipertensión arterial grave (>180/100 mmHg) y/o proteinuria (>500 mg/24 h).

^b Confirmación histológica: presencia de trombosis, aunque puede coexistir junto con vasculitis

^c Si el paciente no había sido diagnosticado previamente de SAF, debe confirmarse la presencia de AAF de acuerdo con lo establecido por los criterios de clasificación del SAF.

Tabla 8. Recomendaciones para el diagnóstico de AL (Exner et al):

1. Alargamiento de test de coagulación dependientes de fosfolípidos
2. Demostración de actividad inhibitoria en el test de mezclas con plasma normal
3. Demostración de actividad inhibitoria dependiente de fosfolípidos
4. Ausencia de inhibición específica de un factor de la coagulación

Tabla 9. Categorías de laboratorio modificadas (Pengo et al):

Categorías de SAF	
I	Triple positividad (AL, aCL y a β 2GpI)
II	Doble positividad aCL y a β 2GpI (en ausencia de AL)
III	Positividad única aislada para AL o aCL o a β 2GpI

Tabla 10. Definición de valvulopatía asociada a AAF (Miyakis et al):

1. Coexistencia de AAF (criterios de laboratorio de SAF) y
2. Detección ecográfica de lesiones y/o
3. Regurgitación* y/o estenosis valvular mitral y/o aórtica o cualquier combinación de las dos anteriores
- Examen diagnóstico mediante ecocardiograma transtorácico y/o transesofágico
- Definición de daño valvular:
o Adelgazamiento valvular > 3 mmm
o Adelgazamiento localizado en la porción proximal o media de la valva
o Nódulos irregulares en la cara auricular de la válvula mitral, y/o la cara vascular de la válvula aórtica
- Diagnóstico de regurgitación valvular y/o estenosis debe documentarse mediante ecografía doppler e interpretada por expertos en el área
- La capacidad funcional debe ser valorada de acuerdo con los criterios diagnósticos NYHA de enfermedad cardíaca
- La confirmación de valvulopatía puede llevarse a cabo mediante estudios histopatológicos demostrativos de endocarditis de Libman-Sacks en pacientes con LES concomitante
- Debe excluirse la presencia o antecedentes de fiebre reumática o endocarditis infecciosa
- Los pacientes que cumplen criterios clínicos de SAF están excluidos de esta definición
- Debe descartarse la presencia de LES según los criterios del <i>American College of Rheumatology</i>

*Considerar como criterio para clínica asociada las regurgitaciones moderadas-graves.

Tabla 11. Definición de livedo reticularis asociada a AAF (Miyakis et al):

1. LR es la presencia de lesiones cutáneas rojo-violáceas reticuladas o moteadas persistentes, a nivel de tronco, brazos o piernas, que no desaparecen con el aumento de temperatura.
2. Los cambios histológicos confirman, pero no son imprescindibles, para el diagnóstico y clasificación de LR. El diagnóstico incluye la oclusión parcial o completa de la luz de pequeñas a medianas arterias y/o arteriolas a nivel de la hipodermis, sin evidencia de infiltrados inflamatorios perivasculares e inmunofluorescencia directa negativa
3. Se excluyen de esta definición los pacientes que cumplen criterios de SAF

Tabla 12. Definición de nefropatía asociada a AAF (Miyakis et al):

Nefropatía asociada a AAF se define como la coexistencia de AAF (criterios de laboratorio de SAF) y hallazgos hispatológicos de:

1. Microangiopatía trombótica que afecta a arteriolas y capilares glomerulares y/o
2. ≥ 1 de los siguientes:
 - Hiperplasia de la íntima con presencia de trombos organizados con o sin recanalización
 - Oclusiones fibrosas y/o fibrocelulares de arterias y arteriolas
 - Atrofia cortical focal
 - Tiroidización tubular (zonas amplias de túbulo atroficos conteniendo depósitos eosinofílicos)
3. Se excluyen de esta definición los pacientes afectados de vasculitis, Púrpura trombocitopénica, síndrome hemolítico urémico y otras causas de isquemia renal crónica, así como los pacientes que cumplen criterios clínicos de SAF
4. En caso de presencia de LES asociado deben distinguirse las lesiones de las asociadas a nefropatía lúpica

Tabla 13. Definición de nefropatía asociada a AAF (Miyakis et al):

La trombocitopenia asociada a AAF se define como la coexistencia de AAF (criterios de laboratorio de SAF) junto con:

1. Trombocitopenia ($< 100 \times 10^9/L$) confirmada al menos con un intervalo de 12 semanas
2. Exclusión de pacientes con púrpura trombótica trombocitopénica, coagulación intravascular diseminada, pseudo-trombocitopenia y trombocitopenia inducida por heparina
3. Se recomienda subclasificar a los pacientes en función de la presencia o ausencia de LES

Se excluyen de esta definición a los pacientes que cumplen criterios clínicos de SAF.

FIGURAS:

Figura 1. Prevalencia y distribución de AAF en pacientes con LES.

Figura 2. Protocolo de purificación de ADN según procedimiento QIAamp Spin.

Figura 3. Paciente homocigoto para el FVL.

Figura 4. Interpretación de resultados.

ABREVIATURAS:

AAF: Anticuerpos antifosfolípido
a β 2GPI: Anticuerpos anti β 2-glicoproteína I
aCL: Anticuerpos anticardiolipina
ACV: Accidente cerebrovascular
ADP: Adenosín difosfato
AIT: Accidente isquémico transitorio
AL: Anticoagulante lúpico
AMA: Anticuerpos antimitocondriales
ANA: Anticuerpos antinucleares
An2: Anexina 2
An5: Anexina 5
Anti-ADNn: Anticuerpos anti ADN de cadena simple y doble.
Anti-RNP: Anticuerpos antirribonucleoproteínas
Anti-Sm: Anticuerpos anti-Smith
APC: Proteína C activada
aPE: Anticuerpos antifosfatidiletanolamina
ApoER2': Receptor 2' de la Apolipoproteína E
aPT: Anticuerpos antiprotrombina
ARMS: *Amplification Refractory Mutacion System*
ASMA: Anticuerpos anti-músculo liso
AT: Antitrombina
AUC: Área bajo la curva
AVK: Antagonistas de la vitamina K
 β 2GPI: β 2-glicoproteína I
CE: Células endoteliales
CIR: Retraso del crecimiento intrauterino
DM: Diabetes Mellitus
ELISA: *Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay*
EPCR: Receptor endotelial de la Proteína C
ETEVE: Enfermedad Tromboembólica Venosa
FIV: Fecundación in vitro
FT: Factor Tisular
FV: Factor V

FVIII: Factor VIII
FVL: Factor V Leiden
GAPSSa: *Global Antiphospholipid Syndrome Score* adaptado
Gp: Glicoproteína
HCol: Hipercolesterolemia
HCQ: Hidroxicloroquina
HTA: Hipertensión Arterial
HTG: Hipertrigliceridemia
IAM: Infarto agudo de Miocardio
IFI: Inmunofluorescencia Indirecta
IGR: Índice Global de Riesgo
INR: *International Normalized Ratio*
ISTH: Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia
LES: Lupus Eritematoso Sistémico
LR: Livedo reticularis
LRP8: Low density lipoprotein Receptor related Protein
MAPK 38: Proteína kinasa activada por mitógeno p38
MP: Micropartículas
NF- κ B: Factor nuclear κ B
NOIA: Necrosis Óptica Isquémica Aguda
PACA: Anticuerpos anti-células parietales
PAR-1: Receptor activado de proteasa-1
PC: Proteína C
PCR: Reacción en cadena de la polimerasa
PE: Fosfatidiletanolamina
PL: Fosfolípidos
PPN: Pool de Plasmas Normales
PS: Fosfatidilserina
PT: Protrombina
PT-G20210A: Mutación G20210A del gen de la Protrombina
PtS: Proteína S
RPCA: Resistencia a la Proteína C Activada
RPR: Rapid Plasma Reagin
SAF: Síndrome Antifosfolípido

SAFC: Síndrome Antifosfolípido Catastrófico
SAFO: Síndrome Antifosfolípido Obstétrico
SAF-SN: Síndrome Antifosfolípido Seronegativo
SCT: *Silica Clotting Time*
TA: Trombosis arterial
TEP: Tromboembolismo pulmonar
TFPI: *Tissue Factor Pathway Inhibitor*
TLR2: Toll-like Receptor 2
TLR4: Toll-like Receptor 4
TNF: *Tumour Necrosis Factor*
TP: Tiempo de Protrombina
tPA: Activador tisular del Plasminógeno
TPI: *Treponemal Immobilization Test*
TT: Tiempo de Trombina
TTPa: Tiempo de Tromboplastina Parcial activada
TVP: Trombosis Venosa Profunda
TVVRd: Tiempo de Veneno de la Vibora de Russell diluído
uPA: Activador del Plasminógeno tipo uroquinasa
VDRL: Venereal Disease Research Laboratories