

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Significado pronóstico de los Anticuerpos Antifosfolípido en la
Enfermedad Tromboembólica Venosa**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Raquel Díaz Simón

DIRECTORES

Carlos Juan Lumbreras Bermejo

Rafael Rubio García

Antonio Serrano Hernández

© Raquel Díaz Simón, 2024



**UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID**

**PROGRAMA DOCTORADO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS MÉDICO-
QUIRÚRGICAS**

**SIGNIFICADO PRONÓSTICO DE LOS
ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO EN LA
ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA**

**Facultad de Medicina
Tesis Doctoral
Raquel Díaz Simón**

Directores

**Carlos Juan Lumbreras Bermejo
Rafael Rubio García
Antonio Serrano Hernández**

Ítaca

Cuando emprendas tu viaje a Ítaca
pide que el camino sea largo,
lleno de aventuras, lleno de experiencias.
No temas a los lestrigones ni a los cíclopes
ni al colérico Poseidón,
seres tales jamás hallarás en tu camino,
si tu pensar es elevado, si selecta
es la emoción que toca tu espíritu y tu cuerpo.
Ni a los lestrigones ni a los cíclopes
ni al salvaje Poseidón encontrarás,
si no los llevas dentro de tu alma,
si no los yergue tu alma ante ti.

Pide que el camino sea largo.
Que muchas sean las mañanas de verano
en que llegues - ¡con qué placer y alegría! -
a puertos nunca vistos antes.
Detente en los emporios de Fenicia
y hazte con hermosas mercancías,
nácar y coral, ámbar y ébano
y toda suerte de perfumes sensuales,
cuantos más abundantes perfumes sensuales puedas.
Ve a muchas ciudades egipcias
a aprender, a aprender de sus sabios.

Ten siempre a Ítaca en tu mente.
Llegar allí es tu destino.
Mas no apresures nunca el viaje.
Mejor que dure muchos años
y atracar, viejo ya, en la isla,
enriquecido de cuanto ganaste en el camino
sin aguantar a que Ítaca te enriquezca.

Ítaca te brindó tan hermoso viaje.
Sin ella no habrías emprendido el camino.
Pero no tiene ya nada que darte.

Aunque la halles pobre, Ítaca no te ha engañado.
Así, sabio como te has vuelto, con tanta experiencia,
entenderás ya qué significan las Ítacas.

Poema de Konstantino Kavafis

A Carlos y a mis hijos, Arancha y Carlos.

A mi hermano y a mi madre.

A los que ya no están: a mi padre, a mis abuelos, y a los piyayos.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero dar gracias a Dios por el don de la vida, y, a las dos personas que lo hicieron posible, mis padres. A ti Mamá por el amor, ternura y comprensión con la que nos hiciste crecer y a ti, Papá, allá donde estes, por educarme en el valor del esfuerzo y de la responsabilidad.

A mis hijos, Arancha y Carlos, los dos proyectos más importantes de mi vida, de los que más orgullosa me siento. Gracias por hacerme sentir la madre más dichosa del mundo todos los días.

Al Hospital Doce de Octubre, que me ha visto crecer y madurar desde que inicié mis estudios de Medicina. Aquí conocí a mi gran compañero de viaje, Carlos, mi maestro no sólo de Medicina, sino de vida. Gracias por estar siempre ahí, gracias por ser mi refugio, mi varadero.

Al servicio de Medicina Interna y, en especial, al grupo de Enfermedad Tromboembólica y a su directora, Carmen Díaz Pedroche. Gracias por contar conmigo para este proyecto. Tampoco puedo dejar de mencionar a mis compañeros de los Servicios de Inmunología y Radiología por su diligente ayuda en los estudios de laboratorio y radiológicos.

Gracias a mis directores. Al Profesor Carlos Lumbreras por su imponderable ayuda, sus magníficas ideas y directrices. Al Profesor Rafael Rubio por su disponibilidad, cercanía y dedicación. Al Dr. Antonio Serrano porque, además de director, ha sido un gran apoyo, abriéndome las puertas de la investigación y de la Inmunología. Ejemplo a seguir, fuente inagotable de ideas e inspiración. Gracias por vuestra inestimable ayuda, apoyo y confianza. Cualquier error será solo achacable a mi persona.

A mi gran amiga, Isabel, que no ha dejado ni un momento de apoyarme y hacerme creer que era capaz de llevar a puerto esta singladura. Gracias Isabel por tu ayuda y tu amistad.

A Dana por cuidarnos con cariño.

A los pacientes que todos los días me brindan una lección de vida y humildad.

A todos mis amigos y familiares por quererme y confiar en mí.

No puedo acabar sin hacer una mención especial a mi gran amigo, Don Pedro José González-Trevijano, Catedrático de Derecho Constitucional y miembro de la Real Academia de Jurisprudencia y Legislación. Gracias por dedicarme el puente de San José y corregir esta obra en estilo y forma.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

A2	Anti Anexina 2
A5	Anti Anexina 5
aCL	Anticuerpos anti-cardiolipina.
AF	Ácido fosfatídico
aFS/PT	Anti fosfatidil serina-protrombina
aGAPSS	Score global ajustado de SAF.
aGAPSScvd	Score Global Ajustado del SAF para enfermedad cardiovascular.
aFEA	Anti fosfatidil-etanolamina
aFI	Anti fosfatidil-inositol
AL	Anticoagulante Lúpico.
ANA	Anticuerpo Antinuclear
anti-β2GP1:	Anti-beta 2 glicoproteína I.
aFL	Anticuerpo antifosfolípido.
aFS/PT	Anti-fosfatidilserina/protrombina.
SAF	Síndrome antifosfolípido
aPT	Anti-protrombina
AT	Antitrombina
AVK	Antagonistas de la vitamina K
BSH	<i>British Society Haematology</i>
NETS	Trampas extracelulares de material procedente de los neutrófilos
NT-proBNP	Porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B
ECV	Enfermedad cardiovascular
CMBD	Conjunto Mínimo Básico de Datos
DIAPS	<i>Damage Index Antiphospholipid Disease</i>
DM	Diabetes Mellitus
EAS	<i>European Atherosclerosis Society</i>
EDEV	Enfermedad tromboembólica venosa
EEII	Extremidades inferiores
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
EuroQol	<i>European Quality of life</i>
FE	Fosfatidil-etanolamina
FG	Fosfatidil-glicerol
FiO2	Fracción inspirada de oxígeno
FVW	Factor de <i>Von Willebrand</i>
FXII	Factor XII
FI	Fosfatidil-inositol
FS	Fosfatidilserina
FS/PT	Fosfatidilserina/protrombina
GPIba	Glicoproteína plaquetaria Iba
HBPM	Heparinas de bajo peso molecular
HTA	Hipertensión arterial
HP	Hipertensión pulmonar
HPTEC	Hipertensión Pulmonar Tromboembólica Crónica
HLA	Antígeno leucocitario humano
IPA	Índice paquete año
IMC	Índice de masa corporal
ISTH	<i>International Society of Thrombosis and Haemathology</i>
ICTUS	Accidente isquémico cerebral
JAK 2	<i>Gen Janus Kinasa 2</i>

LES	Lupus eritematoso sistémico
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAPM	Presión arterial pulmonar media
PaO ₂	Presión arterial de oxígeno
PC	Proteína C
PCR	Proteína C reactiva
PT	Protrombina
PS	Proteína S
RIETE	Registro Informatizado de Enfermedad Tromboembólica
SAF	Síndrome Antifosfolípido
SAF-AEAS	Síndrome Antifosfolípido secundario a enfermedades autoinmunes
SEC	Sociedad Europea de Cardiología.
SEH	Sociedad Europea de Hipertensión.
SPT	Síndrome postrombótico
TAC	Tomografía Axial Computerizada
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TVP	Trombosis venosa profunda
TLR2	<i>Toll-like receptor 2</i>
TLR4	<i>Toll-like receptor 4</i>
TVR	Trombosis venosa residual
VIH	Virus Inmunodeficiencia Humana
VHB	Virus Hepatitis B
VHC	Virus Hepatitis C

ÍNDICE GENERAL

I. RESUMEN / ABSTRACT	15
II. INTRODUCCIÓN.....	19
1. Enfermedad Tromboembólica Venosa.....	19
1.1. Concepto.....	19
1.2. Epidemiología global de la ETEV	19
1.3. Etiopatogenia de la ETEV	20
1.4. Factores de riesgo para ETEV. Trombofilia	22
1.5. Pronóstico de la ETEV	24
2. Síndrome antifosfolípido.....	32
2.1 Concepto.....	32
2.2 Criterios clasificatorios	32
2.3 Formas clínicas.....	34
2.4 Situación en el momento actual. Magnitud del problema.....	35
2.5 Etiopatogenia.....	38
2.6 Manifestaciones clínicas	41
2.7 Criterios de laboratorio.....	45
2.8 Tratamiento del SAF trombótico venoso	52
2.9 Pronóstico.....	54
III. JUSTIFICACIÓN	61
IV. HIPÓTESIS	62
V. OBJETIVOS	63
VI. MATERIAL Y MÉTODOS.....	64
1. Diseño	64
2. Ámbito del estudio.....	64
3. Población del estudio.....	65
4. Criterios de inclusión de la cohorte	65
5. Criterios de exclusión de la cohorte	66
6. Muestra.....	66
7. Muestreo.....	67
8. Cronología del estudio. Visitas y seguimiento.....	67
9. Variables recogidas: definición y unidades de medida	70
9.1 Variables demográficas	70
9.2 Variables antropométricas	70
9.3 Variables clínicas	70

9.4	Variables analíticas básicas	71
9.5	Variables analíticas ampliadas incluidas en el estudio tras firmar el paciente el consentimiento informado	71
9.6	Características clínicas del evento tromboembólico	72
9.7	Tratamiento recibido en la fase aguda.....	74
9.8	Métodos de laboratorio.....	74
9.9	Definiciones clínicas	75
9.10	Seguimiento y variables pronósticas	77
10.	Análisis Estadístico.....	80
11.	Aspectos éticos	82
VII.	RESULTADOS.....	83
1.	Características basales de la población	83
2.	Prevalencia de los anticuerpos aFL en la cohorte y en el grupo control	86
3.	EDEV no provocada.....	90
4.	Presentación clínica	93
5.	Tratamiento recibido	95
6.	Diagnóstico oncológico	97
7.	Exitus	97
8.	Exitus por TEP	101
9.	Recurrencias trombóticas	103
10.	Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica	107
11.	Síndrome postrombótico.....	109
12.	Sangrado mayor	111
VIII.	DISCUSIÓN	113
IX.	CONCLUSIONES.....	125
X.	BIBLIOGRAFÍA	126
XI.	ANEXOS	139

ÍNDICE TABLAS

Tabla 1. Factores predisponentes de ETEV.	23
Tabla 2. Categorización de los factores de riesgo de ETEV en función del riesgo de recurrencia a largo plazo.	25
Tabla 3. Factores de riesgo de sangrado durante la terapia anticoagulantes.	30
Tabla 4 Criterios revisados de clasificación del SAF.	33
Tabla 5. Prevalencia de anticuerpos aFL en sujetos sanos.	36
Tabla 6. Prevalencia de aFL en población de edad avanzada.	37
Tabla 7. Prevalencia de anticuerpos aFL en la trombosis venosa.	38
Tabla 8. Formas de presentación del SAF.	41
Tabla 9. Características clínicas acumuladas de 1000 pacientes con SAF. Euro-Phospholipid Project.	44
Tabla 10. Estudios observacionales de recurrencia y sangrado en el SAF trombótico venoso.	57
Tabla 11. Estudios de intervención de recurrencia y sangrado en el SAF trombótico venoso.	58
Tabla 12. Cálculo del tamaño muestral según el procedimiento de potencia Prueba Chi-cuadrado de Pearson para la diferencia de proporciones	66
Tabla 13. Protocolo de seguimiento en la consulta de Enfermedad Tromboembólica (Hospital Universitario 12 de Octubre)	69
Tabla 14. Índice de severidad del embolismo pulmonar.	73
Tabla 15. PESI y mortalidad relacionada a los 90 días (N=357)	73
Tabla 16. Características basales y demográficas de la cohorte y del grupo control ...	85
Tabla 17. Comorbilidades de la cohorte.	85
Tabla 18. Distribución de los anticuerpos aFL en el grupo control y en la cohorte.	88
Tabla 20. Positividad de los anticuerpos aFL en la segunda determinación	89
Tabla 21. Comorbilidad y distribución de los anticuerpos aFL de los ETEV no provocados.	91
Tabla 22. Factores de riesgo asociados a la ETEV no provocada. (Análisis multivariante)	92
Tabla 23. Resultados de los estudios de trombofilia	93
Tabla 24. Parámetros de gravedad al diagnóstico	94
Tabla 25. Distribución de los anticuerpos aFL en los pacientes oncológicos.	97
Tabla 26. Factores predictivos asociados de exitus: OR no ajustadas	100
Tabla 27. Factores predictivos asociados con el exitus por ETEV: OR no ajustadas	102
Tabla 28. Factores predictivos asociados con la recurrencia: OR no ajustadas	105
Tabla 29. Anticuerpos aFL en la ETEV no provocada	106
Tabla 30. Factores de riesgo asociados con el desarrollo de HPTEC	108

Tabla 31. Factores predictivos asociados al desarrollo de síndrome postrombótico: OR no ajustadas	110
Tabla 32. Factores predictivos asociados con el desarrollo de sangrado mayor: OR no ajustadas	112

ÍNDICE FIGURAS

Figura 1. Triada de Virchow.	15
Figura 2. Triada de Virchow.	21
Figura 3. Fisiopatología de la trombosis.	21
Figura 5 Áreas sanitarias de la Comunidad Autónoma de Madrid.	64
Figura 6. Centros de salud y ambulatorios del Área 11.	65
Figura 7. Cronograma del estudio	68
Figura 8. Distribución del grupo control y de la cohorte según edad.....	83
Figura 9. Diagrama de flujo de inclusión de la cohorte.	84
Figura 10. Diagrama de Venn con la distribución de los anticuerpos aFL en la cohorte	86
Figura 11. Distribución de los anticuerpos aFL en la cohorte y en el grupo control ...	87
Figura 12. Mediana (RIC) de los títulos de aFL del grupo control y en la cohorte	87
Figura 13. Resultados de los estudios de trombofilia.....	92
Figura 14. Formas de presentación de la ETEV	93
Figura 15. Distribución de los anticuerpos aFL según la gravedad en la presentación del TEP.....	94
Figura 17. Terapia anticoagulante en pacientes positivos para aFL extra-criterio.....	96
Figura 18. Causas de exitus pre-pandemia	98
Figura 19. Causas de exitus global	98
Figura 20. Distribución del 2 ^a evento tromboembólico.....	104
Figura 21. Distribución de las complicaciones hemorrágicas	111

I. RESUMEN / ABSTRACT

Introducción: La enfermedad tromboembólica venosa (“ETEV”) es la tercera causa de enfermedad cardiovascular y de mortalidad en el mundo occidental. Su prevalencia está en continua alza debido, entre otros, al aumento de la esperanza de vida de la población. El Síndrome antifosfolípido primario (“SAFp”) es una patología autoinmune sistémica crónica caracterizada por la aparición de eventos trombóticos y/o complicaciones obstétricas, en pacientes portadores de anticuerpos antifosfolípido (“anticuerpos aFL”), que no poseen otra patología autoinmune. La prevalencia de este síndrome en la población general que sufre una ETEV se cifra en torno al 9%. Diversos estudios demuestran que la presencia de anticuerpos aFL en pacientes que sufren un primer evento tromboembólico aumenta el riesgo de recurrencia. Sin embargo, hay pocos estudios que analicen: (i) la prevalencia de los anticuerpos aFL en la fase aguda de la ETEV (ii); el impacto en la ETEV de la presencia de anticuerpos aFL en la morbimortalidad de los pacientes que la sufren (iii); el valor pronóstico de los anticuerpos aFL extra-criterio, como los anticuerpos anti-fosfatidilserina/protrombina (“aFS/PT”) y los anticuerpos anti-beta2glicoproteína 1 (“a β 2GP1”) isotipo IgA en la ETEV. El presente estudio prospectivo se ha diseñado para evaluar la prevalencia en la fase aguda de la ETEV y el valor pronóstico de los anticuerpos aFL clásicos: Anticoagulante Lúpico, Anticuerpos anti-cardiolipina (“aCL”) y los anticuerpos a β 2GP1 isotipos IgM e IgG, así como de los anticuerpos aFL extra-criterio, en concreto de los aFS/PT isotipos IgM e IgG, y los anticuerpos a β 2GP1 isotipo IgA.

Objetivo principal: Demostrar que los pacientes que sufren ETEV tienen una mayor prevalencia de anticuerpos aFL extra-criterio y el impacto que la presencia de los anticuerpos, clásicos y extra-criterio en la fase aguda de la ETEV, provoca sobre su morbi-mortalidad.

Material y métodos: se trata de un estudio observacional prospectivo, en el que se reclutaron de modo consecutivo pacientes mayores de 18 años que requirieron ingreso hospitalario en el Hospital Universitario 12 de Octubre por un episodio agudo de ETEV entre enero de 2018 y junio de 2019 con un seguimiento de 2 años. Se analizaron variables demográficas, clínicas,

factores de riesgo cardiovascular y el perfil de anticuerpos aFL, mediante regresión logística univariante y multivariante.

Resultados: Desde enero de 2018 hasta junio de 2019 se incluyeron en el estudio un total de 362 individuos, 181 pacientes con ETEV aguda y 181 sujetos pertenecientes al grupo control. La mediana de edad en el momento del episodio agudo fue de 76 años. Un total de 51 pacientes con ETEV (28,2%) fueron positivos para algún anticuerpo aFL. La prevalencia de los anticuerpos aFL clásicos fue del 8,8% y de los anticuerpos aFL extra-criterio fue del 23,8% en la cohorte de pacientes con ETEV. Los únicos anticuerpos aFL que demostraron una asociación significativa con la ETEV global y con la ETEV no provocada fueron los anticuerpos a β 2GP1 isotipo IgA. Además, la presencia de estos anticuerpos se asoció de forma significativa con las formas de presentación más grave. Durante el seguimiento fallecieron 34 pacientes (19%), siendo la presencia de enfermedad cerebrovascular la única variable asociada con la mortalidad de forma independiente. Las recurrencias ocurrieron en 16 pacientes (9,2%) asociándose con la positividad para los anticuerpos aFL clásicos y con la triple positividad. La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica ocurrió en 10 pacientes (6,1%) asociándose a la edad, la presencia de insuficiencia respiratoria y a la positividad de los anticuerpos a β 2GP1 isotipo IgA.

Conclusiones: De acuerdo con los resultados de nuestro estudio, los pacientes que sufren una enfermedad tromboembólica venosa tienen una mayor prevalencia de anticuerpos aFL clásicos y extra-criterio y en concreto, dentro de estos últimos, de anticuerpos a β 2GP1 isotipo IgA. Por otro lado, la positividad de los anticuerpos a β 2GP1 isotipo IgA se asocia de forma significativa con el desarrollo de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y la positividad de los anticuerpos aFL clásicos y en especial, la triple positividad (AL, a β 2GP1 y aCL) con el riesgo de recurrencia.

Introduction: Venous Thromboembolism (“VTE”) is the third leading cause of cardiovascular disease and mortality in the western world after arterial diseases and cancer. Moreover, its prevalence is continuously rising due to, among other factors, the increase in population life expectancy. Primary Antiphospholipid syndrome (“PAPS”) is a chronic systemic autoimmune pathology characterized by the occurrence of thrombotic events and/or obstetric complications in positive antiphospholipid antibodies (“APL”) patients, without any other autoimmune disease. The prevalence of APL antibodies in population suffering from VTE is estimated at around 9%. Several studies show that the presence of APL antibodies in patients who suffer a first thromboembolic event increases the risk of recurrence. Nevertheless, there are few studies that analyze: (i) the prevalence of APL antibodies in the acute phase of VTE; (ii) the impact of the presence of APL antibodies on the morbidity and mortality of patients with VTE and (iii) the prognostic value of extra-consensus APL antibodies, such as anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies (“aFS/PT”) and anti-beta2glycoprotein 1 antibodies (“a β 2GP1”) IgA isotype. The present prospective study was designed to evaluate the prognostic value of classical aFL antibodies: Lupus Anticoagulant, anti-cardiolipin antibodies (“aCL”) and the a β 2GP1 isotype IgM and IgG antibodies, as well as extra-criteria aFL antibodies, specifically the aFS/PT isotype IgM and IgG, and the a β 2GP1 isotype IgA antibodies.

Principal objective: To demonstrate that patients with VTE have a higher prevalence of extra-criteria aFL antibodies and to study the impact that the presence of classical and extra-criteria antibodies has on morbidity and mortality in VTE.

Materials and methods: prospective observational study of consecutive patients older than 18 years old, who required hospital admission to the Hospital Universitario 12 de Octubre for an acute episode of VTE between January 2018 and June 2019, with a following period of 2 years. We analyzed demographic, clinical variables, cardiovascular risk factors, the aPL profile adjusted by univariate and multivariate logistic regression.

Results: From January 2018 to June 2019, a total of 362 individuals were included in the study, 181 patients with acute VTE and 181 subjects belonging to the control group. The median age at the time of the acute VTE episode was 76 years. A total of 51 patients with VTE (28.2%) were positive for any aFL antibody. The prevalence of classical aFL antibodies was 8.8% and of extra-criteria aFL antibodies was 23.8% in the VTE cohort. The only aFL antibodies that showed a significant association with overall and unprovoked VTE were a β 2GP1 isotype IgA antibodies. Moreover, the presence of these antibodies was significantly associated with the most severe forms of presentation. Thirty-four patients (19%) died during follow-up, with the presence of cerebrovascular disease being the only variable independently associated with mortality. Recurrences occurred in 16 patients (9.2%) and were associated with positivity for classical aFL antibodies and triple positivity. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension occurred in 10 patients (6.1%) and was associated with age, the presence of respiratory failure and a β 2GP1 isotype IgA antibody positivity.

Conclusions: According to the results of our study, patients with venous thromboembolic disease have a higher prevalence of classical and extra-criteria aFL antibodies and specifically, within the latter, of a β 2GP1 isotype IgA antibodies. On the other hand, a β 2GP1 isotype IgA antibody positivity is significantly associated with the development of chronic thromboembolic pulmonary hypertension and classical aFL antibody and specifically triple positivity (AL, a β 2GP1 and aCL) with the risk of recurrence.

II. INTRODUCCIÓN

1. Enfermedad Tromboembólica Venosa

1.1. Concepto

Desde los estudios en autopsias realizados por Virchow a mediados del siglo XIX (3), describimos con el término de enfermedad tromboembólica venosa (“ETEV”) una entidad caracterizada por el desarrollo de trombosis en el territorio venoso de las extremidades, generalmente inferiores -trombosis venosa profunda (“TVP”)-, la migración de dicho trombo al territorio arterial pulmonar -tromboembolismo pulmonar (“TEP”)- así como las complicaciones tardías de ambas; esto es, el síndrome posttrombótico (“SPT”) y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (“HPTEC”).

1.2. Epidemiología global de la ETEV

La ETEV ocupa el tercer puesto en la jerarquización de las enfermedades cardiovasculares tras la cardiopatía isquémica y la enfermedad vascular cerebral aguda. Supone, además, la tercera causa de muerte en el mundo occidental después de la trombosis y embolia arterial y el cáncer (4). Su incidencia anual es de 1 a 2 casos por cada 1.000 habitantes (5). Esta afecta anualmente a nivel mundial a casi 10 millones de personas (5), a un millón de estadounidenses y a más de 700.000 europeos (6).

Se trata de una patología relacionada con la edad con mayor incidencia en los grupos etarios de mayores (7-10) .

Durante la pandemia por SARS-Cov2 la tasa de complicaciones tromboembólicas en los pacientes con dicha infección fue elevada. Así, *Di Minno et al.* publicaron un metaanálisis de 20 estudios que incluyó 1988 pacientes con COVID-19, independientemente de su gravedad, con una prevalencia media ponderada de ETEV del 31,3% (IC del 95%: 24,3-39,2%), siendo del 19,8% para la TVP (IC del 95%: 10,5-34,0%) y del 18,9% para el TEP (IC del 95%: 14,4-24,3%) (11). En otro estudio que analizó 184 pacientes con infección COVID-19 grave de 3 centros de los

Países Bajos, el 31% de ellos desarrollaron ETEV a pesar de la profilaxis farmacológica (12). *Poissy et al.* publicaron una incidencia acumulada de TEP del 20,4% (IC del 95%, 13,1%-28,7%) en una cohorte de pacientes con infección COVID-19 en condiciones críticas (13). En el 90,1% de los casos, el TEP se produjo en pacientes que ya recibían un tratamiento antitrombótico profiláctico. La incidencia del TEP en esta cohorte fue significativamente mayor que la observada antes de la pandemia. Según un metaanálisis de estudios prospectivos publicado por *López-Reyes et al.* la incidencia acumulada de ETEV en pacientes hospitalizados por COVID-19 entre enero y julio de 2020 fue del 17%. La incidencia en los 3 meses posteriores al alta fue del 3,9% para los pacientes que habían requerido ingreso hospitalario y del 0.2% para los que no lo precisaron (14).

1.3. Etiopatogenia de la ETEV

La hemostasia es el proceso fisiológico cuya misión es mantener la integridad del sistema circulatorio. Esta se inicia mediante la activación de la vía extrínseca tras la exposición del factor tisular (“FT”), la formación del complejo factor VIIa/FT y la conversión del factor X en factor Xa. Posteriormente, la generación de trombina se ve incrementada por la actividad de la intrínseca (dependiente de los factores XI, IX y VIII). Aunque tanto la actividad extrínseca (factor VIIa/FT) como la intrínseca (factores IXa/VIIIa) producen factor Xa, las contribuciones relativas a las mismas están condicionadas, en parte, por la concentración local de FT y el tipo de superficie celular que soporta el ensamblaje del complejo enzima/cofactor. Estos procesos culminan con la formación del complejo protrombinasa (factores Xa, Va y protrombina) y la producción de la enzima trombina. De ello depende la conversión proteolítica del fibrinógeno soluble circulante en una malla de fibrina insoluble, la polimerización de extremo a extremo de los monómeros de fibrina en protofibrillas y la agregación lateral de las protofibrillas en fibras. Las características biofísicas de la fibrina la hacen extraordinariamente adecuada para proporcionar soporte estructural al coágulo (1).

En 1856, Virchow describió los tres elementos que determinan la formación de un trombo. Esta tríada está compuesta por el éstasis venoso, la lesión endotelial y los estados de hipercoagulabilidad (figura 1 y 2) (15).

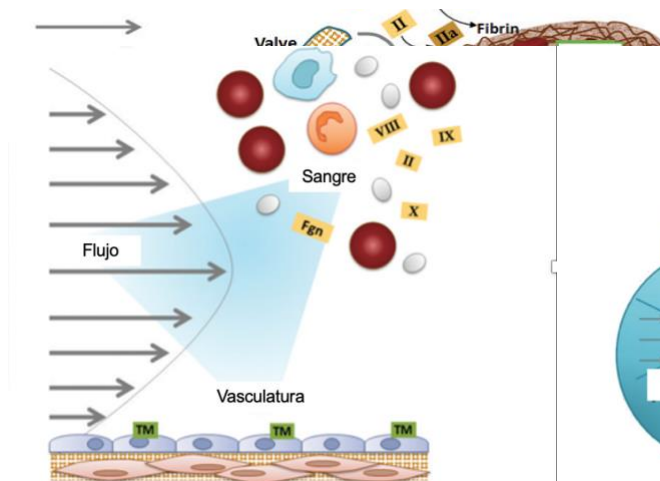


Figura 1. Tríada de Virchow. Adaptado de Wolberg et al. (1)

Figura 2. Tríada de Virchow. Adaptado de Wolberg et al. (1)

La trombosis venosa es consecuencia de la formación de un coágulo rico en fibrina “coágulo rojo” resultante de la exposición de la actividad procoagulante del endotelio, la hipercoagulabilidad del plasma y la reducción del flujo sanguíneo (figura 3).

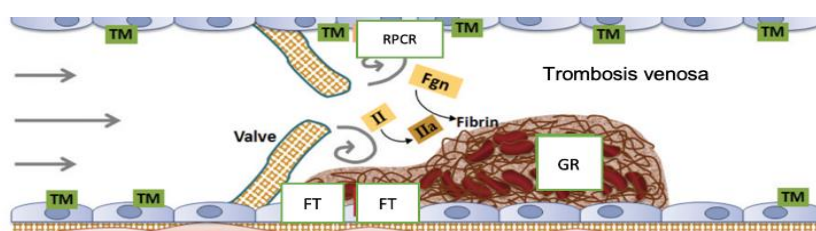


Figura 3. Fisiopatología de la trombosis. Adaptado de Wolberg et al. 2012 (1)
 Acrónimos y abreviaturas: TM, trombomodulina; RPCR, receptor de la proteína C reactiva; II, protrombina; IIa, trombina; FT, factor tisular; Fgn, fibrinógeno, GR, glóbulos rojos.

El creciente conocimiento de la complejidad de este proceso, junto con las técnicas cada vez más sofisticadas para su estudio, arrojarán nueva luz sobre esta patología y abrirán paso a la identificación de nuevos objetivos terapéuticos.

1.4. Factores de riesgo para ETEV. Trombofilia

La trombofilia se define como una alteración de la hemostasia, ya sea hereditaria, adquirida o mixta, que predispone a padecer fenómenos trombóticos arteriales y/o venosos (16). El desarrollo de la ETEV es consecuencia de la interacción de factores de riesgo intrínsecos (hereditarios o adquiridos) del paciente, con otros precipitantes relacionados con el entorno (17). De todos ellos, los factores predisponentes que suponen un mayor riesgo de ETEV son el SAF, el déficit de antitrombina III y las formas homocigotas de la mutación del factor V Leiden o del gen de la protrombina (18-20).

Podemos, por ende, considerar a la ETEV una enfermedad multicausal provocada por la interacción de múltiples factores que se pueden agrupar en:

- Factores de riesgo predisponentes o intrínsecos al paciente (19, 21). Suelen ser de carácter permanente y se dividen en:
 - trombofilia genética; y
 - trombofilia adquirida.
- Factores de riesgo precipitantes o extrínsecos, sean de carácter temporal o permanente.

En función del riesgo de ETEV asociado a los distintos factores predisponentes, las guías para el diagnóstico y manejo de la ETEV de la Sociedad Europea de Cardiología proponen la siguiente clasificación (tabla 1) (17).

Tabla 1. Factores predisponentes de ETEV.¹

Factor de riesgo fuerte (OR>10)
Fractura de miembros inferiores.
Hospitalización por insuficiencia cardíaca o fibrilación auricular o flutter en (<3 meses).
Recambio de cadera o rodilla.
Traumatismo mayor.
Infarto agudo de miocardio (<3 meses).
ETEV previa.
Daño medular.
Factor de riesgo moderado (OR: 2-9)
Cirugía artroscópica de rodilla.
Enfermedades autoinmunes.
Transfusión de hemoderivados.
Catéter central.
Insuficiencia cardíaca o insuficiencia respiratoria.
Factores estimulantes de la hematopoyesis.
Terapia de sustitución hormonal.
Fertilización <i>in vitro</i> .
Anticonceptivos orales.
Puerperio.
Infecciones en especial neumonía, infección urinaria e infección VIH.
Enfermedad inflamatoria intestinal.
Cáncer.
Ictus con paresia.
Trombosis venosa superficial.
Trombofilia.
Factores de riesgo leve (OR<2)
Reposo en cama > 3días.
Diabetes mellitus.
HTA.
Viajes prolongados con inmovilidad.
Edad avanzada.
Cirugía laparoscópica.
Obesidad.
Embarazo.
Varices.

¹ Adaptado de *Konstantinides et al.* (17). Abreviaturas y acrónimos: ETEV, enfermedad tromboembólica venosa; VIH, virus inmunodeficiencia humana; HTA, hipertensión arterial.

1.5. Pronóstico de la ETEV

1.5.1. Recurrencia

Diferentes estudios prospectivos han investigado el riesgo de recurrencia de la ETEV con resultados diversos (22). Como criterio general, se asume que su contingencia tras completar el tratamiento anticoagulante está en torno al 5% al año, 10% a los 2 años y de hasta el 30% a los 10 años (9, 23-26). Además, la tasa de recurrencia es mayor en la ETEV no provocada tras suspender la terapia anticoagulante; siendo del 10% al año y de un 36% a los 10 años (9, 26-28). Sin embargo, *Kahn et al.* demostraron en una revisión sistemática y metaanálisis de 26 estudios con 15.603 pacientes, que su riesgo a largo plazo, durante la terapia anticoagulante prolongada, es de 1,4% pacientes-año, con una tasa acumulada a 5 años del 7% (29).

Por otro lado, *Iorio et al.* constataron que la tasa de recurrencia era baja en los ETEV provocados: específicamente, del 3,3% por paciente-año; del 0,7% por paciente-año en el grupo de pacientes con factores quirúrgicos; y de 4,2% por paciente-año en el grupo con factores transitorios no quirúrgicos (28).

Los factores predictores de recurrencia de carácter independiente identificados son los siguientes: la edad (24, 30-32), la obesidad (33), el cáncer activo (34), las enfermedades neurológicas que suponen paresia de miembros inferiores (34), la ETEV no provocada (25, 34-36), la presencia de anticoagulante lúpico o anticuerpos aFL (17, 37-45), la deficiencia de proteína C y S (9), la hiperhomocisteinemia (9), la elevación persistente de los D Dímeros en los pacientes con ETEV no provocada y la presencia de trombosis residual (9). Las guías para el diagnóstico y manejo de la ETEV de la Sociedad Europea de Cardiología (17) proponen, de esta suerte, la siguiente clasificación según el particular riesgo de recurrencia (tabla 2).

Tabla 2. Categorización de los factores de riesgo de ETEV en función del riesgo de recurrencia a largo plazo.²

Riesgo de recurrencia estimada	Factor de riesgo	Ejemplos
Bajo (<3% al año)	Factor de riesgo transitorio asociado a un aumento del riesgo >10 veces	Cirugía con anestesia general >30 minutos Traumatismo con fracturas Reposo en cama hospitalaria ≥3 días por enfermedad aguda
Intermedio (3-8% al año)	Factor de riesgo transitorio asociado a un aumento del riesgo ≤10 veces	Cirugía menor (anestesia gral <30min) Ingreso hospitalario Terapia estrogénica Embarazo/puerperio Viaje prolongado en avión
	Factor de riesgo persistente no maligno	Enfermedad inflamatoria intestinal Enfermedad autoinmune sistémica
	Factor de riesgo no identificable	
Alto (>8% al año)		Cáncer activo SAF ETEVE previo

² Adaptado de *Konstantinides et al.* (17). Acrónimos y abreviaturas: SAF, síndrome antifosfolípido; ETEV, enfermedad tromboembólica venosa; min, minutos.

1.5.2. Síndrome postrombótico (“SPT”)

Los signos y síntomas propios del SPT son el edema crónico, las alteraciones cutáneas con la aparición de dermatitis ocre, atrofia cutánea y la presencia de úlceras flebostáticas; estas últimas suelen ser muy refractarias al tratamiento (46,47). Su diagnóstico es fundamentalmente clínico, debiendo por tanto aplazarse hasta que haya pasado la fase aguda; es decir, entre 3 y 6 meses (48), pudiendo llegar a aparecer hasta 2 años después del evento agudo (49).

La incidencia notificada de síndrome postrombótico es variable debido, en parte, a la falta de homogeneidad de las poblaciones y de uniformidad de los criterios diagnósticos. En los estudios con criterios diagnósticos validados, su frecuencia oscila entre el 20- 50% de los casos en el primer año a pesar de una anticoagulación adecuada (50, 51); siendo grave en el 5-10% de los pacientes (46, 48, 52-54).

Entre los factores potencialmente relacionados con el desarrollo del síndrome postrombótico (SPT) se encuentran la edad avanzada, la obesidad, los antecedentes de TVP ipsilateral previa, la localización ileo-femoral de la trombosis aguda, la recuperación lenta de los síntomas agudos, la calidad insuficiente del tratamiento anticoagulante oral y la falta de recanalización de la vena en los primeros 6 meses tras una TVP (48).

1.5.3. Hipertensión Pulmonar Tromboembólica Crónica (HPTEC)

La HPTEC es consecuencia de la obstrucción de las arterias pulmonares por una enfermedad tromboembólica no resuelta (55, 56), que induce a la elevación de la presión arterial pulmonar (“PAP”). La prevalencia de la HPTEC en la población general es difícil de medir, pues la enfermedad es rara y puede estar infradiagnosticada. Esta supone el 19% de los pacientes remitidos actualmente a los centros de hipertensión pulmonar generales (57). La frecuencia estimada de la HPTEC a partir de los registros nacionales oscila entre el 3,2 casos por millón en el Registro Español y el 38 casos por millón en la Auditoría Nacional de la Hipertensión Pulmonar del Reino Unido (58, 59).

La incidencia acumulada de la HPTEC tras un TEP agudo no se conoce con exactitud. Esta oscila, según los casos, entre el 0,1% y el 11,8% en los dos primeros años tras un TEP sintomático. Este amplio rango podría explicarse por el sesgo de derivación, la escasez de síntomas tempranos y la dificultad para diferenciar los síntomas del TEP agudo de la HPTEC preexistente (60-62). Así, una revisión sistemática y metaanálisis de 16 estudios que incluían 4.047 pacientes consecutivos con TEP seguidos durante más de 2 años, mostraron una incidencia de HPTEC del 0,56% (IC 95%; 0,1-1,0) (60).

Para el diagnóstico de HPTEC se precisa la demostración de hipertensión pulmonar precapilar (PAP >25 mmHg) con al menos un defecto de perfusión segmentario en la gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión y la presencia de resultados típicos de la angiografía pulmonar convencional o en la tomografía computarizada (TC), tras al menos 3 meses de terapia anticoagulante (57).

La primera descripción de la asociación de la HPTEC y el SAF fue hecha por *Asherson et al.* en 1983 (63). Desde entonces diferentes trabajos han analizado la presencia de los anticuerpos aFL en pacientes con HPTEC con una prevalencia que oscila entre un 10 y un 20% y una incidencia de HPTEC de un 3,5% en pacientes con SAF (64).

1.5.4. Sangrado

En aquellos pacientes que sufren una ETEV provocada la duración de la terapia anticoagulante viene definida por el bajo riesgo de recurrencia una vez que el factor provocador ha desaparecido. No ocurre lo mismo en la ETEV no provocada, en la que se debe sopesar el riesgo de recurrencia tras la retirada de la terapia anticoagulante y la contingencia de sangrado de la terapia anticoagulante extendida (65).

El sangrado asociado al uso de heparinas a dosis terapéuticas y fármacos anti-vitamina K (“AVK”) se revisó en un metaanálisis que incluyó 56 ensayos clínicos aleatorizados. En el mismo, se halló una incidencia de sangrado grave y hemorragia fatal durante los 3 primeros meses de terapia del 1,6% y del 0,2% respectivamente (66).

Los AOAD (dabigatrán, rivaroxaban, apixaban y edoxabán) se desarrollaron y comercializaron aumentando las opciones terapéuticas en la ETEV, con el objetivo de reducir el riesgo hemorrágico clásico asociado a los AVK y a las HBPM. Su indicación se asoció a una reducción del riesgo de sangrado mayor (RR, 0.63; 95% CI, 0.47-0.84); a una disminución del riesgo absoluto de 6 sangrados menos cada 1000 pacientes tratados; y a una decrecimiento incluso mayor, de 8 pacientes menos de cada 1000, en situaciones de alto riesgo (67). Además, los AOAD se relacionaron con una reducción del 50% de la hemorragia intracraneal (HIC) y de las hemorragias mortales en comparación con los fármacos AVK (68, 69); aunque la reducción absoluta se limitó a 2 hemorragias intracraneales y 1 hemorragia mortal por cada 1.000 pacientes al año.

Los factores de riesgo asociados al sangrado son los siguientes. A saber: la edad avanzada (especialmente >75 años), la hemorragia previa (si no está relacionada con una causa reversible o tratable); la anemia; el cáncer activo; el ictus previo, ya sea hemorrágico o isquémico; la enfermedad renal o hepática crónica; el tratamiento antiplaquetario concomitante o el uso de antiinflamatorios no esteroideos (que deben evitarse, si es posible)

(70); la existencia de otra enfermedad aguda o crónica grave; y el mal control de la anticoagulación. No se ha relacionado la presencia de SAF, en cambio, con el aumento del riesgo hemorrágico (17).

Las guías de la *American Thoracic Society* (71) definen varias categorías de riesgo hemorrágico (tabla 3), clasificando a los pacientes como:

- Bajo riesgo: pacientes sin ningún factor de riesgo de sangrado, con un riesgo de sangrado anual del 0,8%.
- Riesgo moderado: aquellos con un único factor de riesgo, con un riesgo anual del 1,6%.
- Alto riesgo: aquellos con 2 o más factores, con un riesgo anual de sangrado relevante superior al 6,5%.

Tabla 3. Factores de riesgo de sangrado durante la terapia anticoagulantes.³

Factores de riesgo de sangrado durante la terapia anticoagulantes
Edad > 65 años
Edad > 75 años
Sangrado previo
Cáncer
Cáncer metastásico
Fracaso renal
Insuficiencia hepática
Trombopenia
Abuso de alcohol
Diabetes Mellitus
Anemia
Tratamiento antiagregante
Control de INR lábil
Comorbilidad o disminución de la capacidad funcional
Cirugía reciente
Caídas frecuentes
Ictus previo
Uso de antiinflamatorios

1.5.5. Mortalidad

Las estimaciones precisas sobre la mortalidad de la ETEV son limitadas, pues los datos proceden en su mayoría de estudios antiguos y registros de altas hospitalarias, recogidos de poblaciones heterogéneas de pacientes (35).

Cada año se producen aproximadamente 10 millones de casos de ETEV en el mundo, que se relacionan con más de medio millón de muertes en Europa y entre 100.000-300.000 en Estados Unidos (72). La tasa acumulada de mortalidad al año, a los 5 y 10 años de la ETEV, es del 22-24%, 40-46% y del 55%, respectivamente (73, 74).

La ETEV es considerada la principal causa de muerte prevenible en los pacientes hospitalizados y la segunda causa de muerte en los pacientes con cáncer en Estados Unidos

³ Adaptado de *Kearon et al.* (71).

(75). La causa más importante de muerte en los pacientes con ETEV es el cáncer seguido de la embolia pulmonar, las enfermedades respiratorias y las infecciones (76).

Su pronóstico depende de varios factores: la localización y extensión del trombo; la precocidad y la efectividad del tratamiento; la comorbilidad del paciente; y, finalmente, de la existencia de una enfermedad asociada al episodio y la naturaleza de esta. En general, si no se trata, el TEP en la fase aguda se asocia a una mortalidad global de hasta el 30%, en comparación con el 2% al 11% en los pacientes tratados con anticoagulación (77, 78).

Otros predictores de mortalidad son la edad, el tabaco, la hospitalización, la institucionalización y la embolia incidental. La ETEV provocada se asocia a mayor mortalidad frente a la no provocada, pues la primera se relaciona con la edad avanzada y con una mayor comorbilidad.

La optimización del manejo terapéutico y posiblemente el mejor cumplimiento de las guías clínicas, han ejercido, eso sí, un efecto positivo y de carácter significativo en el pronóstico de la ETEV en los últimos años (79).

Según los datos publicados del registro RIETE (“**Registro Informatizado Enfermedad Tromboembólica**”) de una cohorte de 32,062 pacientes con un primer episodio de ETEV, fallecieron 3.169 (9,8%) en el transcurso del tratamiento anticoagulante. Del total de exitus, 176 pacientes (5,5%) fueron por TEP; 121 pacientes (3,8%) por hemorragias; 1.226 pacientes (38,6%) por cáncer diseminado; 282 pacientes (8,8%) por insuficiencia respiratoria; 76 pacientes (2,3%) por muerte súbita inesperada; y 248 pacientes (7,8%) por infección (80).

2. Síndrome antifosfolípido

2.1 Concepto

El síndrome antifosfolípido (“SAF”), también conocido como Síndrome de Hughes, es una enfermedad autoinmune multisistémica adquirida, y caracterizada por la existencia de manifestaciones clínicas tromboticas (venosas, arteriales o de pequeño vaso) y/o morbilidad gestacional, en aquellos pacientes que son portadores de anticuerpos antifosfolípido (“aFL”)(81).

2.2 Criterios clasificatorios

Los criterios de clasificación del SAF tienen como finalidad seleccionar una población muy homogénea de pacientes, con el objeto de evitar los falsos positivos en los estudios de investigación (82, 83). No obstante, y al primarse la especificidad sobre la sensibilidad, puede producirse un mayor número de falsos negativos (83), por lo que su utilidad en el diagnóstico clínico es ciertamente limitada. Si bien, y ante la ausencia de criterios diagnósticos se han utilizado clásicamente como herramienta útil de diagnóstico.

En la reunión internacional celebrada en *Sapporo* en 1998 se estableció que para clasificar a un paciente como enfermo con SAF se requería, al menos, un criterio clínico y otro de laboratorio. Los criterios clínicos consensuados fueron las trombosis vasculares y la morbilidad gestacional. Los criterios de laboratorio se basaban en la presencia de, al menos, un anticuerpo aFL, bien el anticoagulante lúpico “AL” o anticuerpos anti cardiolipina “aCL” de los isotipos IgG o IgM, que debían ser detectados en dos ocasiones distanciadas al menos seis semanas (84).

Ante la posterior publicación de numerosos artículos donde se describía la importancia de los anticuerpos anti-beta2glicoproteína1 “aβ2GPI” y la asociación de los anticuerpos aFL con otras manifestaciones clínicas y viceversa, se revisaron, durante el XI Congreso Internacional sobre anticuerpos aFL celebrado de 2004 en *Sydney*, los criterios de *Sapporo* (83). Estos criterios clínicos

y de laboratorio son los que actualmente están en vigor (tabla 4) (84). Requieren tanto la evidencia clínica de trombosis y/o morbilidad obstétrica, como la evidencia de al menos uno de los 3 criterios de laboratorio, bien, el AL, los anticuerpos aCL, (IgM y/o IgG) o los anticuerpos a β 2GP1 (IgM y/o IgG), en 2 determinaciones separadas al menos 12 semanas y con intervalo máximo de 5 años entre la positividad de los criterios clínicos y la demostración de los anticuerpos aFL.

Tabla 4 Criterios revisados de clasificación del SAF.⁴

Criterios clínicos
<p>Trombosis vascular: uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o de pequeño vaso en cualquier órgano o tejido del organismo, confirmado por pruebas de imagen apropiadas y/o análisis histopatológico (debiendo estar presente la trombosis sin evidencia de inflamación de pequeño vaso).</p> <p>Morbilidad durante el embarazo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Una o más muertes de feto morfológicamente normal de al menos 10 semanas de gestación, documentada mediante ecografía o examen directo del mismo. - Uno o más partos prematuros de un neonato morfológicamente normal antes de la semana 34 de gestación debido a:(1) eclampsia o pre-eclampsia grave; o (2) características reconocibles de insuficiencia placentaria. - Tres o más abortos consecutivos antes de la semana 10 de gestación, habiendo descartado anomalías anatómicas y hormonales de la madre y anomalías tanto maternas como paternas.
Criterios de laboratorio
<p>Se deben obtener resultados positivos en suero o plasma en 2 o más ocasiones separadas al menos 12 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - AL determinado de acuerdo con las recomendaciones de la <i>ISTH</i>. - aCL tipo IgG o IgM medidos por ELISA a títulos medios o levados (>40 GPL o MPL o percentil 99). - aβ2GP1 tipo IgG y/o IgM medidos por ELISA a títulos medios o elevados (>percentil 99)

⁴ Tomado de *Miyakis* (84). Acrónimos y abreviaturas: AL, anticoagulante lúpico; aCL, anticuerpos anti cardiolipina; a β 2GP1, anticuerpos anti beta2 glicoproteína1; *ISTH*, *International Society of Thrombosis and Haemostasis*.

Se recomienda la clasificación de los pacientes con SAF en 2 grupos dependiendo de si existe más de un criterio de laboratorio en cualquier combinación (tipo 1) o sólo un criterio de forma aislada: AL (tipo 2a) aCL (tipo 2b) y a β 2GP1 (tipo 2c).

2.3 Formas clínicas

Clásicamente se vienen reconociendo 3 formas clínicas (85). A saber:

2.3.1 SAF asociado a una enfermedad autoinmune sistémica (SAF-AEAS). Es el SAF que aparece, como indica su propia denominación, en el contexto de una enfermedad autoinmune sistémica, como el LES (86). Históricamente fue la primera forma descrita del SAF.

2.3.2 SAF primario (SAFp). En el que no existe asociación con ninguna enfermedad autoinmune. Cuando el SAF se describió por primera vez, se consideró que se trataba de un estadio clínico precoz del LES (87). Sin embargo, la consideración del SAFp como una entidad independiente quedó demostrada tras la publicación de varios informes del grupo de Hughes en Londres (88) y de otro grupo en México (86). El SAFp es, de este modo, la forma más prevalente del SAF. Según algunos autores representaría hasta el 80% de los SAF. Sin embargo, y pese a ello, parece estar todavía hoy infradiagnosticado (89).

2.3.3 SAF catastrófico (SAF-C). Estamos ante una forma de SAF de rápida progresión, con aparición de trombosis en múltiples territorios. Este se encuentra vinculado a una alta mortalidad (90). Para su diagnóstico se requiere, al menos, de la afectación de tres órganos, en pocos días (91).

En los últimos años ha surgido el concepto de “SAF extra-criterio”. En él se incluyen aquellos pacientes que teniendo características clínicas del SAF, las determinaciones de los anticuerpos aFL clásicos son negativas (92, 93).

Por otro lado, existen pacientes persistentemente positivos para anticuerpos aFL que no presentan manifestaciones clínicas de la enfermedad. Estos son conocidos como portadores asintomáticos (94, 95).

2.4 Situación en el momento actual. Magnitud del problema

Los trabajos epidemiológicos sobre la prevalencia y la incidencia del SAF en la población general son escasos. Disponemos solo de estudios de cohortes en enfermedades concretas (por ejemplo, LES) o de datos recogidos en centros de referencia y consultas específicas (40, 83, 96). En ellos, se recoge una incidencia de 5 nuevos casos por cada 100.000 habitantes al año, y una prevalencia de 40-50 casos por cada 100.000 habitantes (97, 98). Recientemente, *Duarte-García et al.* han publicado un estudio poblacional según los datos médicos informatizados de la ciudad de Olsmeted, en Minnesota, con una incidencia anual ajustada por edad y sexo de 2,1 casos por 100.000 habitantes; y una prevalencia de 50 casos por 100.000 habitantes, sin apreciarse diferencias en la distribución por género (99). Estos datos son superponibles a los reseñados por *Miranda et al.* (100) sobre la base de datos informatizada de Ottawa, en pacientes anticoagulados por ETEV de menos de 50 años. El SAF cumple, por tanto, los parámetros de definición de enfermedad rara (prevalencia ≤ 5 por cada 10.000 habitantes), basándose en estudios de población (43).

En los estudios transversales de prevalencia realizados en población sana (40) (tabla 5) se observa una gran variabilidad, dependiendo de la metodología utilizada para la determinación de los anticuerpos aFL, de la raza y del origen geográfico. De aquí que se recomiende la unificación de los métodos de laboratorio y la confección de puntos de corte locales (40).

Tabla 5. Prevalencia de anticuerpos aFL en sujetos sanos.⁵

Estudio y año	Fuente	AL	aCL	IgG-aCL	IgM-aCL	IgA-aCL
<i>Vaarala et al. 1986</i>	Embarazada y no embarazadas			1%	1%	
<i>El-Roeiy y Gleicher 1988</i>	50% varones			1,8%	1%	2,2%
<i>Briley et al. 1989</i>			1,6%			
<i>Fields et al. 1989</i>			2%			
<i>Lockwood et al. 1989</i>	Embarazadas	2,7%	2,2%			
<i>Shi et al. 1990</i>	Donantes de sangre	3,6%	5,6%	1,8%	4,3%	
<i>Infante-Rivard et al. 1991</i>	Embarazadas	3,8%	1,5%			
<i>Pérez et al. 1991</i>	Embarazadas			1,25%		
<i>Pattison et al. 1993</i>	Embarazadas	1,2%	1%			
<i>Phadke et al. 1993</i>				4,2%	5%	
<i>Juby et al. 1998</i>	Jóvenes sanos		1,2%			

La prevalencia de los anticuerpos aFL aumenta con la edad. Son así, más frecuentes en ancianos con enfermedades crónicas que en población sana de edad avanzada (101) (tabla 6). Sin embargo, el significado clínico de la positividad de anticuerpos aFL en los ancianos aún no está claro. En este grupo se encontrarían la presencia concomitante de enfermedades crónicas y la baja actividad física, que elevan el riesgo de trombosis. En consecuencia, el papel de los anticuerpos aFL como condición protrombótica no está aquí probado (102, 103).

⁵ Adaptado de Petri et al. (40). Acrónimos y abreviaturas: AL, anticoagulante lúpico; aFL, anticuerpos antifosfolípido; aCL, anticardiolipina; aβ2GP1, anti-beta2glicoproteína 1.

Tabla 6. Prevalencia de aFL en población de edad avanzada.⁶

Estudio	Número de sujetos	Edad media (años)	% de positivos (subgrupo)
<i>Manoussakis et al.</i>	64	80	50 (aCL)
<i>Fields et al.</i>	300	70	12 (aCL IgG e IgM)
<i>Chakravarty et al.</i>	100	75.6	0 (aCL>5 DS)
<i>Juby et al.</i>	63	>65	0 (ancianos sanos)

En otro orden, los anticuerpos aFL no son específicos del SAF, pudiendo aparecer en diferentes situaciones clínicas como el embarazo, los procesos infecciosos o las enfermedades neoplásicas, entre otros.

El grupo “*Antiphospholipid Syndrome Alliance For Clinical Trials and International Networking*” (“**SAF-ACTION**”) (104) publicó una revisión de la literatura centrada en la prevalencia de los anticuerpos aFL en diferentes contextos clínicos. Según este estudio, los anticuerpos aFL aparecen en el 13% de los pacientes con ictus, en el 11% de los pacientes con IAM, el 9,5% de los pacientes con TVP y en un 6% de las pacientes que sufren pérdidas fetales. Sin embargo, existen limitaciones en esta revisión. Las razones son varias: el 60% de los artículos analizados se publicaron antes del año 2000; los tres criterios serológicos se examinaron sólo en el 11% de los trabajos; el 36% de los artículos utilizaron un punto de corte de anticuerpos aCL bajo; el punto de corte de los anticuerpos a β 2GP1 fue bastante heterogéneo; la confirmación de anticuerpos aFL se realizó sólo en una quinta parte de los artículos; y, finalmente, el diseño del análisis fue retrospectivo en casi la mitad de los artículos científicos (105, 106).

Por lo demás, la prevalencia de anticuerpos aFL en la ETEV en los estudios transversales es muy variable (40), pues oscila entre el 5.2% y el 30% (tabla 7). La existencia de tales anticuerpos se ha

⁶ Adaptado de *Petri et al.* (40). Acrónimos y abreviaturas: AL, anticoagulante lúpico; aFL, anticuerpos antifosfolípido; aCL, anticardiolipina; a β 2GP1, anti-beta2glicoproteína 1.

relacionado tanto con el riesgo de un primer episodio trombótico, como con la contingencia de su recurrencia (107, 108), siendo la presencia del AL la que se asocia a un mayor riesgo.

Tabla 7. Prevalencia de anticuerpos aFL en la trombosis venosa.⁷

Estudio	Número de sujetos	Cualquier anticuerpo aFL	AL	aCL
<i>Mateo et al. 1997</i>	2.132	5,2%	0,6%	4%
<i>Bick et al. 1998</i>	100		4%	24%
<i>Eschwegw et al. 1998</i>	122	15%	16%	

La incidencia de eventos tromboembólicos venosos con un único aFL positivo es del 1.36% al año, elevándose al 5,3% en pacientes con triple positividad con una incidencia acumulada del 37,1% a los diez años (95, 109).

La prevalencia de ETEV en el SAF-AEAS es del 20-50% (110). Los pacientes con LES y positividad para el AL tienen un riesgo aproximadamente seis veces mayor de sufrir una ETEV que los pacientes con LES que no poseen AL. Entre tanto, los sujetos con LES y positividad para aCL o a β 2GP1 desarrollan un riesgo aproximadamente dos veces mayor de sufrir ETEV que los pacientes con LES, negativos para dichos anticuerpos (111).

2.5 Etiopatogenia

El SAF es una vasculopatía trombótica no inflamatoria en el que los marcadores inmunológicos, esto es, los anticuerpos aFL, actúan también como elementos patogénicos. Las complicaciones trombóticas pueden acontecer en cualquier vaso, si bien las trombosis venosas profundas (TVP) y los ictus isquémicos suponen más del 90% de las complicaciones trombóticas.

⁷ Adaptado de *Petri et al. (40)* Acrónimos y abreviaturas: AL, anticoagulante lúpico; aFL, anticuerpos antifosfolípido; aCL, anticardiolipina; a β 2GP1, anti-beta2glicoproteína 1.

Los anticuerpos aFL son un grupo heterogéneo de autoanticuerpos que reconocen fosfolípidos aislados, fosfolípidos que forman complejos con proteínas o a las propias proteínas de unión a fosfolípidos de forma aislada (es decir, sin estar unidas a fosfolípidos). A diferencia de la mayoría de los procesos autoinmunes, los antígenos reconocidos por los anticuerpos aFL se encuentran fisiológicamente en la sangre humana, ya sea en forma soluble o asociados con otras moléculas situadas en la membrana de células endoteliales, plaquetas y otras células involucradas en la cascada de coagulación (112, 113).

La Beta 2 glicoproteína 1 (β 2GP1) es el principal antígeno diana (40). Es una proteína plasmática de fase aguda con una cadena sencilla de 326 aminoácidos, y un peso molecular de aproximadamente 43 kDa que fue identificada por primera vez en 1963, perteneciente al grupo de las apolipoproteínas, denominándose Apolipoproteína H (“**ApoH**”). Se trata de una glicoproteína de unión a fosfolípidos aniónicos que se sintetiza fundamentalmente en el hígado, aunque también se puede elaborar en riñón, corazón, intestino y placenta. La β 2GP1 se une ávidamente a las superficies fosfolipídicas, a la heparina y a las células apoptóticas sobre todo cuando se dimeriza al unirse a un anticuerpo $\alpha\beta$ 2GP1, interviniendo en la limpieza de estas células apoptóticas o de virus de la circulación (114). La β 2GP1 es considerada un inhibidor natural de la coagulación, ya que es capaz de inhibir la agregación plaquetaria inducida por adenosina difosfato, disminuir la generación de trombina (115) y aclarar los lipopolisacáridos de la circulación plasmática (116).

La β 2GP1 está constituida por cinco dominios que adoptan tres conformaciones: circular, con forma de S o con forma de J abierta. La forma circular y la forma de “S” (esto es, formas cerradas) no son activas fisiológicamente, ni tampoco inmunogénicas. La forma abierta, es decir, forma de “J”, presenta sitios de exposición a los fosfolípidos, lo que permite su unión a las membranas plasmáticas, provocando la activación de señales intracelulares de las células (117). La unión de anticuerpos aFL a la β 2GP1 en las superficies celulares de las células endoteliales, los monocitos,

neutrófilos, fibroblastos y las plaquetas induce en las mismas un fenotipo protrombótico y proinflamatorio.

Los anticuerpos aFL, tienen una acción procoagulante que se desarrolla mediante la activación celular de monocitos, neutrófilos, células endoteliales y plaquetas. Este estado procoagulante es necesario, pero no suficiente, para que se produzca la trombosis. Se precisa de un segundo factor precipitante conocido como "second hit". Este puede incluir factores ambientales (como la infección), factores inflamatorios (como las enfermedades del tejido conectivo) u otros factores procoagulantes no inmunológicos (como los anticonceptivos que contienen estrógenos, la cirugía y la inmovilidad) (95).

El efecto neto a través de este proceso es la inducción de trombosis y estenosis vascular, debido a la lesión endotelial y a la activación del complemento.

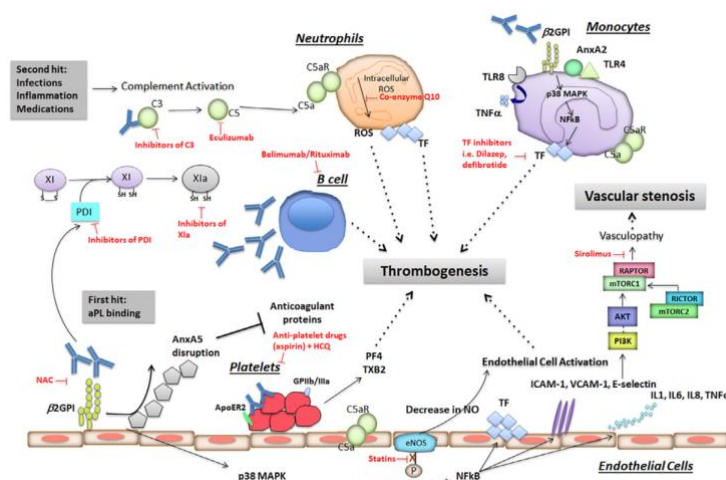


Figura 5. Fisiopatología del SAF trombótico.

Acrónimos y abreviaturas: AKT, proteína quinasa B; AnxA2, anexina A2; AnxA5, anexina A5; aPL, anticuerpos antifosfolípidos; ApoER2, receptor 2 de la apolipoproteína E; eNOS, óxido nítrico sintasa endotelial; GPIIb/IIIa, glicoproteína IIb/IIIa; HCQ, hidroxicloroquina; ICAM-1, molécula de adhesión intercelular 1; IL, interleucina; mTORC, complejo de la diana de rapamicina de los mamíferos; NAC, N-acetilcisteína; NFkB, factor nuclear kB; NO, óxido nítrico; P, grupo fosforilo; PDI, proteína disulfuro isomerasa; PF4, factor plaquetario; PI3K, fosfatidilinositol 3-cinasa; p38 MAPK, proteína quinasa activada por mitógenos p38; RAPTOR, proteína asociada reguladora de mTORC1; RICTOR, compañero insensible a la rapamicina de la diana de rapamicina de mamíferos; ROS, especies reactivas de oxígeno; TF, factor tisular; TLR, receptor tipo Toll; TNFα, factor de necrosis tumoral alfa; TXB2, tromboxano B2; VCAM-1, molécula de adhesión celular vascular 1; XI, factor de coagulación XI; XIa, forma activa del factor de coagulación XI; b2GPI, glicoproteína I b2. Tomado de Noureldine (2).

2.6 Manifestaciones clínicas

Las formas de presentación más comunes del SAF en la cohorte prospectiva multicéntrica conocida como *Euro-Phospholipid Project* (89) fueron la trombosis venosa profunda (31,7%), la trombocitopenia (21,9%), la livedo reticularis (20,4%), la apoplejía (13,1%), la tromboflebitis superficial (9,1%), la embolia pulmonar (9,0%), la pérdida fetal (8,3%) el accidente isquémico transitorio (7,0%), y anemia hemolítica (6,6%) (tabla 8).

Tabla 8. Formas de presentación del SAF⁸

Manifestaciones clínicas	Número (% pacientes)
TVP	317 (31.7)
Trombopenia (<100000plq/ul)	219 (21.9)
Livedo reticularis	204 (20.4)
ICTUS	131 (13.1)
Tromboflebitis superficial	91 (9.1)
TEP	90 (9.0)
Pérdidas fetales	83 (8.3)
AIT	70 (7.0)
Anemia hemolítica	66 (6.6)
Úlceras cutáneas	39 (3.9)
Epilepsia	34 (3.4)
Lesiones cutáneas pseudovasculíticas	26 (2.6)
IAM	28 (2.8)
Amaurosis fugax	28 (2.8)
Gangrena digital	19 (1)

⁸ Adaptado de. Cervera et. al. (89). Abreviaturas y acrónimos: TVP, trombosis venosa profunda; TEP, tromboembolismo pulmonar; AIT, accidente isquémico transitorio; IAM, infarto agudo de miocardio.

2.6.1 Manifestaciones clínicas trombóticas

De acuerdo con los estudios sobre el seguimiento de la cohorte Euro-Phospholipid Project (89), un 37,1% de los pacientes sufrieron eventos trombóticos venosos, un 27% eventos trombóticos arteriales y un 15.2% eventos mixtos (venosos y arteriales) (tabla 9).

La localización más frecuente de la trombosis venosa se produjo en los miembros inferiores en forma de TVP, seguida por el TEP. Otras trombosis venosas menos habituales fueron la trombosis de la vena mesentérica, de las venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari), de la vena renal o de las venas retinianas (89).

El lugar de mayor afectación de las trombosis arteriales fue el sistema nervioso central (“SNC”), en forma de ictus isquémico, accidente isquémico transitorio (“AIT”), o demencia multiinfarto. Aproximadamente, entre el 20-30% de los SAF debutaron con una isquemia cerebral aguda. La investigación de *Naranjo et al.*, publicada, recientemente, demuestra que el análisis de los anticuerpos aFL (incluidos los extra-criterio) puede aumentar la identificación de aquellos pacientes con riesgo de sufrir un evento trombótico cerebral, facilitando la decisión sobre los tratamientos preventivos (118).

2.6.2 Manifestaciones obstétricas

Las complicaciones obstétricas más frecuentes fueron la pre-eclampsia (9,5%), la eclampsia (4,4%) y el desprendimiento de placenta (2,0%). Por otra parte, las complicaciones fetales más prevalentes fueron la pérdida fetal temprana (35,4%), la pérdida fetal tardía (16,9%) y el parto prematuro (10,6% de los nacimientos vivos) (89, 119).

2.6.3 Manifestaciones clínicas extra-criterio

Los pacientes con SAF pueden presentar manifestaciones clínicas que, pese a ser frecuentes, no están recogidas dentro de los criterios de clasificación, recibiendo el nombre de

“manifestaciones extra-criterio” (del inglés “*non-criteria manifestations*”) Entre ellas, las más frecuentes son la trombopenia, las artralgias, la migraña, las valvulopatías, la livedo reticularis o la epilepsia (89, 120). El informe del grupo de trabajo del 14º Congreso Internacional de Anticuerpos Antifosfolípidos enfatizó el papel de ciertas manifestaciones extra-criterio en el curso clínico de la enfermedad, abriendo el camino para su eventual inclusión como parte de los criterios clasificatorios (121). El grupo de trabajo de la Asociación Europea de Reumatología conocida como EULAR (por sus siglas en inglés “*European Alliance of Association for Rheumatology*”) incorporó en 2019 algunas consideraciones sobre el manejo del SAF clínico extra-criterio (42). Estas manifestaciones clínicas extra-criterio afectan más comúnmente al riñón, la piel y los sistemas cardiovascular y nervioso.

Tabla 9. Características clínicas acumuladas de 1000 pacientes con SAF. Euro- Phospholipid Project⁹

Manifestaciones clínicas	Número (%) de pacientes	Manifestaciones clínicas	Número (%) de pacientes
Trombosis periférica		Manifestaciones gastrointestinales	15(1,5)
TVP	389 (38,9)	Infarto esplácnico	11(1,1)
Tromboflebitis superficial	117 (11,7)	Infarto pancreático	5 (0,5)
Trombosis arterial MMII	43 (4,3)	Síndrome de Addison	4 (0,4)
Trombosis venosa MMSS	34 (3,4)	Manifestaciones hepáticas	7 (0,7)
Trombosis arterial MMSS	27 (2,7)	Manifestaciones cutáneas	
Trombosis vena subclavia	18 (1,8)	Livedo reticularis	241 (24,1)
Trombosis vena yugular	9 (0,9)	Úlceras MMII	55 (5,5)
Manifestaciones neurológicas		Lesiones pseudovasculíticas	39 (3,9)
Migraña	202 (20,2)	Gangrena digital	33 (3,3)
AIT	198 (19,8)	Necrosis cutánea	21 (2,1)
Epilepsia	111 (11,1)	Hemorragias en astilla	7 (0,7)
Demencia multiinfarto	70 (7,0)	Manifestaciones osteoarticulares	
Corea	25 (2,5)	Artralgia	387 (38,7)
Encefalopatía aguda	13 (1,3)	Artritis	271 (27,1)
Amnesia transitoria	11 (1,1)	Necrosis avascular	24 (2,4)
Trombosis venosa cerebral	7 (0,7)	Manifestaciones oftalmológicas	
Ataxia cerebelosa	7 (0,7)	Amaurosis fugax	54 (5,4)
Mielopatía transversa	4 (0,4)	Trombosis arterial retiniana	15 (1,5)
Hemibalismo	3 (0,3)	Trombosis venosa retiniana	9 (0,9)
Manifestaciones pulmonares		Manifestaciones ORL	
TEP	141 (14,1)	Perforación del septo nasal	8 (0,8)
Hipertensión pulmonar	22 (2,2)	Manifestaciones hematológicas	
Microtrombosis pulmonar	15 (1,5)	Trombopenia	296 (29,6)
Alveolitis fibrosante	12 (1,2)	Anemia hemolítica	97 (9,7)
Otros (SDRA, hemorragia pulmonar)	7 (0,7)	Manifestaciones obstétricas	
Manifestaciones cardíacas		Pre-eclampsia	56 (9,5)
Valvulopatía	116 (11,6)	Eclampsia	26 (4,4)
IAM	55 (5,5)	Abruptio placentae	12 (2,0)
Angina	27 (2,7)	Síndrome postparto cardiopulmonar	3 (0,5)
Miocardopatía	29 (2,9)	Manifestaciones fetales (n=1580 gestaciones)	
Vegetaciones	27 (2,7)	Pérdida fetal precoz (<10s)	560 (35,4)
Retrombosis de by-pass coronario	11 (1,1)	Pérdida fetal tardía (≥10 s)	267 (16,9)
Trombosis intracardiaca	4 (0,4)	Nacidos vivos	753 (47)
Manifestaciones intraabdominales		Partos prematuros,	80/753 (10,6)
		Nº partos prematuros/nºnacidos vivos	
Manifestaciones renales	27 (2,7)		

⁹ Adaptado de Cervera R et al (89). Abreviaturas y acrónimos: TVP, trombosis venosa profunda; TEP, tromboembolismo pulmonar; AIT, accidente isquémico transitorio; IAM, infarto agudo de miocardio.

2.7 Criterios de laboratorio

Los criterios clasificatorios de SAF definidos en la reunión del Sydney exigen la positividad en 2 ocasiones de los anticuerpos aFL separadas al menos 12 semanas (84). La justificación de la 2ª determinación se fundamenta, bien en posibles positividades transitorias en el contexto de procesos infecciosos intercurrentes, bien en propios errores de laboratorio (122). Estos últimos son, sin embargo, poco frecuentes en la actualidad, al encontrarse estandarizados los métodos diagnósticos.

2.7.1 Anticoagulante lúpico (AL)

El AL fue el primer marcador de laboratorio asociado con la clínica de SAF. Recibe este nombre debido a que prolonga *in vitro* el tiempo de coagulación dependiente de los fosfolípidos. Sin embargo, *in vivo* se vincula a fenómenos trombóticos (123).

El análisis del AL en el laboratorio sigue siendo complejo, con muchos escollos en el procedimiento aplicado, incluidas las condiciones preanalíticas y su interpretación. Por ello, la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (“**ISTH**” de sus siglas en inglés *International Society of Thrombosis and Haemostasis*) publica de forma periódica la Guía del Comité Científico y de Normalización para los anticuerpos aFL/ AL, estableciendo unas pautas para su determinación, con la finalidad de que su detección sea lo más uniforme posible (124, 125).

2.7.2 Anticuerpos Anti cardiolipina (aCL) y anti Beta2 glicoproteína (a β 2GP1)

isotipos IgM e IgG

Los sistemas de detección de anticuerpos aCL fundamentalmente reconocen epítomos mixtos de la cardiolipina unida a la β 2GP1 o epítomos de la propia β 2GP1.

Podemos definir como resultado positivo a título alto, aquel que es superior del percentil 99 o mayor de 40 GPL o MPL, si bien los valores numéricos varían entre las plataformas de ensayo. En consecuencia, no se debe recomendar un valor numérico (> 40 GPL/MPL) como criterio general de positividad, y sí usar en cambio preferentemente los percentiles (126).

Actualmente los anticuerpos aCL y los $\alpha 2$ GP1 se miden mediante ensayos en fase sólida utilizando técnicas de enzimoimmunoensayo o tecnología *Multiplex* recomendándose medir los aCL y $\alpha 2$ GP1 isotipos IgG e IgM en la misma plataforma, debido a la escasa concordancia entre estas (127). Los enzimoimmunoensayos son técnicas que se basan en la detección del anticuerpo por otro anticuerpo conjugado con una enzima que es capaz de desprender color (ELISA), fluorescencia (*immunocap*) o luminiscencia (*Bioflash*) (128, 129). En los últimos años, se tiende a usar sistemas automatizados. Estos tienen la ventaja de que las condiciones de trabajo inter-laboratorio son equiparables, eliminan el pipeteo manual y siguen un protocolo estricto sobre cómo satisfacer el ensayo, lo que puede reducir la variación entre laboratorios para un sistema (130). Tales sistemas permiten ejecutar las determinaciones de forma simultánea, rápida y eficaz, aunque algunos autores opinan que la sensibilidad y especificidad de estos equipos es menor que en los métodos clásicos de inmunoensayos en fase sólida (131). Por ello, si la sospecha clínica es alta y los resultados de anticuerpos aFL no se ajustan a lo esperado, se debería considerar la posibilidad de volver a realizar la prueba con otro tipo de plataforma de fase sólida (132).

La llegada de nuevas plataformas de diagnóstico combinadas con la inteligencia artificial constituye un nuevo horizonte en las pruebas de anticuerpos aFL, en la medida que encierra la promesa de cerrar las brechas serológicas en el diagnóstico de autoanticuerpos (123).

Los estudios de laboratorio utilizan el antígeno $\beta 2$ GP1 como cofactor más importante para la determinación de los aCL y de los $\alpha 2$ GP1, por lo que se obtiene una alta correlación (132).

La triple positividad (AL, aCL y a β 2GP1) en los pacientes con SAF y en los portadores asintomáticos, implica un alto riesgo de recurrencia de trombosis o de desarrollo de una primera trombosis, respectivamente (133, 134). Los pacientes con doble positividad (en su mayoría con AL negativo) suelen tener, en cambio, un riesgo menor. Probablemente, en estos pacientes el nivel de anticuerpos a β 2GP1 es insuficiente para inducir la positividad del AL (135). Los pacientes con un solo resultado positivo (AL o aCL o a β 2GP1) son menos propensos a desarrollar eventos (84). Sin embargo, en el SAF obstétrico y en la trombosis arterial (infarto de miocardio y accidente cerebrovascular), la positividad para el AL, independientemente de los otros anticuerpos aFL asociados, es el principal factor predictivo de los acontecimientos trombóticos y del resultado adverso del embarazo (136, 137).

Por lo demás, la positividad del isotipo IgM aCL/a β 2GP1 se asocia de forma independiente con la morbilidad en el embarazo; pero no así, a diferencia de la IgG, con el desarrollo trombosis (132).

2.7.3 Anticuerpos asociados al SAF no incluidos en los criterios de laboratorio (extra-criterio)

Existen pacientes que presentan manifestaciones clínicas características de SAF y en los que, sin embargo, los estudios de los anticuerpos aFL clásicos son sistemáticamente negativos. Para describir estos casos, los profesores *Hughes* y *Khamashta* definieron en el año 2003 el concepto de SAF seronegativo (138), y brindaron paralelamente varias explicaciones sobre la cuestión. A saber: (i) que los pacientes se hayan seronegativizado en el momento de la realización del test diagnóstico; (ii) que el diagnóstico sea incorrecto; (iii) que el test de laboratorio no los identifique, a pesar de estar presentes, por dificultades inherentes a las técnicas utilizadas; (iv) que los anticuerpos estén dirigidos frente a antígenos no reconocidos en los criterios clasificatorios (138).

De manera creciente, la evidencia señala que sujetos seronegativos para los criterios de laboratorio clásicos pueden poseer otros anticuerpos considerados como anticuerpos aFL "extra-criterio", y cuya valoración podría incrementar el rendimiento diagnóstico del SAF. El papel de los anticuerpos aFL "extra-criterio" en el diagnóstico del SAF está, en consecuencia, ganando interés. Así, varios autoanticuerpos dirigidos contra proteínas plasmáticas, fosfolípidos o los complejos formados por la unión de las proteínas plasmáticas con los fosfolípidos como los anticuerpos anti-Ácido Fosfatídico (“**aAF**”), anti-Fosfatidil-Inositol (“**aFI**”), anti-Fosfatidil-Serina (“**aFS**”), anti-Fosfatidil-Etanolamina (“**aFEA**”), anti-Anexina2 (“**A2**”), anti-Anexina5 (“**A5**”), anti-Fosfatidilserina/Protrombina (“**aFS/PT**”) (84, 139), han sido reconocidos en los pacientes seronegativos. Algunos estudios recientes esgrimen, respecto de todos ellos, que los anticuerpos aFS/PT podrían asociarse a fenómenos trombóticos graves, así como a complicaciones graves del embarazo y a microangiopatía vascular. En suma, podrían ser considerados un marcador predictivo del SAF grave (140, 141).

- **Anticuerpos a β 2GP1 isotipo IgA**

Su significado clínico ha aumentado en los últimos años (96, 142-144), pues parecen guardar una estrecha relación con la aparición de trombosis (145, 146). Tanto es así, que desde 2010, el grupo de trabajo del 13º Congreso Internacional de Anticuerpos Antifosfolípidos recomienda la realización de pruebas de detección de los a β 2GP1 isotipo IgA en los casos negativos para los isotipos IgG e IgM, de sospecharse la presencia de SAF (147).

- **Anticuerpos aFS/PT isotipos IgM/IgG**

En los últimos años se han publicado múltiples artículos científicos sobre el valor de los anticuerpos aFS/PT como marcadores serológicos del SAF en aquellos pacientes

con marcadores clásicos negativos, y como factores de riesgo en el supuesto de trombosis.

En la revisión sistemática realizada por *Meijide et al.* (148) se demostró, por ejemplo, que los anticuerpos aPT y los aFS/PT se asociaban a un incremento del riesgo de trombosis [odds ratio (“**OR**”) de 2,3; intervalo de confianza del 95% (“**IC 95%**”) de 1,72-3,5], representando un factor de riesgo más fuerte de trombosis, tanto arterial [OR 5,11; (IC del 95% 4,2-6,3)] como venosa [OR 1,82; (IC 95% 1,44-2,75)], respecto a los anticuerpos aPT respectivamente. Tales datos han sido corroborados en otros trabajos posteriores publicados (144, 146, 149).

Pengo et al. defienden, por su parte, que la positividad de los anticuerpos aFS/PT podría revelar un AL falsamente negativo o limítrofe (150); y que su positividad indicaría la presencia de un SAF de riesgo, ya que esta prueba es muy a menudo positiva en pacientes triples/tetrapositivos (151). Asimismo postulan que la negatividad de los anticuerpos aFS/PT puede considerarse tranquilizadora (152), toda vez que el riesgo de eventos tromboembólicos es menor en este grupo (153).

Un estudio reciente por parte del grupo del Hospital Clinic de Barcelona (154) apoya la tesis de que los anticuerpos aFS/PT pueden ser un biomarcador prometedor en el SAF. Este grupo ha demostrado que el isotipo IgG presenta una alta eficacia diagnóstica, pudiendo ser un marcador adicional de riesgo trombótico y un marcador subrogado del AL.

En supuestos de positividad aislada para anticuerpos aFS/PT, confirmada después de al menos 12 semanas, sería por lo demás útil comprobar la presencia del AL en el período de seguimiento, ya que a menudo se asocia con estos anticuerpos (141).

Por todo ello, se considera que la inclusión de los anticuerpos aFS/PT, como un nuevo biomarcador para la clasificación del SAF, debe ser explorada más a fondo (154, 155); especialmente, en sujetos bajo terapia anticoagulante, ya que tales anticuerpos no se ven afectados por la anticoagulación y pueden ser un sustituto de la determinación del AL.

- **Anticuerpos a β 2GP1/Dominio 1 (“a β 2GP1-D1”)**

La revisión sistemática realizada por *Randin et al.* demostró que ser positivo para los anticuerpos a β 2GP1 parece aumentar la probabilidad de serlo también para los anticuerpos a β 2GP1-D1. Así también, en dicha revisión se evidenció una prevalencia de a β 2GP1-D1 del 55,4% en el SAF. Además, se observó que la positividad de los a β 2GP1-D1 duplicaba el riesgo trombótico en comparación con los pacientes negativos. Por ello, se argumenta que los anticuerpos a β 2GP1-D1 podrían ser una potencial herramienta de laboratorio para el diagnóstico del SAF, en especial en lo que respecta a la evaluación del riesgo trombótico, prescribiendo su inclusión como criterio de laboratorio del SAF (156).

Pengo et al. mantienen que la positividad para los a β 2GP1-D1 podría alertar sobre la presencia de anticuerpos a β 2GP1 patogénicos (151). También defienden que la positividad para el AL aislada se coaliga invariablemente con la positividad de los aFS/PT (157). Al tiempo postulan que, aunque aparentemente tengan un menor riesgo, se recomienda realizar pruebas de a β 2GP1-D1 en el período de seguimiento para excluir la asociación de autoanticuerpos patógenos. Este grupo de trabajo estima asimismo que la positividad de a β 2GP1-D1 sugiere la existencia de un SAF de riesgo, pues muy a menudo es positiva en pacientes triples/tetrapositivos. Por el contrario, la negatividad de los a β 2GP1-D1 implicaría una menor contingencia trombótica (151).

Por lo anterior expuesto, infieren que si los pacientes son positivos para los anticuerpos aCL y son negativos para los a β 2GP1, los aCL estarían reconociendo a una proteína diferente de la β 2GP1(158), cuyo significado se desconoce. Si la única prueba positiva es la que explora la presencia de los anticuerpos a β 2GP1, entonces habría de comprobarse el dominio de β 2GP1 al que se dirigen estos anticuerpos, es decir, aD1 y aD4/5 (159).

Excluyendo el SAF triple/tetra-positiva, donde los pacientes de alto riesgo están claramente identificados, las pruebas de laboratorio adicionales podrían ser útiles en los perfiles de anticuerpos aFL incompletos a la hora de decidir el tipo y la duración del tratamiento antitrombótico. Sin embargo, a falta de estudios prospectivos sobre grupos homogéneos de pacientes o individuos con el mismo patrón incompleto de positividad, las pruebas agregadas sólo podrían ayudar a afinar nuestra idea sobre las pruebas de laboratorio y posiblemente a adaptar mejor el tratamiento antitrombótico y su extensión. Una precisión obligada, no obstante, a esta mentada consideración: éste se refiere únicamente al SAF trombótico, centrado en el isotipo IgG , al ser el único disponible para la detección de a β 2GP1/ D1 (141).

2.8 Tratamiento del SAF trombótico venoso

En pacientes con SAF trombótico venoso el tratamiento de elección son los fármacos AVK con un objetivo de INR entre 2-3 (42, 160, 161). El tratamiento con un INR objetivo superior no ha demostrado, por el contrario, beneficio adicional en los trabajos publicados; y si, en cambio, un aumento del riesgo hemorrágico.

Los AOAD tienen las ventajas de suponer una dosis fija, no necesitar controles de anticoagulación, menor interferencia con alimentos y otros fármacos, inferior incidencia de sangrado intracraneal y menores interacciones farmacológicas. Sin embargo, los ensayos clínicos aleatorizados sobre el uso de los AOAD en el SAF son hoy limitados (162, 163).

Las diferentes sociedades científicas difieren, no obstante, en sus recomendaciones sobre el uso de los AOAD en el SAF. Así las guías de la EULAR (42) aconsejan no indicar AOAD en pacientes triple-positivos. La Agencia Europea del Medicamento (“EMA”) postula evitar su utilización en cualquier sujeto con SAF (164); especialmente, en pacientes con triple positividad. Mientras tanto, la Sociedad Europea de Cardiología sugiere no pautarlos en ninguno (17).

El Comité Científico sobre SAF de la *ISTH* aconseja el uso de fármacos AVK para el tratamiento del SAF de alto riesgo, es decir, con triple positividad, trombosis arterial, trombosis de pequeños vasos o con presencia de valvulopatía cardíaca. Por el contrario, recomienda evitar la utilización de los AOAD en pacientes con baja adherencia a los fármacos AVK; y solo mantener los AOAD en prevención secundaria en aquellos sujetos con positividad única o doble, y alergia o intolerancia a los AVK, o con INR erráticos, a pesar de su adecuada adherencia, tras compartir con el enfermo los riesgos y las incertidumbres de su dispensación (165).

Sin embargo, el problema que se plantea es que en la mayoría de los casos no se determinan los anticuerpos aFL antes del inicio de la terapia anticoagulante. *Khan et al.* (166) defienden que, en los pacientes con un evento no provocado por un factor de riesgo mayor, debe considerarse la

posibilidad de efectuar pruebas para detectar los anticuerpos aCL y a β 2GP1, iniciar el tratamiento con un AOAD, y en caso de presentar un título alto de alguno de ellos o positividad para ambos, modificar la medicación anticoagulante por AVK. *Connors et al.* postulan que podría considerarse la determinación de los anticuerpos aFL en aquellos sujetos en los que se contemple la posibilidad de interrumpir el tratamiento anticoagulante. Por tanto, mantienen la determinación de los anticuerpos aFL en pacientes con ETEV no provocada, y en aquellos supuestos en que se acuerde la retirada de la anticoagulación, pues la positividad de los anticuerpos aFL nos puede hacer cambiar la decisión (167).

En enfermos con SAF, y una primera trombosis venosa sin factores de riesgo mayor, la terapia anticoagulante debe, por otra parte, continuarse a largo plazo. Este hecho está respaldado por dos estudios de comparación directa (168, 169), donde se demostró un menor riesgo de trombosis con la terapia anticoagulante prolongada. No obstante, si la trombosis venosa la sufre un paciente con SAF y un factor de riesgo mayor para trombosis, la duración de la terapia podría ser superponible al de los sujetos sin SAF (71), salvo en el de aquellos con otros factores de riesgo de recurrencia (42).

2.9 Pronóstico

2.9.1 Mortalidad

La tasa de mortalidad del SAF oscila entre el 3,7% y el 15% (170-174). La variabilidad puede obedecer a distintas causas: los diferentes periodos de seguimiento, la edad, el sexo y la etnia de los pacientes, así como a la inclusión en los estudios científicos de enfermos con SAFp o SAF-AEAS.

Así, en el *Proyecto Euro-Phospholipid* (1999-2009) (89) la tasa de mortalidad fue del 9,3%.

Las causas más comunes de muerte fueron los eventos trombóticos graves, como el infarto de miocardio; los accidentes cerebrovasculares y la embolia pulmonar (36,5% del total de muertes), las infecciones (26,9%), de las cuales fueron infecciones bacterianas el 21,5%; y, por último, las hemorragias (10,7%). En el subgrupo de SAFp la mortalidad fue del 7.1% a los 10 años. Comparados así los 5 años iniciales de seguimiento con los 5 años siguientes, las tasas fueron similares en ambos periodos. Eso sí, los eventos trombóticos mortales fueron mayores durante la fase inicial, y la incidencia de muerte por neoplasia fue más frecuente en el último periodo. Las infecciones y las hemorragias representaron un tercio de las muertes, apareciendo en porcentajes similares durante ambas fases. Las infecciones bacterianas fueron la principal causa de muerte no trombótica. Finalmente, no se encontró ningún factor clínico o inmunológico con valor pronóstico sobre la mortalidad (175).

En la revisión sistemática publicada en 2007 por *Ruiz-Irastorza et al.* que incluía 1740 pacientes con SAF y trombosis, se analizaron 18 fallecimientos por trombosis recurrente (12 arteriales, 5 venosas y una por trombosis mixta). La hemorragia fatal ocurrió solo en 1 paciente, no encontrándose factores pronósticos clínicos ni serológicos (176).

En la cohorte de *Serrano et al.* publicada recientemente, murieron diez pacientes (6,3%) pacientes, seis de ellos (60%) eran mujeres, con una edad media en el momento de la muerte

de 67,7 años. La mitad de las muertes se produjeron en pacientes con SAFp y la otra mitad en el SAF-AEAS (30% LES, 20% síndrome de Sjogren). La tasa de mortalidad disminuyó del 60% en los primeros cinco años de seguimiento al 40% en los cinco siguientes. Dos de cada tres pacientes que sufrían un SAF-C murieron, pero sólo en un caso el fallecimiento estuvo relacionado con el episodio catastrófico. Se constató así una probabilidad de supervivencia del 96,3% a los cinco años desde la entrada en el estudio y del 93,8% a los 10 años de seguimiento (171).

2.9.2 Riesgo de un primer evento trombótico

El riesgo absoluto de una primera trombosis en sujetos portadores de anticuerpos aFL es probablemente inferior al 1% anual. Sin embargo, el riesgo anual de una primera trombosis en pacientes con perfiles de anticuerpos aFL de riesgo moderado a alto, con enfermedades autoinmunes sistémicas o factores de riesgo trombótico adicionales, puede ser de hasta el 5% (94).

Pengo et al. publicaron un estudio de 104 sujetos con perfil aFL de alto riesgo, con triple positividad, seguidos durante una media de 4,5 años. Se constataron 25 primeros episodios de ETEV; es decir, 5,3% episodios por año, siendo la incidencia acumulada después de 10 años del 37,1%. El sexo masculino y la presencia de otros factores de riesgo de tromboembolismo venoso fueron predictores independientes de ETEV(95).

En el estudio de *Ruffatti et al.* los pacientes portadores de anticuerpos aFL, hipertensos y/o con títulos de anticuerpos aCL isotipo IgG a títulos medios/altos presentaron una incidencia anual de trombosis del 8,1%, en ausencia de profilaxis antitrombótica (177).

2.9.3 Recurrencia trombótica venosa en el SAF

Como criterio general, se asume que el riesgo de recurrencia tras completar el tratamiento anticoagulante en la ETEV está en torno al 5% al año, 10% a los 2 años y de hasta el 30% a los 10 años (9, 24-26, 31, 178).

El riesgo de recurrencia trombótica venosa en el SAF es aún mayor. En las cohortes históricas (107, 108, 179) la tasa se encontraba entre el 28-44%. Esta elevada evaluación queda refrendada en trabajos científicos más recientes. Siendo del 31% en el estudio publicado con *Cervera et al.* (180); o del 44% en el estudio publicado por *Serrano et al* (171).

Bazzan et al. publicaron en 2013 una investigación sobre el análisis de las tasas de recurrencias y sangrado en el SAF en los diferentes estudios publicados, tanto observacionales (tabla 10) como de intervención (tabla 11) (181). En dicha publicación, se apuntaba la dificultad de comparar los diferentes análisis en base a los diversos criterios de clasificación, los disímiles valores de corte de los laboratorios y las desiguales estrategias terapéuticas (179). En estos trabajos la tasa de recurrencia se encontraba entre el 2 y el 10% pacientes-año. Y se subrayaba, finalmente, que una gran parte de estos pacientes estaban anticoagulados, y cuanto mayor era la intensidad del INR, más se incrementaba la tasa de recidiva. Las recurrencias trombóticas eran, por lo demás, superiores en el primer año de seguimiento (133, 182-184).

Tabla 10. Estudios observacionales de recurrencia y sangrado en el SAF trombótico venoso¹⁰

Autor, año (ref.)	Pacientes	Seguimiento (años)	Criterios clasificatorios	Tasa de trombosis (pac-año)	Tasas de sangrado mayor
Ruiz-Irastorza,2002 (182)	66	1	Sapporo	9,1% W (INR 3-4)	6% pac-año
Turiel, 2005 (185)	56	5	Sapporo	5,40%	n.e.
Forastiero,2005 (186)	97	3,7	Antes de Sapporo	7,80%	n.e.
Wittkowski,2006 (184)	36	1,7	Sapporo	9,6% W (INR 2-3)	3,2% pac-año
Tarr, 2007 (187)	84	5	Sapporo/Sydney	1,7%	n.e.
Cervera, 2009 (175),	502	5	Sapporo	3,30%	1,5% pac-año
Pengo, 2010 (133)	160	>5	Triple positividad	5,20%	5,2% pac-año
Bazzan, 2013 (181)	177	5	Sydney	6%	

10 Adaptado de *Bazzan et al.* (181). Abreviaturas y acrónimos: W, warfarina; db, dosis bajas; recur, recurrencia; ne, no especificada; AAS, ácido acetilsalicílico.

Tabla 11. Estudios de intervención de recurrencia y sangrado en el SAFp trombótico venoso¹¹

Autor, año (ref.)	Pacientes	Seguimiento (años)	Criterios clasificatorios	Tasa de trombosis (pac-año)	Tasas de sangrado mayor
Crowther, 2003 (188)	114	2,7	Sapporo	1,3% W (INR 2-3)	2,20%
				3,2% W (INR 3-4)	3,60%
Girón González, 2004 (189)	176	3	Sapporo	2,5% (recur+muerte) W (INR 2,5-3,5)	0,60%
				0,5% (recur) W (INR 2,5-3,5)	
Levine, 2004 (190)	720	2	Sapporo (ictus)	13% W	n.e.
				W (INR 1,42,8)	
				11% AAS	
Ames, 2016 (191)	67	3,3	Sapporo	4% W (INR 2-3)	0,60%
				10,5% W (INR 3-4)	10,50%
Finazzi, 2005 (192)	109	3,6	Sapporo	1,6% W (INR 2-3)	1,60%
				3,1% W (INR 3-4,5)	1%
Okuma, 2010 (193)	20	3,9±2	Sydney (ictus)	16,2% AASdb	2,50%
				2,5% W+AASdb	

La tasa de recurrencia es aún superior tras la retirada de la terapia anticoagulante, alcanzando el 10% por persona y año. Por tal causa, el grupo de *Kearon et al.* aconseja la determinación de los anticuerpos aFL, previo a la retirada de la anticoagulación en los pacientes con ETEV no provocada, donde existan dudas sobre la anticoagulación extendida (38).

El estudio *WODIT* de *Agnelli et al.* (194) demostraba que, independientemente de la duración del tratamiento anticoagulante, se producía un número significativo de recidivas en los primeros meses tras la interrupción de la anticoagulación en los pacientes con SAF.

¹¹ Adaptado de *Bazzan M et al.* (181). Abreviaturas y acrónimos: W, warafarina; db, dosis bajas; recur, recurrencia; ne, no especificada; AAS, ácido acetilsalicílico

La recurrencia se ha relacionado con el lugar de trombosis inicial (arterial o venosa) aunque la literatura científica no es unánime, encontrándose estudios tanto a favor (174) como en contra de tal hipótesis (171).

La alta tasa de recurrencia en el SAF ha llevado, por tanto, a determinar factores de riesgo basados en el perfil de anticuerpos aFL, la coexistencia de elementos de riesgo cardiovascular o de trombofilia genética (195).

Erkan et al. definen el perfil de alto riesgo trombótico por la presencia de AL positivo (196). Sin embargo, la *EULAR* considera de alto riesgo a aquellos pacientes que presentan los siguientes factores. A saber: AL positivo de forma persistente, doble positividad de cualquier combinación de AL, aCL, y a β 2GP1I, triple positividad (AL, aCL, y a β 2GP1I), o la presencia de títulos altos de forma persistente de estos (42).

Otros factores de riesgo asociados a la recurrencia son la presencia de enfermedades autoinmunes subyacentes. Entre estas, se hallarían las siguientes: el LES (197); la coexistencia de un fenotipo genético protrombótico (198); o de factores de riesgo cardiovasculares adicionales (198); otros factores, tales como el tabaco, la inmovilización prolongada, la cirugía, el uso de anticonceptivos orales, la terapia hormonal sustitutiva (199); así como la existencia de comorbilidad vinculada al embarazo, síndrome nefrótico, enfermedad renal crónica, o procesos inflamatorios (197).

En relación con los factores de riesgo cardiovascular clásicos, su prevalencia en la población con SAF es muy variable: HTA (0-36%), tabaquismo (4-48%), obesidad (0-54%) e hipertrigliceridemia (0-25%) (200).

2.9.4 Sangrado

El tratamiento antitrombótico acrecienta el riesgo de episodios de hemorragia grave. Los resultados publicados en diferentes estudios son, sin embargo, dispares, pues las tasas de sangrado comunicadas en el SAF oscilan entre el 3% y el 23% (171-173, 180). En cualquier caso, las comparaciones son harto difíciles, ya que los regímenes farmacológicos y las definiciones de gravedad difieren mucho en las diferentes cohortes. Así, el trabajo publicado por *Bazzan et al.* sobre el análisis de diferentes estudios observacionales y de intervención, se encontró una tasa de sangrado anual entre 0,6-10%, aunque en aquellos en los que el objetivo de INR se encontraba entre 2-3, la tasa de se reducía al 0,8-1,6% (tablas 10 y 11). (181).

En la investigación más reciente de *Serrano et al.* y, por ende, más superponible a los esquemas terapéuticos actuales (171), se produjeron durante su seguimiento a largo plazo 15 episodios hemorrágicos mayores en 15 pacientes (9,4%). De ellos, cuatro (26,7%) fueron sangrados intracraneales, tres (20,0%) musculares, dos (13,3%) intraabdominales, dos (13,3%) metrorragias, dos (13,3%) gastrointestinales, una (6,7%) epistaxis grave y una (6,7%) hemorragia alveolar. La mayoría de los pacientes recibían fármacos AVK o estos junto con doble antiagregación, siendo las principales causas del sangrado el mal control de la anticoagulación y la cirugía reciente.

III. JUSTIFICACIÓN

Diversos estudios demuestran que la presencia de anticuerpos aFL, en pacientes que sufren un primer evento tromboembólico, aumenta el riesgo de recurrencia (107, 108, 171, 179, 180). Sin embargo, hay pocos trabajos que analicen en particular: (i) la prevalencia de los anticuerpos aFL en la fase aguda de la ETEV; (ii) el impacto de la presencia de anticuerpos aFL en la morbimortalidad de los sujetos que padecen ETEV; (iii) el valor pronóstico de los anticuerpos aFL extra-criterio, como los anticuerpos anti-fosfatidilserina/protrombina y los anticuerpos anti-Beta2 glicoproteína 1 isotipo IgA en la ETEV.

La presente investigación prospectiva se ha diseñado, en suma, para evaluar la prevalencia en la fase aguda de la ETEV y el valor pronóstico de los anticuerpos aFL clásicos. A saber: Anticoagulante Lúpico; anticuerpos aCL isotipos IgM e IgG; anticuerpos a β 2GP1 isotipos IgM e IgG; y los anticuerpos aFL extra-criterio; en concreto, de los anticuerpos aFS/PT isotipos IgM e IgG, y de los anticuerpos a β 2G1 isotipo IgA.

IV. HIPÓTESIS

Los pacientes que sufren ETEV tienen una mayor prevalencia de anticuerpos aFL que la población general y su presencia en la fase aguda de la enfermedad tromboembólica establece diferencias en el pronóstico a largo plazo de los pacientes.

V. OBJETIVOS

1 Objetivo principal. Estudio de casos-control

- 1.1 Demostrar que los pacientes que sufren una ETEV tienen una mayor prevalencia de anticuerpos aFL respecto a la población general.

2 Objetivos secundarios. Seguimiento de los casos

- 2.1 Analizar la mortalidad de los pacientes que sufren una ETEV en función de la positividad de los anticuerpos aFL.
- 2.2 Estudiar el riesgo de recurrencia en los pacientes que sufren una ETEV durante los 24 meses de seguimiento, y analizar los factores asociados a la misma.
- 2.3 Investigar el riesgo de sangrado durante los 24 meses de seguimiento, así como sus causas y factores asociados.
- 2.4 Determinar el riesgo de complicaciones postrombóticas (HPTEC, SPT) durante los 24 meses de seguimiento.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño

Se trata de un estudio observacional, prospectivo, realizado en un solo centro.

2. Ámbito del estudio

La investigación se ha realizado en los Servicios de Medicina Interna e Inmunología del Hospital Universitario 12 de Octubre, adscrito a la Universidad Complutense de Madrid (España).

El Hospital Universitario 12 de Octubre cuenta con 1300 camas de hospitalización y proporciona atención médica de nivel terciario a una población total estimada de unos 430.000 habitantes, correspondientes a los distritos madrileños de Carabanchel, Usera y Villaverde, así como a los municipios de Aranjuez, Valdemoro, Colmenar de Oreja, Perales del Rio y San Martín de la Vega (figuras 5 y 6)



Figura 5 Áreas sanitarias de la Comunidad Autónoma de Madrid.
Tomado de Gac. Sanit. García Pérez. 2007; 21(3): 219-26

La asociación	AREA 11		
Zonificación Sanitaria	CENTRO DE SALUD		
AREA 1	ABRANTES	ALMENDRALES	ARANJUEZ - ABASTOS
AREA 2	ARANJUEZ - LAS OLIVAS	CACERES	CARABANCHEL ALTO
AREA 3	CIEMPOZUELOS	COLMENAR DE OREJA	COMILLAS
AREA 4	DELICIAS	EL ESPINILLO	EMBAJADORES
AREA 5	FATIMA	GRAL.RICARDOS	GUAYABA
AREA 6	IMPERIAL	JOAQUIN RODRIGO-ZOFIO	LAS CALESAS
AREA 7	LEGAZPI	LINNEO	LOS ANGELES
AREA 8	LOS ROSALES	MARTIN DE VARGAS	ORCASUR
AREA 9	PARROCO JULIO MORATE	PERALES DEL RIO	POTES
AREA 10	PUERTA BONITA	QUINCE DE MAYO	SAN ANDRES
AREA 11	SAN CRISTOBAL	SAN FERMIN	SAN MARTIN VEGA
	VALDEMORO	VALDEMORO EL RESTON	
GUADALAJARA	AMBULATORIO		
SEGOVIA	AGUACATE AMB.	ORCASITAS	PONTONES
Gerencias de área	VILLAVERDE CRUCE		

Figura 6. Centros de salud y ambulatorios del Área 11.

Asociación Profesional de Informadores Técnicos del Medicamento de la Comunidad de Madrid (ADEVIME)

3. Población del estudio

La cohorte la integraron pacientes adultos con ETEV aguda en forma de TVP y/o TEP, que precisaron ingreso en el Hospital Universitario 12 de Octubre, en los 18 meses comprendidos entre enero de 2018 y junio de 2019.

El grupo de control creado, a fin de establecer comparaciones con una muestra representativa de la población general, lo constituyeron los sujetos que fueron atendidos en la consulta de pre-anestesia de Oftalmología del Hospital Universitario 12 de Octubre, así como los donantes de sangre de dicho centro que dieron y firmaron el consentimiento informado para la obtención de dichas muestras y su posterior análisis.

4. Criterios de inclusión de la cohorte

- Edad mayor de 18 años.
- ETEV tipo TVP y/o TEP confirmada mediante ecografía con doppler venoso y/o angioTAC de arterias pulmonares.
- Ingreso hospitalario.
- Firma del consentimiento informado.

5. Criterios de exclusión de la cohorte

- Enfermedad oncológica activa.
- Enfermedad autoinmune sistémica.

6. Muestra

Se determinó una muestra de 362 sujetos donde 181 eran casos y 181 controles, asumiendo que los casos presentan un porcentaje de eventos en torno al 12% (104) frente al 4% de eventos en los controles (40) para un poder estadístico del 80% y un nivel alfa de 0.05. El tamaño muestral fue calculado con el procedimiento *power* del programa estadístico SAS versión 9.4. (tablas 12 y 13).

Tabla 12. Cálculo del tamaño muestral según el procedimiento de potencia Prueba Chi-cuadrado de Pearson para la diferencia de proporciones¹²

Elementos de escenario fijo	
Distribución	Asintótica normal
Método	Aproximación normal
Alfa	0,05
Proporción del grupo 1	0,04
Proporción del grupo 2	0,12
Peso del grupo 1	1
Peso del grupo 2	1
Poder nominal	0,8
Diferencia de proporción nula	0

Tabla 13. Resultado del cálculo del tamaño muestral¹³

Número total computado	
Poder actual	N total
0,801	360

¹² Copyright © [2002-2012] SAS Institute Inc. SAS and all other SAS Institute Inc. product or service names are registered trademarks or trademarks of SAS Institute Inc., Cary, NC, USA

¹³ Abreviatura: N, número.

7. Muestreo

Se incluyeron en la cohorte, consecutivamente, todos los pacientes, mayores de 18 años, con un episodio de ETEV, ingresados en el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, entre enero de 2018 y junio de 2019, que cumpliesen todos los criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión.

8. Cronología del estudio. Visitas y seguimiento

Una vez ingresados los pacientes con ETEV aguda en planta de hospitalización y tras confirmar que satisfacían los criterios de inclusión/exclusión, mediante revisión de sus respectivas historias clínicas -utilizando a tal objeto el programa informático *Health Care Information System* (“HCIS”)-, eran visitados por el doctorando. Este les solicitaba, acto seguido, su participación en el presente estudio y en caso afirmativo, la lectura y firma del consentimiento informado.

Tras la inclusión de los pacientes, el doctorando revisaba las características epidemiológicas, comorbilidad, presentación clínica, técnicas diagnósticas y tratamiento en el momento agudo del evento tromboembólico índice. Su examen se realizaba a través de la historia clínica electrónica, solicitándose además el estudio analítico inicial.

Durante el ingreso, los pacientes recibieron tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular (HBPM), acenocumarol con un INR objetivo entre 2 y 3 o bien anticoagulantes orales de acción directa (AOAD), según el criterio del médico responsable del paciente.

El seguimiento al alta hospitalaria fue llevado a cabo en las consultas monográficas del Grupo de Enfermedad Tromboembólica del Hospital Universitario 12 de Octubre, del que forma parte la doctoranda. En ellas se registraban de forma prospectiva las variables establecidas en el protocolo de seguimiento (figura 7). Este incluía visitas al mes, 3 meses, 6 meses, 12 meses y 24 meses (tabla 14). En el caso de los sujetos, que por unas u otras causas no cumplieron el seguimiento reglado,

recibieron una llamada telefónica del doctorando. Y, en función de la situación clínica derivada de la entrevista telefónica, fueron recitados de forma presencial para su seguimiento. Tales pérdidas obedecieron en la mayoría de las ocasiones a la pandemia por COVID-19; y otras, aunque fueron las menos frecuentes, a la institucionalización de los pacientes o cambios de domicilio.

En las visitas de seguimiento se recogieron los parámetros analíticos, tipo de tratamiento anticoagulante y duración de este, complicaciones post-trombóticas (SPT, HPTEC) sangrado, recurrencias, estudio de trombofilia genético en aquellos casos en que se practicó, diagnóstico de neoplasia, mortalidad y causas de esta en los 2 años de seguimiento. En los pacientes con positividad para los anticuerpos aFL durante la hospitalización, se practicó una segunda determinación pasadas al menos 12 semanas para su posterior confirmación, excepto quienes fallecieron en la fase aguda, los que estaban institucionalizados con imposibilidad para desplazamiento al centro de hospitalario o aquellos que fueron pérdidas de seguimiento.

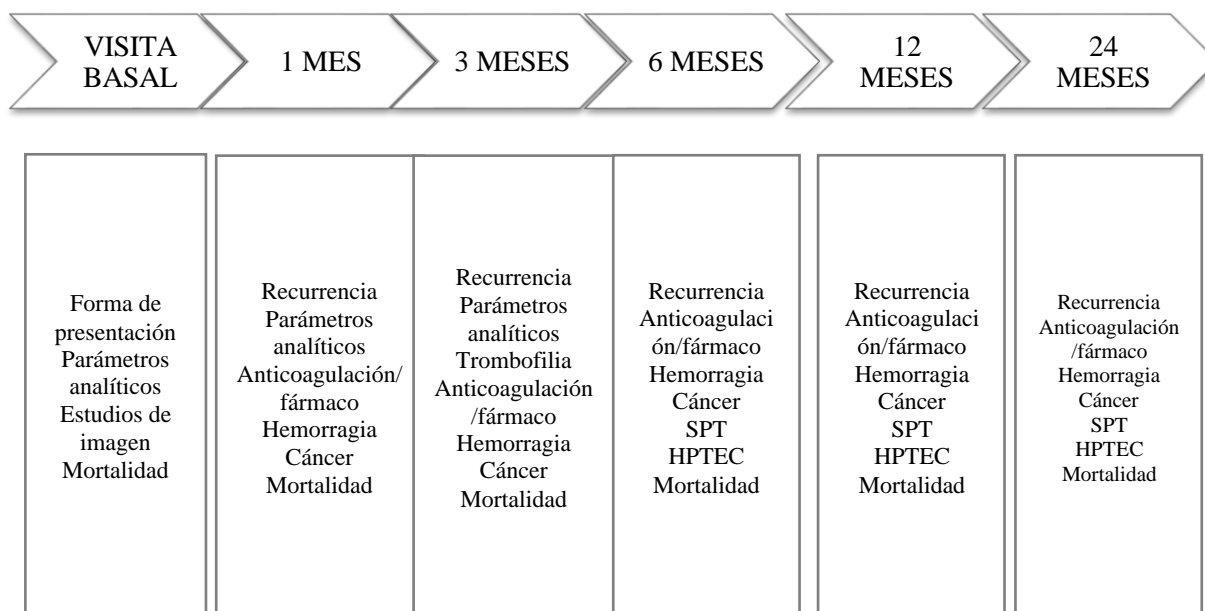


Figura 7. Cronograma del estudio. Acrónimos y abreviaturas: SPT, síndrome posttrombótico; HPTEC, hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

Tabla 14. Protocolo de seguimiento en la consulta de Enfermedad Tromboembólica (Hospital Universitario 12 de Octubre)¹⁴

Visita 1 (1 mes desde el episodio)
<p>Valoración clínica (recurrencias y complicaciones hemorrágicas). Paso a anticoagulación oral si no se ha realizado durante el ingreso. Reseñar todos los controles de INR (cifra y fecha). En caso de TEP sin eco-doppler de EEII durante el ingreso, realización del mismo para valorar su coexistencia y valorar su evolución.</p>
Visita 2 (3 meses desde el episodio)
<p>Valoración clínica (recurrencias y complicaciones hemorrágicas). Registro de INR (cifra y fecha) en los pacientes anticoagulados con AVK. Solicitud de estudio de trombofilia si se considera indicado. Solicitar EKG. Solicita ecocardio si se considera indicado. Suspender anticoagulación si factor de riesgo mayor transitorio.</p>
Visita 3 (6 meses tras el episodio)
<p>Valoración clínica (recurrencias y complicaciones hemorrágicas). Registro de INR (cifra y fecha) en los pacientes anticoagulados con AVK. Valorar informe de trombofilia si se ha solicitado. Valorar EKG y ecocardio si se ha solicitado. Valorar riesgo/beneficio de anticoagulación con los datos del estudio de trombofilia, trombosis residual, ecocardiograma. Si se suspende la anticoagulación, valorar realizar determinación seriada de D Dímeros al momento de retirarla y al mes.</p>
Visita 4 (1 meses tras la retirada de anticoagulación)
<p>Valoración de recurrencias y resultado de D Dímeros.</p>
Visita 5 (12 meses tras el episodio)
<p>Valoración clínica (recurrencias y complicaciones hemorrágicas). Registro de INR (cifra y fecha) en los pacientes anticoagulados con AVK.</p>
Visita 6 (24 meses tras el episodio)
<p>Valoración clínica (riesgo de hemorragia y recurrencia). Registro de INR (fecha y cifra) en los pacientes en los que se haya mantenido anticoagulación.</p>

¹⁴ Acrónimos y abreviaturas: ECG, electrocardiograma; EEII, extremidades inferiores; INR, *International normalized ratio*; TEP, tromboembolismo pulmonar; TVP, trombosis venosa profunda.

9. Variables recogidas: definición y unidades de medida

9.1 Variables demográficas

- Edad (años).
- Sexo.
- Raza.
- País de origen.

9.2 Variables antropométricas

- Peso, medido en kilogramos.
- Talla, medida en centímetros.
- Índice de masa corporal (“**IMC**”): resultado que se obtiene al dividir el peso por la altura al cuadrado (kg/cm²).

9.3 Variables clínicas

- **Factores de riesgo trombótico venoso** según las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el diagnóstico y manejo de la ETEV (17).
- **Factores de riesgo trombótico arterial:**
 - Hipertensión arterial (HTA): definida por valores de TA sistólica ≥ 130 y/o TA diastólica ≥ 80 en al menos 2 determinaciones registradas en los archivos informáticos del centro de salud siguiendo los criterios de la Sociedad Europea de Hipertensión (“**SEH**”) y la Sociedad Europea de Cardiología (“**SEC**”) o por la toma de fármacos antihipertensivos.(201).
 - Diabetes Mellitus (“**DM**”) definida por la presencia de niveles de glucemia basal ≥ 126 mg/dl en al menos 2 determinaciones, o hemoglobina glicada superior a 6.5% o test de sobrecarga oral de glucosa patológico empleando un método

certificado por la *National Glycohemoglobin Standardization Program* (“**NGPS**”) y estandarizado por la *Diabetes Control and Complications Trial* (“**DCCT**”) o en aquellos bajo terapia antidiabética oral o y/o insulino-terapia.

- Tabaquismo activo o hábito tabáquico previo (exfumador).
- Dislipemia definida por cifras de colesterol total ≥ 200 mg/dl, colesterol LDL ≥ 130 mg/dl, colesterol HDL ≤ 40 mg/dl o triglicéridos ≥ 150 mg/dl según las Guías de la *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society* (“**ESC/EAS**”) sobre tratamiento de las dislipemias.
- Obesidad definida por IMC ≥ 30 o sobrepeso definido por IMC ≥ 25 y < 30 , según la clasificación de la Organización Mundial Salud (“**OMS**”).

9.4 Variables analíticas básicas

- Hemograma.
- Bioquímica renal y hepática.
- Marcadores biológicos de daño miocárdico en el caso del TEP: porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B (“**NT-proBNP**”) y Troponina.

9.5 Variables analíticas ampliadas incluidas en el estudio tras firmar el paciente el consentimiento informado

- Marcadores bioquímicos e inmunitarios: anticuerpos aFL consenso y anticuerpos aFL extra-criterio.
- Estudio de trombofilia genética en aquellos pacientes en los que el médico tratante lo considere indicado. Incluye determinación de proteína C, proteína S, antitrombina III, factor VIII, mutación del gen de la protrombina y Factor V Leiden.

9.6 Características clínicas del evento tromboembólico

- Duración de los síntomas previo al diagnóstico.
- Clínica de presentación:
 - Parada cardiorrespiratoria.
 - Sincope/presincope.
 - Disnea.
 - Dolor torácico.
 - Aumento de diámetro de una extremidad.
- Tipo de ETEV (TVP/TEP/ trombosis de localización atípica).
- Índice de severidad calculado, mediante el *Pulmonary Embolism Severity Index* (“**PESI**”) al diagnóstico (tablas 15 y 16) (202).
- Tensión arterial sistólica <100 mmHg (inestabilidad hemodinámica).
- Frecuencia Cardíaca > 110 lpm, considerado criterio de gravedad.
- Ecocardiografía con datos indirectos de sobrecarga de ventrículo derecho como son la dilatación del ventrículo derecho, la hipocinesia de la pared libre, el desplazamiento paradójico del septo, el desarrollo o empeoramiento de la insuficiencia tricúspide.
- Índice “**PaFi**”: índice de oxigenación más empleado que hace referencia a la relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno (“**PaO₂ / FIO₂**”).
- Índice “**SaFi**”: indicador de oxigenación en alusión a la relación entre la saturación arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno (Saturación O₂ / FIO₂) utilizado en aquellos pacientes en los que no se disponía de gasometría arterial basal que permitiese conocer la PaO₂. Este parámetro nos permite calcular de forma indirecta el índice PaFi (203).
- Método diagnóstico: eco Doppler venoso y/o Angio TAC de arterias pulmonares.

Tabla 15. Índice de severidad del embolismo pulmonar¹⁵

Predictores	Puntos asignados
Edad, por años	Edad en años
Sexo masculino	10
Historia de cáncer	30
Historia de insuficiencia cardiaca	10
Historia de Enf. Pulmonar crónica	10
Pulso ≥ 110 lpm	20
TAS < 100 mmHg	30
Fr. Respiratoria ≥ 30 rpm	20
T ^a $< 36^{\circ}\text{C}$	20
Alteración nivel de conciencia	60
Saturación arterial de Oxígeno $< 90\%$	20
Abreviaturas: TAS, tensión arterial sistólica; fr, frecuencia	
Clase I: ≤ 65	
Clase II: 66-85	
Clase III: 86-105	
Clase IV: 106-125	
Clase V: > 125	

Tabla 16. PESI y mortalidad relacionada a los 90 días (N=357)¹⁶

Clase de riesgo	Número (porcentaje, 95%, IC)
Clase I	0 (0, 0,0-4,1)
Clase II	2 (2.0, 0,2-7,1)
Clase I y II combinada	2 (1.1, 0,1-3,8)
Clase III	7 (7.7, 3,1-15,2)
Clase IV	5 (12.2, 4,1-26,2)
Clase V	7 (17.9, 7,5-33,5)
Clase combinada III, IV y V	19 (11.1, 6,8-16,8)

¹⁵ Adaptado de Aujesky *et al.* (202)¹⁶ Adaptado de Aujesky *et al.* (202).

9.7 Tratamiento recibido en la fase aguda

- Farmacológico
 - Heparina de bajo peso molecular (“**HBPM**”)
 - Fármacos anti-vitamina K.
 - Rivaroxaban.
 - Apixaban.
 - Fondaparinux.
- Fibrinólisis.
- Implantación de filtro de cava.
- Tromboendarterectomía.
- Implantación de stent vascular.

9.8 Métodos de laboratorio

Tanto los niveles de los anticuerpos aFL clásicos, como los de anticuerpos aFL extra-criterio, se cuantificaron en las primeras 24 horas después del evento agudo en el Laboratorio de Autoinmunidad del Departamento de Inmunología del Hospital Universitario 12 de Octubre. Los anticuerpos aFL clásicos (aCL y a β 2GP1 de los isotipos IgG e IgM) se cuantificaron mediante el sistema de inmunoensayo múltiple *BioPlex 2200 APLS* (Bio-Rad, Hércules CA, USA). Los niveles de anticuerpos superiores a 18 U/ml se consideraron positivos (percentil 99 de una población sana, N= 270). Para los anticuerpos aFL extra-criterio, se cuantificó los anticuerpos a β 2GP1 isotipo IgA mediante ensayo inmunoenzimático (ELISA) utilizando el *QUANTA Lite B2 GPI IgA* (INOVA Diagnostics Inc., San Diego, CA, EE. UU.), y los anticuerpos aFS/PT de los isotipos IgG e IgM se evaluaron utilizando el *QUANTA Lite aFS/PT* (INOVA DIAGNOSTICS, San Diego, CA, EE. UU.). Los valores de corte definidos como positivos fueron >20 U/ml para anti-B2GPI isotipo IgA, >30 U/ml para los anticuerpos aFS/PT isotipo IgG, y >40 U/ml para los anticuerpos aFS/PT isotipo IgM. Los puntos de corte se calcularon basándose en el percentil 99 de

un grupo representativo de la población sana (N=718). En todo caso, las poblaciones control y la cohorte de pacientes examinados con enfermedad tromboembólica eran similares tanto en el origen étnico como por la zona de residencia.

9.9 Definiciones clínicas

Detengámonos ahora, siquiera un momento, para precisar el alcance y contenido de las diferentes definiciones clínicas vinculadas al presente estudio.

9.9.1 Recidiva/recurrencia tromboembólica: la aparición de un segundo evento tromboembólico venoso confirmado por métodos objetivos de diagnóstico en un paciente con diagnóstico previo de ETEV.

9.9.2 Síndrome posttrombótico: conjunto de síntomas y signos de insuficiencia venosa crónica que se desarrollan tras una TVP, a consecuencia de una hipertensión venosa de larga duración.

9.9.3 Enfermedad tromboembólica crónica: la persistencia de trombos en el lecho vascular pulmonar una vez transcurrida la fase aguda de 6 meses.

9.9.4 Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica: la hipertensión pulmonar (“HP”) que se produce debido a la obstrucción de la arteria pulmonar por una enfermedad tromboembólica no resuelta.

9.9.5 Hospitalización previa: la hospitalización por patología médica en los últimos 3 meses previos al diagnóstico de la ETEV. Esta se refiere a una estancia de más de 24 horas en un centro de pacientes agudos, a una residencia de larga estancia y a una institución de enfermos crónicos o un centro de rehabilitación.

- 9.9.6 Cirugía previa: sujetos que fueron sometidos a alguna intervención quirúrgica en los 3 meses previos al diagnóstico de la ETEV.
- 9.9.7 Inmovilización: pacientes no quirúrgicos inmovilizados durante un periodo ≥ 3 días en los 2 meses previos al diagnóstico de la ETEV.
- 9.9.8 Viaje previo: el viaje de al menos 6 horas en las 3 semanas previas al evento tromboembólico.
- 9.9.9 Trombofilia genética: la presencia de una serie de estados trombofílicos. A saber: déficit de proteína C, de proteína S o de antitrombina III; presencia de factor V de *Leiden* en homocigosis, o de mutación del gen de la protrombina (“PT G20210A”) en homocigosis; o elevación de niveles del factor VIII (actividad ≥ 150 %).
- 9.9.10 Trombofilia adquirida: síndrome antifosfolípido (AL, aCL, a β 2GP1), hiperhomocisteinemia (niveles plasmáticos ≥ 15 $\mu\text{mol/l}$) y mutación del gen *Janus quinasa 2* (“JAK2”).
- 9.9.11 Tratamiento estrogénico: hallarse bajo tratamiento con estrógenos exógenos en el momento del diagnóstico de la ETEV, en el seno de la toma de anticonceptivos orales o de terapia hormonal sustitutiva.
- 9.9.12 Enfermedad concomitante: enfermedad conocida y suficientemente documentada en la historia clínica del paciente, independientemente del grado de control o del tratamiento realizado.
- 9.9.13 Obesidad: el parámetro IMC ≥ 30 kg/m².

9.9.14 Trombosis venosa residual (“TVR”): persistencia de residuo trombótico definido por criterio radiológico en la ecografía-doppler tras finalizar el tratamiento anticoagulante.

9.9.15 Sangrado mayor: aquel que supone una disminución de la cifra de hemoglobina ≥ 2 g/l; que requiere la transfusión de ≥ 2 concentrados de hematíes; ocurre en un lugar crítico (intracraneal, intra-espinal, intra-ocular, pericárdico, intraarticular, intramuscular con síndrome compartimental); o que resulta de naturaleza fatal (204).

9.10 Seguimiento y variables pronósticas

En el seguimiento de los pacientes se recogieron las siguientes variables pronósticas a criterio del respectivo médico responsable, y según lo preceptuado en las guías clínicas y en el protocolo de valoración de la consulta de enfermedad tromboembólica.

9.10.1 Estudio de trombofilia adquirida: en los casos en que el análisis de los anticuerpos aFL fue positivo en la fase aguda, se repitieron en un intervalo no inferior a las 12 semanas. También se recogió la existencia de hiperhomocisteinemia o la presencia de mutaciones en el gen JAK2.

9.10.2 Estudio de trombofilia genético: en los sujetos en que se hubiera solicitado, se valoró su positividad y tipo de esta: factor V de *Leiden*, déficit de antitrombina III, elevación del factor VIII, mutación del gen de la protrombina, déficit de proteína C o déficit de proteína S.

9.10.3 Despistaje de enfermedad neoplásica: en función de la sospecha clínica, pero excluyendo las neoplasias cutáneas de tipo no melanoma.

- 9.10.4 Duración total del seguimiento: se despliega desde el evento índice hasta el final del estudio, el fallecimiento del paciente o la última consulta presencial o telefónica.
- 9.10.5 Lugar de seguimiento: en aquellos pacientes que perdieron el seguimiento en la consulta de ETEV de nuestro centro se analizó su evolución clínica mediante la utilización del visor HORUS. Se trata de un sistema de información empleado por los profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid para visualizar la información clínica de los pacientes. Este comprende la historia clínica resumida de Atención Primaria, los informes de Atención Especializada, las citas pendientes y los partes de interconsulta, entre otros (205).
- 9.10.6 Recurrencia, tipo y fecha y terapia anticoagulante durante la misma y, en caso de estar anticoagulado, el fármaco utilizado.
- 9.10.7 Complicaciones trombóticas tipo y fecha y terapia anticoagulante durante las mismas.
- 9.10.8 Síndrome posttrombótico constatado mediante la escala de Villalta en la consulta (206).
- 9.10.9 Enfermedad tromboembólica crónica o embolismos pulmonares no resueltos tras 6 meses de tratamiento anticoagulante (56).
- 9.10.10 Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica definida por la presencia de hipertensión pulmonar (HP) (PAPM>25mmHg) constatada mediante un ecocardiograma, un angioTAC o un cateterismo derecho, junto con la evidencia de trombosis crónica en la gammagrafía o en el TAC pulmonar, al menos 3 meses tras el evento índice.

9.10.11 Complicaciones hemorrágicas definidas como sangrado clínicamente relevante o sangrado mayor según la *ISTH* (207).

- Sangrado mayor: sangrado fatal o sangrado sintomático que supone el descenso de la hemoglobina ≥ 2 g/dl o la transfusión de ≥ 2 concentrados de hematíes
- Sangrado clínicamente relevante: sangrado que requiere de una intervención médica, hospitalización o aumento de los cuidados médicos.

9.10.12 Fallecimiento, causa y fecha. Estos datos se determinaron a partir de la historia clínica electrónica informatizada hospitalaria (HCIS) o por lo reseñado en la historia clínica de Atención Primaria mediante el visor Horus de la Comunidad de Madrid.

10. Análisis Estadístico

Las características demográficas y clínicas fueron descritas a través de la frecuencia absoluta y porcentaje para las variables cualitativas, y a través de la media y desviación típica, o mediana y rango intercuartílico (RIC) para las variables cuantitativas.

La relación entre casos y controles, frente a las características basales y los anticuerpos antifosfolípidos fue estudiada mediante la prueba χ^2 de Pearson o el test exacto de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5. La relación entre casos y controles frente a la variable cuantitativa, en caso de cumplir la normalidad a través del test de Kolmogorov-Smirnov, se realizó mediante el t-test. En caso contrario, se usó el test no paramétrico U de Mann Whitney.

Se realizó una regresión logística binaria de manera univariante para establecer la asociación entre la variable caso-control y las variables independientes: características basales y anticuerpos aFL. En los modelos de regresión logística binaria, se cuantificó la asociación mediante la *odds ratio* (OR), aportando su intervalo de confianza al 95% y su significación estadística. El modelo multivariante logístico fue acompañado por el área bajo la curva de rendimiento diagnóstico o curva ROC (*“Receiver Operating Characteristic”*) junto con su intervalo de confianza al 95%.

Para los casos seguidos prospectivamente, se realizó una regresión logística binaria de manera univariante para el análisis de la mortalidad, realizando un análisis multivariante de aquellas variables que resultaron significativas.

De igual manera, se realizó una regresión logística binaria de manera univariante para analizar los eventos de recurrencia, sangrado y las complicaciones durante los 24 meses siguientes a la hospitalización, considerándose censurado tanto a los pacientes vivos sin el evento de interés como a los pacientes fallecidos que no presentaron el desenlace estudiado en cada caso.

Todos los modelos finales multivariantes, regresión logística, se construyeron considerando tanto aquellos factores de riesgo con p-valor inferior a 0,05 en el análisis univariante como aquellos que tenían cierto interés o relevancia dentro del estudio.

El nivel de significación empleado fue igual a 0,05 (error alfa bilateral del 5%) para todos los contrastes. Todos los análisis se realizaron utilizando el programa aplicado a la estadística *SPSS* 28.0.1.1 (14).

11. Aspectos éticos

En lo concerniente a los aspectos éticos, se salvaguardaron escrupulosamente todas las prescripciones de obligado cumplimiento. En este sentido, podemos apuntar las dos siguientes salvaguardas.

- Los individuos incluidos en el estudio fueron reclutados de acuerdo con las directrices de la Declaración de Helsinki asignándose a cada uno de ellos un código anónimo que asegurase la anonimidad de los datos y de las muestras.
- El estudio fue aprobado por Comité Ético para la Investigación Clínica del Hospital Universitario 12 de Octubre con números de Referencia CEIC-14/354 (pacientes)(anexo1) y CEIC-18/182 (población de referencia) (anexo 2). Se obtuvieron los consentimientos informados de todos los pacientes (anexo 3) y de los individuos del grupo control (anexos 4).

VII. RESULTADOS

1. Características basales de la población

Se incluyeron en el estudio un total de 362 individuos, 181 pacientes con ETEV aguda, integrantes de la cohorte, y 181 sujetos pertenecientes al grupo control representativo de la población del área sanitaria, ajustado por sus respectivas edades (figura 8).

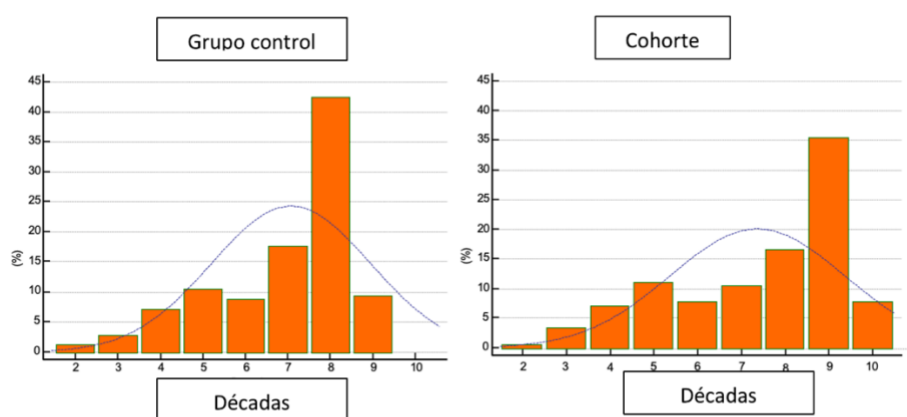


Figura 8. Distribución del grupo control y de la cohorte según edad.

La cohorte la conformaron aquellos pacientes que ingresaron en nuestro centro por ETEV desde enero de 2018 hasta junio de 2019 (figura 9), incluidos de forma consecutiva en las primeras 24 horas de su admisión hospitalaria. De los 237 pacientes atendidos en el servicio de urgencias se excluyeron, no obstante, 42 pacientes por padecer procesos oncológicos y 14 pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas.

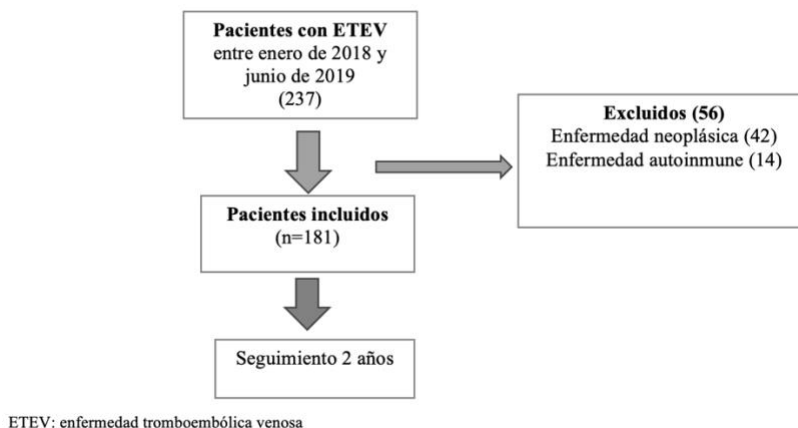


Figura 9. Diagrama de flujo de inclusión de la cohorte.

La mediana de edad en el momento del episodio agudo fue de 76 años (RIC 55-85). Las mujeres representaron el 56% de la cohorte. La mediana de edad de las mujeres fue de 81 años (RIC 62-86), significativamente mayor que la de los varones de 65 años (RIC 49-81); ($p= 0,009$). El 76% de los pacientes tenía una edad superior a los 50 años y el 93% era de raza caucásica.

La presencia de enfermedad arterial coronaria y también los factores de riesgo cardiovascular clásicos como la HTA, la dislipemia, la obesidad y el consumo de tabaco se asociaron de forma significativa con el desarrollo de ETEV. A pesar de que ambos grupos estaban ajustados por edad, sin embargo, la edad fue significativamente superior en los pacientes que sufrieron una ETEV.

Las características basales de ambos grupos se describen en la tabla 17.

Tabla 17. Características basales y demográficas de la cohorte y del grupo control¹⁷

Características basales	Grupo control (n=181)	Cohorte (n=181)	OR (IC 95%)	p(valor)
Edad (años) Mediana (RIC)	70 (55-76)	76 (55-85)	1,01(1,00-1,02)	0,012
Sexo (mujer)	103 (57%)	101 (56%)	1,04 (0,690-1,585)	0,832
HTA	67 (22%)	105 (58%)	2,35 (1,54-3,58)	<0,001
DM	27 (15%)	27 (15%)	1 (0,561-1,783)	1
Dislipemia	47 (26%)	65 (36%)	1,60 (1,02-2,51)	0,041
Tabaco	25 (14%)	56 (31%)	2,79 (1,65-4,73)	<0,001
Consumo de alcohol	0 (0%)	19 (10,5%)	NE	<0,999
Obesidad	20 (11%)	70 (39%)	7,6 (4,31-13,43)	<0,001
EAC	2 (1,1%)	16 (9%)	8,73 (1,98-38,6)	0,007
ECV	0 (0%)	14 (8%)	NE	0,999

Las principales comorbilidades de la cohorte se recogen en la tabla 18.

Tabla 18. Comorbilidades de la cohorte¹⁸

Comorbilidad de la cohorte	Frecuencia (%)
Enfermedades del SNC	54 (30%)
Enfermedad de Alzheimer	16 (9%)
ECV	10 (5%)
Enfermedades Cardiovasculares	53 (29%)
Cardiopatía hipertensiva	26 (14%)
Cardiopatía isquémica	9 (5%)
AOS	20 (11%)
EPOC	19 (11%)
Enfermedad renal crónica	17 (9,4%)
EII	4 (2,2%)

¹⁷ El peso y el IMC se recogió en 141pacientes. Acrónimos y abreviaturas: RIC, rango intercuartílico; EAC, enfermedad arterial coronaria; ECV, enfermedad cerebrovascular; NE, no estimable.

¹⁸ Acrónimos y abreviaturas: SNC, sistema nervioso central; ECV, enfermedad cerebrovascular; AOS, apnea obstructiva del sueño; EPOC; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EII, enfermedad inflamatoria intestinal.

2. Prevalencia de los anticuerpos aFL en la cohorte y en el grupo control

Dentro de la cohorte, un total de 51 pacientes con ETEV (28,2%) fueron positivos para algún anticuerpo aFL. El número y el tipo de positividad de los anticuerpos aFL se muestran en la figura 10.

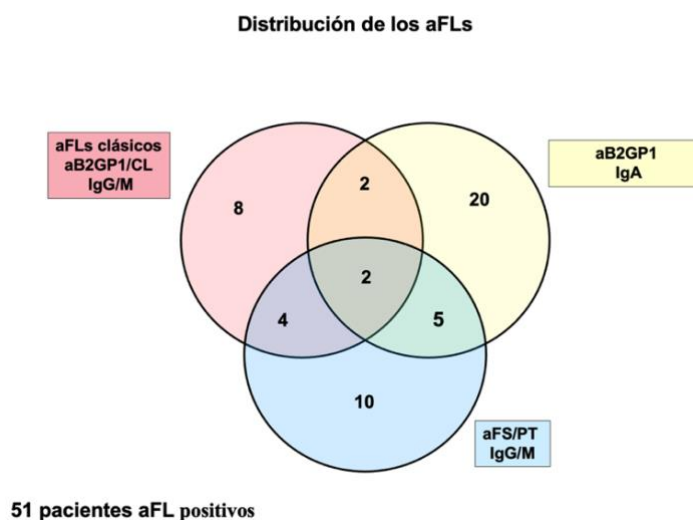


Figura 10. Diagrama de Venn con la distribución de los anticuerpos aFL en la cohorte. Acrónimos y abreviaturas: aFL, antifosfolípido; aCL, anticardiolipina; aβ2GP1, anti-beta2glicoproteína 1; aFS/PT, anti-fosfatidilserina-protrombina.

La prevalencia de anticuerpos aFL clásicos en los pacientes con ETEV fue del 8,8%. En este orden de cosas, sus particularizadas prevalencias fueron las siguientes: del anticuerpo aCL isotipo IgG fue del 3,9%; del anticuerpo aCL isotipo IgM del 4,4%; del anticuerpo aβ2GP1 isotipo IgG del 2,8%; y del anticuerpo aβ2gp 1 isotipo IgM del 5%. La presencia del AL se evaluó en 168 pacientes de la cohorte siendo positivo en 13 (7,2%) (tabla 17).

Y en cuanto a la de los anticuerpos aFL extra-criterio en los pacientes con ETEV, esta fue del 23,8%. En ellos, los resultados obtenidos fueron los que aquí se desglosan: la prevalencia del anticuerpo aβ2GP1 isotipo IgA fue de 16%; de los anticuerpos aFS/PT isotipo IgG del 5%; y de los anticuerpos aFS/PT isotipo IgM del 8,8%; (tabla 17).

La positividad de cada uno de los anticuerpos aFL fue superior en la cohorte respecto al grupo control, si bien sólo se demostró asociación significativa en la positividad de los anticuerpos aβ2GP1isotipo IgA [16% (29) frente a 5% (9); OR 3,6 (IC 95% 1,67-7,95); p=0,001] (figuras 11 y 12 y tabla 19).

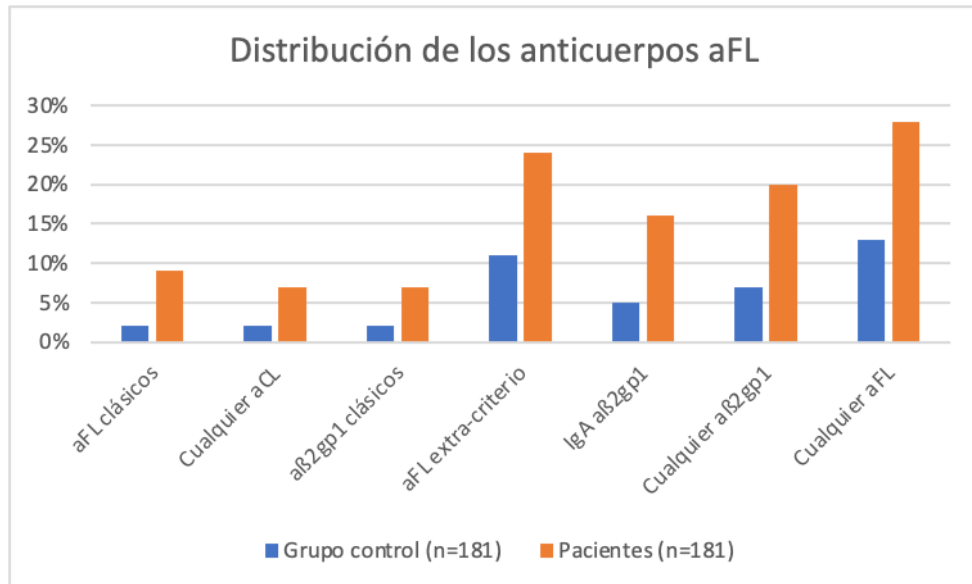


Figura 11. Distribución de los anticuerpos aFL en la cohorte y en el grupo control. Acrónimos y abreviaturas: aFL, antifosfolípido; aCL, anticardiolipina; aβ2GP1, anti-beta2glicoproteína 1; aFS/PT, anti-fosfatidilserina-protrombina.

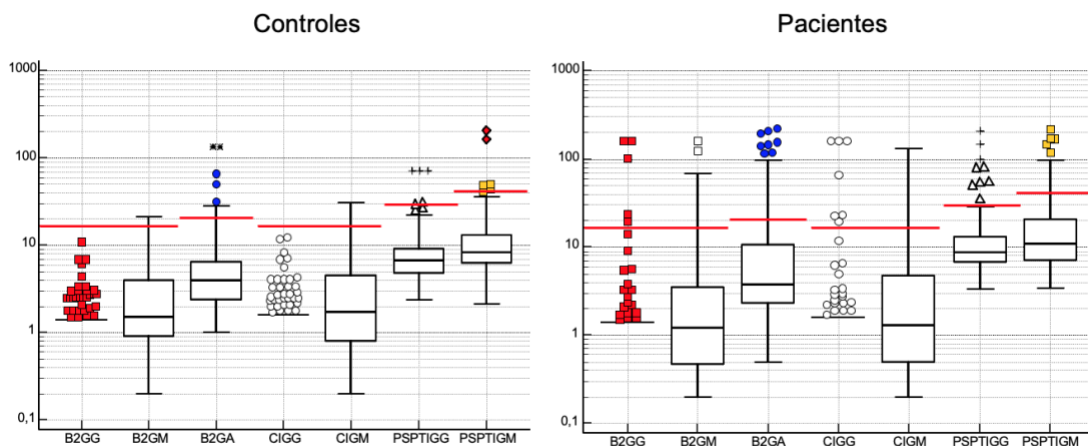


Figura 12. Mediana (RIC) de los títulos de aFL del grupo control y en la cohorte.

Tabla 19. Distribución de los anticuerpos aFL en el grupo control y en la cohorte.¹⁹

Ac. Antifosfolipídicos	Grupo control (n=181)	Cohorte (n=181)	OR (IC 95%)	p(valor)
aFL clásicos	4 (2,2%)	16 (8,8%)	4,30 (1,40-13,10)	0,010
aCL clásicos	4 (2,2%)	13 (7,2%)	3,42 (1,09-10,7)	0,043
IgG aCL	0 (0%)	7 (3,9%)	15,60 (0,87-260)	0,061
IgM aCL	4 (2,2%)	8 (4,4%)	2,04 (0,605-6,920)	0,240
aβ2GP1clásicos	3 (1,7%)	12 (6,6%)	4,21 (1,17-15,19)	0,032
IgG aβ2GP1	0 (0%)	5 (2,8%)	NE	0,999
IgM aβ2GP1	3 (1,7%)	9 (5%)	3,10 (0,827-11,661)	0,078
aFL extra-criterio	20 (11%)	43 (23,8%)	2,51 (1,41-4,47)	0,001
IgA aβ2GP1	9 (5%)	29 (16%)	3,65 (1,67-7,95)	0,001
Cualquier aFS/PT	12 (6,6%)	21 (11,6%)	1,84 (0,881-3,880)	0,103
IgG aFS/PT	5 (2,8%)	9 (5%)	1,84 (0,605-5,607)	0,276
IgM aFS/PT	7 (3,9%)	16 (8,8%)	2,41 (0,97-6)	0,053
Cualquier aβ2GP1	12 (6,6%)	37 (20,4%)	3,64 (1,67-7,95)	0,001
Cualquier aFL	24 (13,3%)	50 (27,6%)	2,50 (1,46-4,28)	<0,001
Anticoagulante Lúpico*	10 (6,3%)	13 (7,7%)	1,24 (0,528-2,918)	0,620

La positividad de los anticuerpos aβ2GP1 isotipo IgA se asoció con la presencia de HTA [21,9% (23) frente a 7,9% (6); OR 3,27 (IC 95% 1,26-8,49); (p=0,015)], de dislipemia [24,6% (16) frente a 11,2% (13); OR 2,58 (IC 95% 1,15-5,79); p=0,021] y de enfermedad cardiovascular previa [28% (15) frente a 11% (14); OR 3,21 (IC 95% 1,42-7,26); p=0,005]. Por el contrario, no se halló asociación con el resto de los anticuerpos aFL.

Los pacientes que sufrieron una ETEV y poseían anticuerpos aFL extra-criterio tenían una mediana de edad superior a los pacientes negativos para dichos anticuerpos [mediana de 84 años (75-87) frente a 72 años (49-83); p<0,001]. Esta diferencia en la edad, no se encontró en los pacientes positivos para los anticuerpos aFL clásicos [mediana de 80 años (39-88) frente a 75 años (55-88); p=0,097].

¹⁹ El anticoagulante lúpico se evaluó únicamente en 326 personas, 168 pacientes y 158 controles*. Acrónimos y abreviaturas: aFL, antifosfolípido; aCL, anticardiolipina; aβ2GP1, anti-beta2 glicoproteína 1; aFS/PT, anti-fosfatidilserina-protrombina; NE, no estimable.

En el análisis multivariante, los siguientes factores se asociaron de forma independiente con la ETEV: la obesidad [OR 12,35 IC95% (5,85, 26,1); $p < 0,001$], el tabaco [OR 2,45 IC95% (1,17, 5,14); $p = 0,017$], la positividad para los anticuerpos a β 2GP1 isotipo IgA [OR 4,31 IC95% (1,35-13,75); $p = 0,014$] y la positividad para los aFL clásicos [OR 7,09 IC95% (1,34-37,36); $p = 0,021$] (tabla 20).

Tabla 20. Factores de riesgo asociados a la ETEV. (Análisis multivariante)²⁰

Variable	Odds ratio	95% CI	p
HTA	1,64	0,85-3,15	0,137
Alcohol activo	21	-	0,997
Obesidad	12,35	5,85-26,1	<0,001
Dislipemia	1,38	0,7-2,7	0,355
Tabaco	2,45	1,17-5,14	0,017
Edad mayor 65	1,2	0,61-2,36	0,603
aFL clásicos	7,09	1,34-37,36	0,021
a β 2GP1 IgA	4,31	1,35-13,75	0,014
aFS/PT IgG/M	1,7	0,62-4,67	0,303
Área bajo curva ROC	0,837	0,789- 0,877	

Se realizó una segunda determinación de anticuerpos aFL en 31 pacientes de los 51 positivos en la primera determinación (61%), de los cuales 29 (93%) fueron positivos (tabla 21).

Tabla 21. Positividad de los anticuerpos aFL en la segunda determinación²¹

Antifosfolípidos	1º determinación	2ª determinación	
	Frecuencia absoluta	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Anticoagulante lúpico	9	8	89%
IgG aCL	6	5	83%
IgM aCL	4	2	50%
IgG a β 2GP1	4	3	75%
IgM a β 2GP1	5	4	80%

²⁰ Acrónimos y abreviaturas: aFL, antifosfolípido; aCL, anticardiolipina; a β 2GP1, anti-beta2 glicoproteína 1; aFS/PT, anti-fosfatidilserina-protrombina.

²¹ Acrónimos y abreviaturas: aFL, antifosfolípidos; aCL, anticardiolipina; a β 2GP1, anti-beta2glicoproteína 1; aFS/PT, anti-fosfatidilserina-protrombina.

3. ETEV no provocada

Un total de 114 pacientes (63%) sufrieron una ETEV no provocada, es decir, una ETEV sin factores de riesgo mayores para trombosis.

Los factores de riesgo asociados de forma significativa a dicha ETEV no provocada fueron los que aquí se desglosan: la edad [mediana de 77 años (RIC 58-85) frente a 70 años (RIC 55-76); OR 1,02 (IC 95% 1,009-1,040) ;(p=0,001)]; la HTA [60% (68) frente a 37% (76); OR 2,51 (IC 95% 1,55-4,06); p<0,001]; la dislipemia [37% (42) frente a 26% (47); OR 1,66 (IC 95% 1,00-2,75); p=0.048]; la obesidad [52% (47) frente a 11%(20); OR: 8,59(IC 95% 8,59(IC 95% 4,62-15,99); p<0,001]; el consumo de tabaco [33% (38) frente a 14% (25); OR 3,12 (IC 95%1,75-5,54); p<0,001]; y la positividad de los anticuerpos aβ2GP1 isotipo IgA [20% (23) frente a 9% (6); OR 9,41 (IC 95% 3,51-24,68); p<0,001]. No ocurrió, sin embargo, los mismo con el resto de los anticuerpos aFL (tabla 22).

Tabla 22. Comorbilidad y distribución de los anticuerpos aFL de los ETEV no provocados²²

Características basales	Grupo control (n=181)	ETEV no provocado (n=114)	OR (IC 95%)	p(valor)
Edad (años) Mediana (RIC)	70 (55-76)	77 (58-85)	1,02 (1,009-1,040)	0,001
Sexo (mujer)	78 (43%)	47 (41%)	0,92 (0,57-1,49)	0,752
HTA	76 (37%)	68 (60%)	2,51 (1,55-4,06)	<0,001
DM	27 (15%)	20 (16%)	1,21 (0,64-2,28)	0,549
Dislipemia	47 (26%)	42 (37%)	1,66 (1,00-2,75)	0,048
Tabaco	25 (14%)	38 (33%)	3,12 (1,75-5,54)	<0,001
Consumo de alcohol	0 (0%)	13 (11%)	NE	0,999
Obesidad	20 (11%)	47 (52%)	8,59 (4,62-15,99)	<0,001
IgG aCL	0 (0%)	5 (4,4%)	NE	0,999
IgM aCL	4 (2,2%)	4 (3,5%)	1,60 (0,39-6,56)	0,507
Cualquier aCL	4 (2,2%)	8 (7%)	3,34 (0,98-11,35)	0,054
IgG aβ2GP1	0 (0%)	4 (3,5%)	NE	0,999
IgM aβ2GP1	3 (1,7%)	6 (5,3%)	3,29 (0,80-13,45)	0,096
IgA aβ2GP1	9 (5%)	23 (20%)	4,83 (2,14-10,83)	<0,001
Cualquier aβ2GP1	12 (6,6%)	29 (25%)	4,80 (2,33-9,88)	<0,001
aβ2GP1clásicos	3 (1,7%)	9 (7,9%)	5,08 (1,34-19,20)	0,016
IgG aFS/PT	5 (2,8%)	5 (4,4%)	1,61 (0,45-5,70)	0,475
IgM aFS/PT	7 (3,9%)	9 (7,9%)	3,13 (0,77-5,89)	0,145
Cualquier aFS/PT	12 (6,6%)	12 (10,5%)	1,65 (0,71-3,82)	0,237
aFL clásicos	4 (2,2%)	11 (9,6%)	4,72 (1,46-15,22)	0,009
aFL extra-consenso	20 (11%)	30 (26%)	2,87 (1,54-5,36)	0,001
Cualquier aFL	24 (13%)	34 (30%)	2,78 (1,54-5,00)	0,001
Triple positivo	0 (0%)	3 (2,6%)	NE	0,999
AL	10 (6,3%)	7 (7%)	1,20 (0,44-3,24)	0,724

En el análisis multivariante, los factores de riesgo asociados de forma independiente al desarrollo de ETEV no provocada se enuncian a continuación: la obesidad [OR 5,54 IC95% (2,94-10,43); p<0,001]; el tabaco [OR 2,45 IC95% (1,21-4,96); p=0,013], la presencia de anticuerpos aFL clásicos [OR 4,61 IC95% (1,26-16,91); p=0,02]; y la presencia de anticuerpos aβ2GP1 isotipo IgA [OR 3,78 IC95% (1,47-9,7); p=0,006] (tabla 23).

²² Acrónimos y abreviaturas: RIC, rango intercuartílico; exfum., ex-fumador; aFL, antifosfolípido; aCL, anticardiolipina; aβ2GP1, anti-beta2glicoproteína 1; aFS/PT, anti-fosfatidilserina-protrombina; NE, no estimable.

Tabla 23. Factores de riesgo asociados a la ETEV no provocada. (Análisis multivariante)²³

Variable	Odds ratio	95% CI	p
HTA	1,22	0,62-2,39	0,56
Obesidad	5,54	2,94-10,43	<0,001
Dislipemia	1,18	0,61-2,28	0,627
Tabaco	2,45	1,21-4,96	0,013
Edad mayor 65	1,51	0,75-3,04	0,257
aFL clásicos	4,61	1,26-16,91	0,021
aβ2GPII IgA	3,78	1,47-9,7	0,006
aFS/PT IgG/M	0,72	0,26-2,05	0,543
Área bajo curva ROC	0,808	0,758-0,851	

El estudio de trombofilia se practicó en 75 pacientes (41%) según el criterio del médico responsable, siendo positivo en 21 pacientes (28%) (figura 13 y tabla 24).

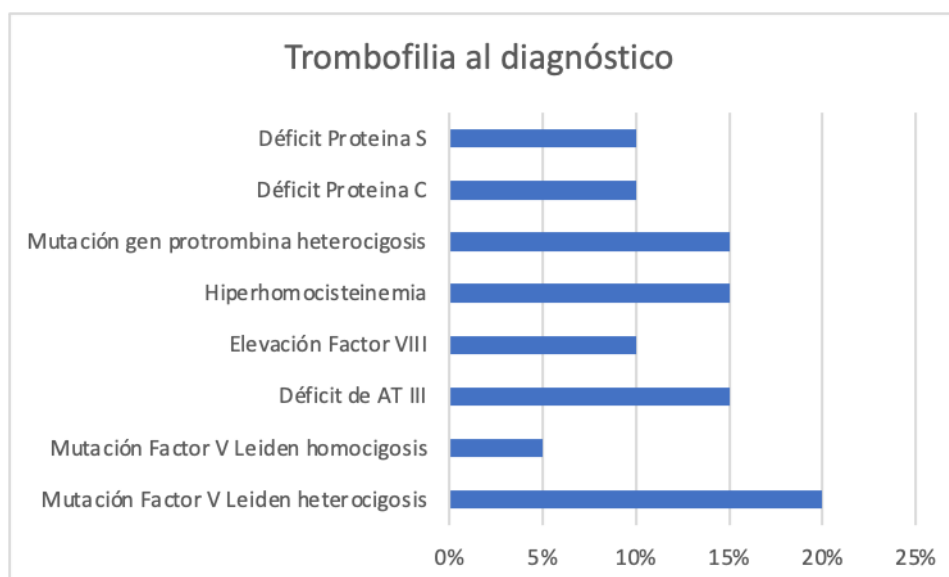


Figura 13. Resultados de los estudios de trombofilia

²³ Acrónimos y abreviaturas: exfum., exfumador; aFL, antifosfolípido; aCL, anticardiolipina; aβ2GPI, anti-beta2glicoproteína 1; aFS/PT, anti-fosfatidilserina-protrombina.

Tabla 24. Resultados de los estudios de trombofilia ²⁴

Trombofilia al diagnóstico	
Tipo	Frecuencia del total de positivos (%)
Mutación Factor V Leiden heterocigosis	4 (20%)
Mutación Factor V Leiden homocigosis	1 (5%)
Déficit de AT III	3 (15%)
Elevación Factor VIII	2 (10%)
Hiperhomocisteinemia	3 (15%)
Mutación gen protrombina heterocigosis	3 (15%)
Déficit Proteína C	2 (10%)
Déficit Proteína S	2 (10%)

No se encontró ningún paciente con trombofilia genética y positividad para los anticuerpos aFL clásicos o extra-criterio en esta cohorte.

4. Presentación clínica

La forma de presentación más frecuente fue el TEP en 148 pacientes (79%) seguido de la TVP en 33 pacientes (18%). Además, 2 pacientes (1,1%) presentaron una TVP de extremidades superiores y 4 (2,2%) una trombosis portal (figura 14).

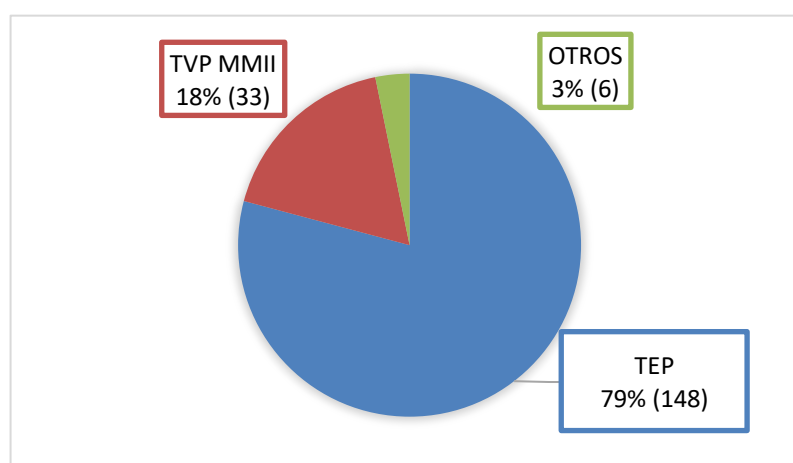


Figura 14. Formas de presentación de la enfermedad tromboembólica
Acrónimos y abreviaturas: TVP MMII: trombosis venosa profunda de miembros inferiores; TEP, tromboembolismo pulmonar.

²⁴ Acrónimos y abreviaturas: AT, antitrombina III.

En relación con la valoración de la gravedad al ingreso, el 64% de los pacientes debutaron con un índice PESI de alto riesgo; un 38% con insuficiencia respiratoria aguda, un 28% con taquicardia, y un 13% presentó hipotensión arterial (tabla 25). Se practicó ecocardiografía transtorácica a un total de 146 pacientes presentado disfunción del ventrículo derecho un 20% de los casos analizados.

Tabla 25. Parámetros de gravedad al diagnóstico²⁵

Característica	Mediana (RIC)
Ratio SatO ₂ /FiO ₂	452 (426-462)
Ratio PO ₂ /FiO ₂	328 (261-431)
Frec. Cardíaca	94 (78-110)
Frec. Respiratoria	16 (14-22)
TAS	130 (115-150)

La positividad para los anticuerpos a β 2GP1 isotipo IgA se asoció de forma significativa con las formas de presentación más graves, es decir, con un PESI de riesgo alto [21% (20) frente a 8% (4), OR 3,13 (IC 95% 1,00-9,73); (p=0,048)] (figura 15).

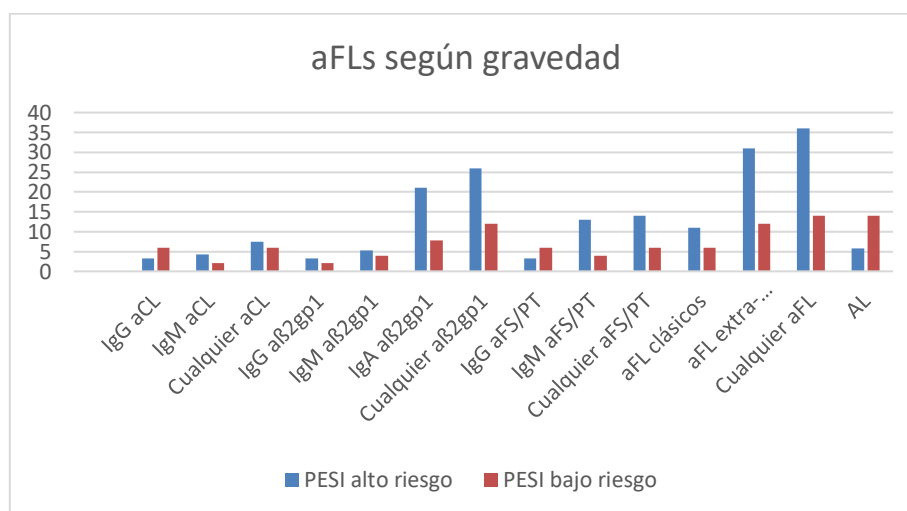


Figura 15. Distribución de los anticuerpos aFL según la gravedad en la presentación del TEP. Acrónimos y abreviaturas: aFL, antifosfolípido; aCL, anticardiolipina; a β 2GP1, anti-beta2glicoproteína 1; aFS/PT, anti-fosfatidilserina-protrombina.

²⁵ Abreviaturas y acrónimos: SatO₂, saturación de oxígeno; FiO₂, fracción inspirada de oxígeno; Frec, frecuencia; PO₂, presión de oxígeno; TAS, tensión arterial sistólica.

No se halló asociación entre el resto de los parámetros de gravedad y los diferentes anticuerpos aFL.

5. Tratamiento recibido

Todos los pacientes recibieron tratamiento anticoagulante en la fase aguda. Se indicó heparina de bajo peso molecular en 26 pacientes (14%), fármacos AVK en 97 pacientes (54%), rivaroxabán en 45 pacientes (25%), apixabán en 17 pacientes (9,4%) y dabigatrán y fondaparinux en 1 paciente, respectivamente (0,6%).

La mediana del tiempo bajo terapia anticoagulante fue de 24 meses (RIC 10-24) en los ETEV no provocados frente a 20 meses en los provocados (RIC: 3-24) ($p=0,007$).

La terapia indicada para los 16 pacientes positivos para los anticuerpos aFL clásicos se expone a continuación. Cuatro pacientes recibieron HBPM (25%), 8 pacientes AVK (50%), 5 pacientes rivaroxaban (31%) y 2 pacientes apixaban (16%). Uno de los pacientes bajo tratamiento con AVK se pasó a HBPM al sufrir una recurrencia trombótica; un paciente bajo terapia con apixaban y otro con rivaroxaban se cambiaron a AVK ante la positividad para los aFL clásicos.

Un total de 4 pacientes presentaron triple positividad, recibiendo 2 de ellos terapia con AVK, 1 con rivaroxaban y otro con HBPM tras sufrir una recurrencia trombótica en forma de TEP encontrándose bajo tratamiento con AVK, con INR dentro de rango terapéutico. Hay que señalar que el paciente tratado con rivaroxaban no presentó complicaciones trombóticas ni hemorrágicas.

La terapia indicada en los 35 pacientes positivos para los anticuerpos aFL extra-criterio se distribuyó de la siguiente manera: seis pacientes reciben tratamiento con HBPM (17%), 19 pacientes con AVK (54%), 4 pacientes con rivaroxaban (11%) y 4 con apixaban (11%) (figura 17).

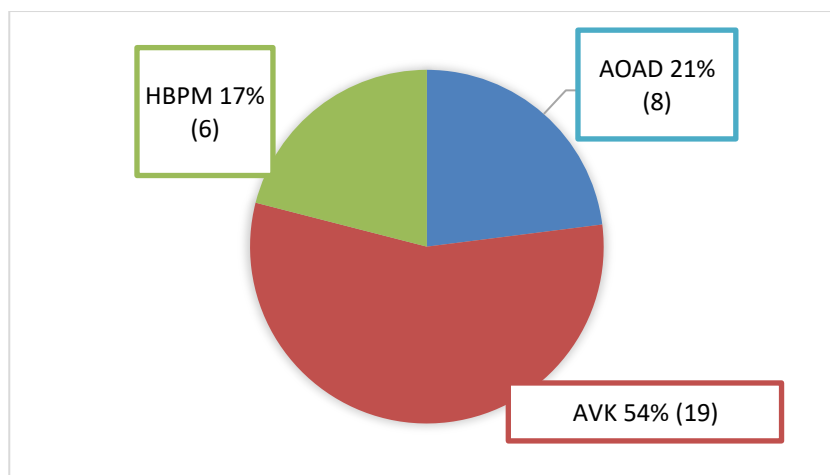


Figura 17. Terapia anticoagulante en pacientes positivos para aFL extra-criterio. Acrónimos y abreviaturas: HBPM, heparina de bajo peso molecular; AOAD, anticoagulantes orales de acción directa; AVK, anti-vitamina K

Además, en relación con otras terapias no anticoagulantes cabe destacar que: siete pacientes recibieron terapia fibrinolítica (4%), en 3 pacientes se realizó trombectomía mecánica (2%), en otros 3 se colocó un filtro de cava (2%) y en uno se colocó un stent vascular (0,6%). Ninguno de estos pacientes era positivo para los anticuerpos aFL clásicos o extra-criterio.

6. Diagnóstico oncológico

Un total de 10 pacientes (5.5%) fueron diagnosticados de un proceso oncológico durante el seguimiento, siendo la neoplasia de colon la más prevalente, diagnosticada en 3 pacientes, seguida del cáncer de pulmón en 2 pacientes. De los pacientes con neoplasias en el seguimiento, 4 fueron positivos para anticuerpos aFL extra-criterio y uno para un anticuerpo aFL clásico (tabla 26).

Tabla 26. Distribución de los anticuerpos aFL en los pacientes oncológicos.²⁶

Enf. oncológica	Edad (mediana/años)	aβ2GP1 IgA	aβ2GP1 IgM	AFS/PT IgG	AFS/PT IgM
Ca colon	77	Si	No	No	No
Ca anaplásico tiroides	94	Sí	No	Sí	No
Ca pulmón	63	Si	No	No	No
Melanoma	78	Sí	Sí	Sí	Sí
NMPC	85	Sí	No	Sí	No

7. Exitus

Durante el seguimiento fallecieron 34 pacientes, es decir, la mortalidad global fue del 19%, y la tasa de mortalidad anual del 9,5%. La mediana de supervivencia fue de 404 días (RIC 52-624). Siete pacientes (3,9%) fallecieron en la fase aguda de la ETEV y el resto durante el seguimiento. En el periodo prepandemia fallecieron un total de 17 pacientes siendo la principal causa de muerte la ETEV (46%), seguido de las neumonías (20%) (figura 18).

²⁶ Acrónimos y abreviaturas: Ca, cáncer; NMPC, neoplasia mieloproliferativa crónica; aβ2GP1, anti-beta2glicoproteína 1; aFS/PT, anti-fosfatidilserina-protrombina.

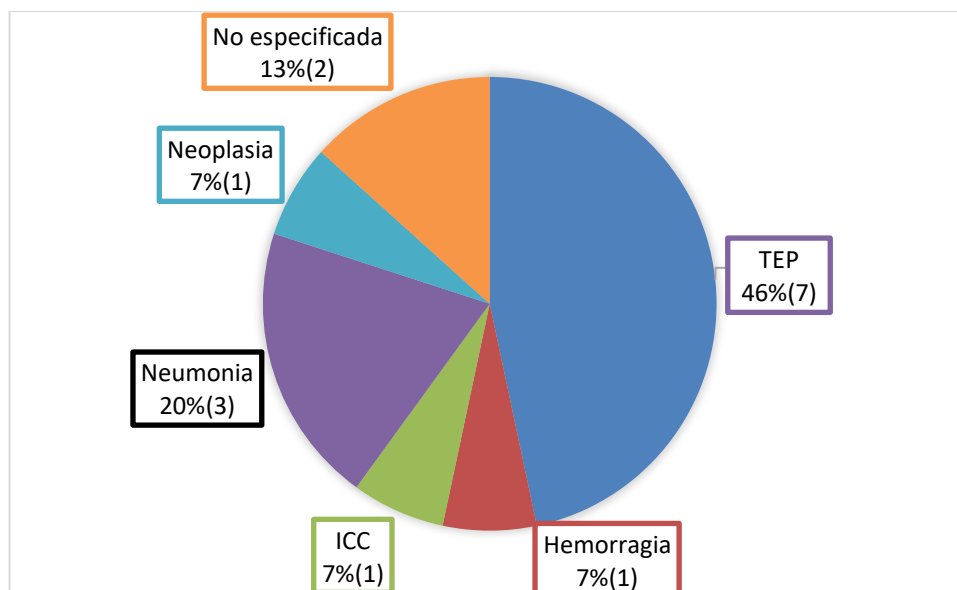


Figura 18. Causas de exitus pre-pandemia.
Acrónimos y abreviaturas: TEP, tromboembolismo pulmonar;
ICC, Insuficiencia cardíaca congestiva.

Sin embargo, si se incluye en el análisis el periodo global de seguimiento, la ETEV pierde peso (20%), aumentando la proporción de fallecimientos por neumonía (15%), por infección COVID (9%) y por insuficiencia respiratoria (12%) (figura 19).

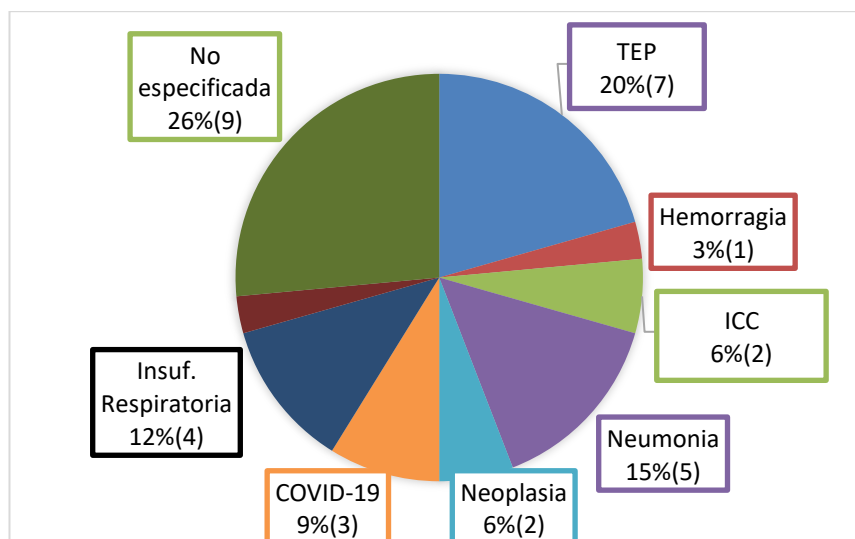


Figura 19. Causas de exitus global.
Acrónimos y abreviaturas: TEP,
tromboembolismo pulmonar

La mortalidad se asoció con las variables que se recogen seguidamente: edad [mediana 86 años (RIC 76 90) frente a 72 años (RIC 49 83); OR 4,04 (IC 95% 1,48-11,05); $p=0,006$]; HTA [77%

(26) frente a 54% (79); OR 2,79 (IC 95% 1,18-6,58); $p=0,019$]; enfermedad neurológica [59% (20) frente a 23% (34); OR 4,7 (IC 95% 2,15-10,31; $p<0,001$]; la enfermedad cerebrovascular [23% (8) frente a 4% (6); OR 7,23 (IC95% 2,31-22,56); $p=0,001$]; y formas de presentación más graves [87% (21) frente a 61% (74); OR 4,54 (IC 95% 1,28-16,05); $p=0,019$] (tabla 27).

Se asociaron a una mayor mortalidad, aunque sin alcanzar la significación estadística, la positividad para los anticuerpos $\alpha 2\text{GP1}$ isotipo IgA [27% (9) frente a 14% (20); OR 2,26 (IC 95% 0,92- 5,55); $p=0,06$] y para los anticuerpos aFS/PT [21% (7) frente a 9,6% (14); OR 2,44 (IC 95% 0,9-6,62); $p= 0,080$].

Tabla 27. Factores predictivos asociados de exitus: OR no ajustadas²⁷

Variable	Exitus (n=34)	No Exitus (n=147)	OR (IC 95%)	p
Edad (años) Mediana (RIC)	86 (RIC 76 90)	72 (RIC 49 83)	4,04 (1,48-11,05)	0,006
Mayores 65 años	32 (94%)	109 (74%)	1,05 (1,02-1,09)	<0,001
Sexo (%mujer)	22 (65%)	79 (54%)	0,62 (0,28-1,35)	0,248
HTA	26 (77%)	79 (54%)	2,79 (1,18-6,58)	0,019
DM	7 (21%)	20 (14%)	1,63 (0,62-4,24)	0,307
Dislipemia	13 (38%)	52 (35%)	1,11 (0,51-2,41)	0,754
Obesidad	18 (58%)	52 (46%)	1,65 (0,74-3,70)	0,237
Tabaco activo	4 (12%)	22 (15%)	0,75 (0,24-2,34)	0,623
Alcohol	2 (5,9%)	17 (12%)	0,47 (0,1-2,15)	0,340
EII	1 (2,9%)	3 (2,1%)	1,44 (0,14-14,33)	0,749
ECV	14 (41%)	39 (27%)	1,9 (0,88-4,16)	0,094
ERC	4 (12%)	13 (9%)	1,36 (0,41-4,47)	0,600
E. neurológica	20 (59%)	34 (23%)	4,74 (2,16-10,39)	<0,001
E. cerebrovasc.	8 (23%)	6 (4%)	7,23 (2,31-22,56)	0,001
EPOC	5 (15%)	14 (9,5%)	1,60 (0,54-4,87)	0,378
AOS	1 (2,9%)	19 (13%)	0,20 (0,02-1,56)	0,128
ETEV previo	3 (8,8%)	23 (16%)	0,76 (0,16-3,63)	0,308
Anemia	9 (27%)	39 (27%)	0,98 (0,42-2,3)	0,994
Sangrado	3 (10%)	7 (5,3%)	2 (0,48-8,23)	0,330
Neoplasia en seguimiento	4 (12%)	6 (4,2%)	3,06 (0,81-11,54)	0,090
PESI alto riesgo	21(88%)	74 (61%)	4,54 (1,28-16,05)	0,019
Taquipnea	16 (57%)	44 (32%)	2,78 (1,21-6,39)	0,016
Disfunción de VD	8 (38%)	29 (23%)	2,11 (0,79-5,6)	0,152
Insuficiencia respiratoria	18 (70%)	39 (36%)	4,67 (1,86-11,68)	0,001
aB2GP1 IgG	1 (2,9%)	4 (2,7%)	1,07 (0,11-9,94)	0,944
aB2GP1 IgM	2 (5,9%)	7 (4,8%)	1,24 (0,24-6,25)	0,787
aB2GP1 IgA	9 (27%)	20 (14%)	2,28 (0,93-5,60)	0,071
aCL IgG	1 (2,9%)	6 (4,1%)	0,7 (0,08-6,07)	0,757
aCL IgM	1 (2,9%)	7 (4,8%)	0,6 (0,07-5,06)	0,645
AfS/PT IgG	3 (8,8%)	6 (4,1%)	2,25 (0,53-9,52)	0,263
AfS/PT IgM	5 (15%)	11 (7,5%)	2,11(0,68-6,55)	0,189
AL	2 (6,5%)	11 (8,1%)	0,78 (0,16-3,72)	0,767

En el análisis multivariante, la única variable asociada con la mortalidad de forma independiente fue la presencia de enfermedad cerebrovascular [OR:4,54; IC95% (1,06-19,43), p= 0,04].

²⁷ Acrónimos y abreviaturas: RIC, rango intercuartílico; HTA, hipertensión arterial; DM, diabetes mellitus; EII, enfermedad inflamatoria intestinal; ECV, enfermedad cardiovascular; ERC, enfermedad renal crónica; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AOS; apnea obstructiva del sueño; ETEV, enfermedad tromboembólica venosa; aFL, antifosfolípido; aCL, anticardiolipina; aB2GP1, anti-beta2glicoproteína 1; aFOS/PT, anti-fosfatidilserina-protrombina; AL, anticoagulante lúpico NE, no estimable.

8. Exitus por TEP

En nuestra cohorte, 7 pacientes sufrieron exitus por TEP. El único factor de riesgo asociado al exitus por ETEV de forma significativa fue la presencia de enfermedad cerebrovascular [33,3% (2) frente 6,4% (11); OR 7,36 (IC 95% 1,21-44,7); p=0,03].

Se asoció a una mayor mortalidad, aunque sin alcanzar la significación estadística la triple positividad para anticuerpos aFL [16,7% (1) frente a 1,7% (3); OR 11,26 (IC 95% 0,99-128,18); p=0,05] (tabla 28).

Tabla 28. Factores predictivos asociados con el exitus por ETEV: OR no ajustadas²⁸

Variable	Exitus por ETEV (n=7)	No Exitus por ETEV (n=174)	OR (IC 95%)	p
Edad (años) Mediana (RIC)	86 (RIC: 72-90)	76 (RIC: 51-85)	1,05 (0,98-1,13)	0,130
Mayores 65 años	6 (100%)	133 (77%)	2,86 (0,32-25,06)	0,340
Sexo (%mujer)	4 (67%)	95 (55%)	0,6 (0,1-3,41)	0,570
HTA	4 (67%)	99 (57%)	1,49 (0,26-8,38)	0,640
DM	0 (0%)	27 (16%)	NE	0,999
Dislipemia	2 (33%)	63 (36%)	0,87 (0,15-4,9)	0,870
Obesidad	3 (50%)	65 (48%)	1,09 (0,21-5,60)	0,910
Tabaco activo	1 (17%)	24 (14%)	1,24 (0,13-11,09)	0,840
Alcohol	1 (17%)	18 (10,4%)	1,72 (0,19-15,57)	0,620
EII	1 (17%)	3 (1,7%)	11,33 (0,99-128,9)	0,050
ECV	2 (33%)	50 (29%)	1,23 (0,21-6,93)	0,810
ERC	0 (0%)	17 (9,8%)	NE	0,999
E. neurológica	3 (50%)	50 (29%)	2,46 (0,48- 12,6)	0,280
E. cerebrovascular	2 (33%)	11 (6,4%)	7,36 (1,21-44,7)	0,030
EPOC	3 (50%)	16 (9,2%)	9,81 (1,82-52,69)	0,080
AOS	0 (0%)	20 (12%)	NE	0,999
ETEVEV previo	0 (0%)	26 (15%)	NE	0,999
Anemia	2 (33%)	46 (27%)	1,38 (0,24-7,79)	0,710
Sangrado	1 (33%)	9 (5,7%)	8,33 (0,68-100)	0,090
Neo seguimiento	0 (0%)	10 (5,8%)	NE	0,990
PESI alto riesgo	5 (100%)	88 (63%)	NE	0,997
Insuf. Respirat.	5 (100%)	51 (37%)	NE	0,996
aB2GP1 IgG	1 (17%)	4 (2,3%)	8,40 (0,79-89,9)	0,070
aB2GP1 IgM	0 (0%)	9 (5,2%)	NE	0,999
aB2GP1 IGM/IGG	1 (17%)	11 (6,4%)	2,94 (0,31-27,45)	0,340
aB2GP1 IgA	2 (33%)	27 (16%)	2,70 (0,47-15,50)	0,260
aB2GP1 cualquier	2 (33%)	35 (21%)	1,97 (0,34-11,20)	0,440
aCL IgG	1 (17%)	6 (3,5%)	5,56 (0,56-55,31)	0,140
aCL IgM	0 (0%)	8 (4,6%)	NE	0,999
aCL cualquier	1 (17%)	12 (6,9%)	2,68 (0,29-24,84)	0,380
aFL clásicos	1 (17%)	14 (8,1%)	2,10 (0,23-19,23)	0,500
AFS/PT IgG	0(0%)	9 (5,2%)	NE	0,999
AFS/PT IgM	0 (0%)	15 (8,7%)	NE	0,999
AFS/PT IgM/IgG	NE	20 (12%)	NE	0,990
AL	1 (17%)	12 (7,5%)	2,48 (0,26-23)	0,420
Triple positividad	1 (17%)	3 (1,7%)	11,26 (0,99-128,18)	0,050
aFL extra-criterio	2 (33%)	40 (23%)	1,66 (0,29-9,41)	0,560
Cualquier aFL	2 (33%)	48 (28%)	1,30 (0,23-7,34)	0,760

²⁸ Acrónimos y abreviaturas: RIC, rango intercuartílico; HTA, hipertensión arterial; DM, diabetes mellitus; EII, enfermedad inflamatoria intestinal; ECV, enfermedad cardiovascular; ERC, enfermedad renal crónica; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AOS; apnea obstructiva del sueño; ETEVEV, enfermedad tromboembólica venosa; Insuf. Respirat; insuficiencia respiratoria; aFL, antifosfolípido; aCL, anticardiolipina; aB2GP1, anti-beta2glicoproteína 1; aFS/PT, anti-fosfatidilserina-protrombina; AL, anticoagulante lúpico; NE, no estimable.

9. Recurrencias trombóticas

Las recurrencias trombóticas ocurrieron en un 9,3% (16/172) de los pacientes. De las 16 recurrencias solo una fue arterial en el territorio coronario, ocurriendo el resto en el territorio venoso. El 50% (8/16) de los pacientes que recurrieron eran positivos para anticuerpos aFL, de ellos el 50% (4/8) lo eran para los anticuerpos aFL clásicos y el otro 50% (4/8) para los anticuerpos aFL extra-criterio.

La mediana de tiempo hasta la recurrencia fue de 17 meses (RIC: 10-18) y la tasa de recurrencia anual del 4,6%.

El 63% (10/16) de los pacientes que recurrieron se encontraban sin terapia anticoagulante en el momento de la recurrencia. De los 8 pacientes con positividad para anticuerpos aFL clásicos se produjo la recurrencia en 4, estando 2 de ellos anticoagulados con AVK y los otros 2 sin terapia anticoagulante. De los 35 pacientes con positividad para anticuerpos aFL extra-criterio recurrieron 4 (11%), no encontrándose ninguno de ellos anticoagulado.

El TEP fue la forma más frecuente de recurrencia (50%) seguido de la TVP en el 25% de los casos.

La distribución del 2º evento tromboembólico según el episodio inicial se muestra en la (figura 20).

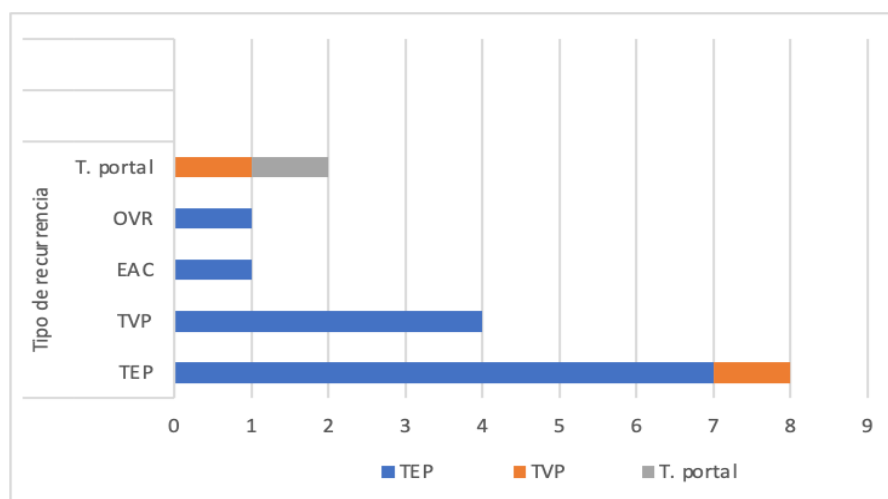


Figura 20. Distribución del 2º evento tromboembólico.
Acrónimos y abreviaturas: OVR, obstrucción venosa retiniana; EAC, enfermedad arterial coronaria; TVP, trombosis venosa profunda; TEP, tromboembolismo pulmonar.

Los factores asociados a las recurrencias trombóticas fueron: la positividad para cualquier anticuerpo aFL [50% (8) frente a 26,3% (41); OR 2,9 (IC 95% 1,02-8,23); $p=0,040$]; para los anticuerpos aFL clásicos [25% (4) frente a 7,7% (12); OR 4,86 (IC 95% 1,32-17,86); ($p= 0,040$)] y la presencia de un patrón de triple positividad [2 (12%) frente a 1 (0,6%); OR 22 (IC 95% (1,87-258); $p=0,01$]. La positividad para los anticuerpos aCL isotipo IgG mostró tendencia a la asociación sin significación estadística [18,8% (3) frente a 6,5% (4); OR 5,42 (IC 95% 0,91-32,30); $p=0,060$] (tabla 29).

No se observaron diferencias en la incidencia de recurrencias entre la ETEV provocada y la no provocada [6,5% (4) frente a 11% (12); $p= 0,339$].

Tabla 29. Factores predictivos asociados con la recurrencia: OR no ajustadas²⁹

Variable	Recurrencia (n=16)	No recurrencia (n=156)	OR (IC 95%)	p
Edad (años) Mediana (RIC)	72 (RIC 39 86)	76 (RIC 55 85)	0,98(0,96-1,00)	0,230
Mayores 65 años	10 (63%)	122 (79%)	0,70 (0,25-2,03)	0,530
Sexo (%mujer)	9 (56%)	88 (43%)	1,03 (0,36-2,91)	0,995
HTA	8 (50%)	92 (59%)	0,60 (0,24-1,89)	0,472
DM	2(13%)	23 (15%)	0,82 (0,17-3,87)	0,801
Dislipemia	4 (25%)	59 (38%)	0,53 (0,16-1,73)	0,308
Obesidad	4 (25%)	65 (53%)	0,30 (0,09-1,07)	0,069
Tabaco activo	5 (31%)	20 (13%)	3,13 (0,98-9,92)	0,053
Alcohol	4 (25%)	14 (9%)	3,42 (0,97-12,05)	0,059
IVC	3 (19%)	21(14%)	1,48 (0,39-5,64)	0,571
ECV	2 (13%)	48(31%)	0,31 (0,06-1,42)	0,130
ERC	1 (6%)	16 (10%)	0,58 (0,07-4,71)	0,608
E. neurológica	4 (25%)	46 (30%)	0,77 (0,23-2,52)	0,696
E. cerebrovascular	1 (6%)	13 (8%)	0,80 (0,09-6,58)	0,831
EPOC	2 (13%)	15 (10%)	1,34 (0,27-6,48)	0,652
Anemia	2 (12%)	42 (27%)	0,38 (0,08-1,77)	0,384
Trombofilia	3 (19%)	17 (11%)	1,88 (0,48-7,29)	0,350
ETEV previo	1 (6%)	23 (15%)	0,38 (0,04-3,03)	0,360
PESI alto riesgo	6 (43%)	83 (66%)	0,37 (0,12-1,15)	0,090
Disfunción de VD	3 (23%)	30 (24%)	0,97 (0,25-3,75)	0,158
HBPM	1 (6%)	16 (10,3%)	0,54 (0,06-4,38)	0,608
Acenocumarol	9 (56%)	87 (56%)	1,02 (0,36-2,87)	0,993
Rivaroxaban	7 (44%)	38 (25 %)	2,41 (0,84-6,92)	0,104
Apixaban	1 (6%)	16 (10%)	0,50 (0,07-4,71)	0,608
aB2GP1 IgG	1 (6%)	3 (1,9%)	3,40 (0,33-34,75)	0,305
aB2GP1 IgM	2 (13%)	6 (4%)	3,57(0,65-19,38)	0,142
aB2GP1 IGM/IGG	2 (13%)	8 (5%)	2,64(0,51-13,67)	0,250
aB2GP1 IgA	3 (19%)	24 (16%)	1,20 (0,32-4,55)	0,734
aB2GP1 cualquier	5 (31%)	29 (19%)	1,90 (0,61-5,9)	0,260
aCL IgG	2 (13%)	4 (3%)	5,42 (0,91-32,30)	0,060
aCL IgM	2 (13%)	5 (3%)	4,31 (0,76-24,30)	0,090
aCL cualquier	3 (19%)	10 (7%)	2,95 (1,03-8,37)	0,040
aFL clásicos	4 (25%)	10(7%)	4,83 (1,31-17,74)	0,018
AFS/PT IgG	2 (13%)	6 (4%)	3,57(0,65-19,38)	0,140
AFS/PT IgM	3 (19%)	13 (8%)	2,53 (0,64-10,06)	0,180
AFS/PT IgM/IgG	3 (19%)	17 (11%)	1,88 (0,48-7,29)	0,350
AL	2 (13%)	10 (7%)	2,07(0,41-10,5)	0,370
Triple positividad	2 (13%)	1 (0,6%)	21,85 (1,86-256)	0,014
aFL extra-criterio	6 (38%)	34 (22%)	2,07 (0,7-6,1)	0,169
Cualquier aFL	8 (50%)	39 (25%)	2,97 (1,04-8,45)	0,041

²⁹ Acrónimos y abreviaturas: RIC, rango intercuartílico; HTA, hipertensión arterial; DM, diabetes mellitus; EII, enfermedad inflamatoria intestinal; ECV, enfermedad cardiovascular; ERC, enfermedad renal crónica; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AOS; apnea obstructiva del sueño; ETEV, enfermedad tromboembólica venosa; aFL, antifosfolípido; aCL, anticardiolipina; aB2GP1, anti-beta2glicoproteina 1; aFS/PT, anti-fosfatidilserina-protrombina; AL, anticoagulante lúpico.

En cuanto a la ETEV no provocada, los factores de riesgo asociados a la recurrencia se describen seguidamente: el consumo de tabaco [42% (5) frente a 14% (14); OR 4,28 (IC 95% 1,19-15,40); $p=0,026$]; y el consumo de alcohol [33% (4) frente a 8% (8) OR 5,62 (IC 95% 1,38-22,83); $p=0,016$].

No encontramos asociación con el perfil de anticuerpos aFL (tabla 30).

Tabla 30. Recurrencia según anticuerpos aFL en la ETEV no provocada. OR no ajustadas³⁰

Variable	Recurrencia (n=12)	No Recurrencia (n=98)	OR (IC 95%)	p
aB2GP1 IgG	1 (8,3%)	2 (2%)	4,36 (0,365-52,118)	0,244
aB2GP1 IgM	1 (8,3%)	5 (5%)	1,69 (0,181-15,822)	0,642
aB2GP1 IGM/IGG	1 (8,3%)	7 (7,1%)	1,18(0,133-10,225)	0,999
aB2GP1 IgA	3 (25%)	19 (19%)	1,38 (0,342-5,617)	0,648
aB2GP1 cualquier	4 (33%)	24 (25%)	1,54 (0,426-5,575)	0,497
aCL IgG	1 (8,3%)	3 (3,1%)	2,87 (0,275-30,116)	0,374
aCL IgM	1 (8,3%)	3 (3,1%)	2,87 (0,275-30,116)	0,999
aCL cualquier	1 (8,3%)	6 (6,1%)	1,39 (0,153-12,674)	0,165
aFL clásicos	1 (8,3%)	8 (8,2%)	2,25 (0,41-12,09)	0,345
AFS/PT IgG	1 (8,3%)	4 (4,1%)	2,13 (0,219-20,857)	0,445
AFS/PT IgM	2 (17%)	7 (7,1%)	2,60 (0,474-14,257)	0,254
AFS/PT IgM/IgG	2 (17%)	10 (10%)	1,76 (0,337-9,193)	0,618
AL	1 (9,1%)	24 (24,5%)	1,74 (0,184-16,419)	0,295
Triple positividad	1 (8,3%)	1 (1%)	8,81 (0,515-151,09)	0,207
aFL extra-criterio	5 (42%)	24 (25%)	2,20 (0,640- 7,584)	0,136
Cualquier aFL	6 (50%)	28 (29%)	2,50 (0,743-8,413)	0,139

³⁰ Acrónimos y abreviaturas: aFL, antifosfolípido; aCL, anticardiolipina; aβ2GP1, anti-beta2glicoproteína 1; aFS/PT, anti-fosfatidilserina-protrombina; AL, anticoagulante lúpico

10. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Durante el seguimiento un 6,1% de los pacientes (10/163) fue diagnosticado de HPTEC, con una tasa anual de 3,06%.

Los factores de riesgo asociados de forma significativa al desarrollo de HPTEC fueron: la edad [mediana 82 (RIC 79-86) frente 74 (RIC 50 85) OR 1,06 (IC 95% 1-1,12); p=0,04]; la presencia de insuficiencia respiratoria en la fase aguda de la ETEV [77,8% (7) frente a 34,9% (44); OR 6,52 (IC 95% 1,29-32,74); p=0,023]; y la positividad para los anticuerpos a β 2GP1 isotipo IgA [50% (5) frente a 14,8% (23); OR 5,7 (IC 95% 1,53-21,40); p=0,008] (tabla 31).

Tabla 31. Factores de riesgo asociados con el desarrollo de HPTEC. OR no ajustadas³¹

Variable	HPTEC (n=10)	No HPTEC (n=153)	OR (IC 95%)	p
Edad (años) Mediana (RIC)	82 (RIC 79 86)	74 (RIC 50 85)	1,06 (1-1,12)	0,047
Sexo (%mujer)	7 (70%)	85 (56%)	0,50 (0,12-2,03)	0,379
HTA	8 (80%)	88 (58%)	3,04 (0,6-14,81)	0,180
DM	1 (10%)	24 (16%)	0,60 (0,73-5)	0,632
Dislipemia	3 (30%)	56 (37%)	0,73 (0,18-2,96)	0,675
Obesidad	4 (40%)	60 (49%)	0,70 (0,188-2,6)	0,578
Tabaco activo	1 (10%)	23 (15%)	0,60 (0,07-5,09)	0,666
Alcohol	1 (10%)	16 (11%)	0,90 (0,1-7,56)	0,963
IVC	2 (20%)	22 (14%)	1,59 (0,31-8,03)	0,629
ECV	4 (40%)	44 (29%)	1,73 (0,46-6,45)	0,410
ERC	2 (20%)	13 (8,6%)	2,73 (0,52-14,22)	0,240
E. neurológica	2 (20%)	49 (32%)	0,52 (0,1-2,56)	0,434
Enf. cerebrovasc.	1 (10%)	12 (7,9%)	1,21 (0,14-10,34)	0,808
EPOC	1 (10%)	14 (9,2%)	0,96 (0,11-8,12)	0,928
AOS	2 (20%)	17 (11%)	2,02 (0,39-10,35)	0,404
I. respiratoria	7 (78%)	43 (34%)	6,67 (1,32- 33,53)	0,021
aB2GP1 IgG	NE	4 (2,6%)	NE	0,999
aB2GP1 IgM	NE	9 (5,8%)	NE	0,999
aB2GP1 IgA	5 (50%)	30 (20%)	5,95 (1,59-22,27)	0,008
aCL IgG	NE	6 (4%)	NE	0,999
aCL IgM	NE	8 (5,2%)	NE	0,999
AFS/PT IgG	NE	7 (4,5%)	NE	0,999
AFS/PT IgM	NE	16 (11%)	NE	0,999
AL	NE	12 (8,3%)	NE	0,999
Triple positividad	NE	3 (2%)	NE	0,999

³¹ Acrónimos y abreviaturas: RIC, rango intercuartílico; HTA, hipertensión arterial; DM, diabetes mellitus; EII, enfermedad inflamatoria intestinal; ECV, enfermedad cardiovascular; ERC, enfermedad renal crónica; IVC, insuficiencia venosa crónica; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AOS; apnea obstructiva del sueño; ETEV, enfermedad tromboembólica venosa; aFL, antifosfolípido; aCL, anticardiolipina; aB2GP1, anti-beta2glicoproteína 1; aFS/PT, anti-fosfatidilserina-protrombina; AL, anticoagulante lúpico; NE, no estimable.

11. Síndrome postrombótico

Un 15,9% de los pacientes (26/163) fueron diagnosticados de SPT en el seguimiento.

Los factores de riesgo asociados de forma significativa con el desarrollo de SPT fueron: la presencia de insuficiencia venosa crónica [27% (7) frente a 12% (17); OR 2,83(IC 95% 2,83(1,04-7,74); p=0,041]; y la ERC [23% (6) frente a 7,4% (11); OR 3,73 (IC 95% 1,24-11,22); p=0,019] (tabla 32).

No se encontró asociación entre el desarrollo de SPT y la positividad los anticuerpos aFL.

Tabla 32. Factores predictivos asociados al desarrollo de síndrome postrombótico: OR no ajustadas³²

Variable	SPT (n=26)	No SPT (n=137)	OR (IC 95%)	p
Edad (años) Mediana (RIC)	72 (47-87)	76 (55-85)	0,99 (0,97-1,01)	0,390
Sexo (%mujer)	14 (54%)	84 (56%)	1,09 (0,47-2,52)	0,783
HTA	14 (54%)	88 (60%)	0,82 (0,35-1,89)	0,592
DM	3 (12%)	22 (15%)	0,71 (0,19-2,55)	0,657
Dislipemia	7 (27%)	57 (39%)	0,61 (0,24-1,55)	0,262
Obesidad	10 (53%)	59 (47%)	1,20 (0,45-3,16)	0,805
Tabaco activo	5 (19%)	20 (14%)	1,50 (0,5-4,46)	0,446
Alcohol	3 (12%)	15 (10%)	1,13 (0,3-4,19)	0,829
IVC	7 (27%)	17 (12%)	2,83(1,04-7,74)	0,041
Qx varices	1 (3,8%)	6 (3,9%)	0,99 (0,11-8,60)	0,960
ECV	9 (35%)	42 (28%)	1,33 (0,55-3,22)	0,520
ERC	6 (23%)	11 (7,4%)	3,73 (1,24-11,22)	0,019
E. neurológica	6 (23%)	45 (30%)	0,66 (0,25-1,77)	0,451
E. cerebrovasc.	2 (7,7%)	11 (7,4%)	0,99 (0,20-4,71)	0,963
EPOC	3 (12%)	13 (9%)	1,13 (0,30-4,19)	0,742
AOS	1 (3,8%)	19 (13%)	0,28 (0,37-2,27)	0,214
ETEV previo	6 (23%)	20 (14%)	2 (0,72-5,6)	0,219
Anemia	3 (12%)	42 (28%)	0,31 (0,09-1,11)	0,083
Sangrado	1 (3,8%)	9 (6,5%)	0,57 (0,07-4,72)	0,600
PESI alto riesgo	12 (67%)	78 (63%)	1,08 (0,38-3,08)	0,789
HBPM	2 (7,7%)	17 (12%)	0,45 (0,1-2,05)	0,570
Acenocumarol	16 (62%)	81 (55%)	1,46 (0,62- 3,42)	0,520
Rivaroxaban	7 (27%)	38 (26%)	1,13 (0,44- 2,9)	0,890
Apixaban	3 (2%)	14 (10%)	1,31 (0,35-4,93)	0,742
aB2GP1 IgG	0(0%)	4 (2,7%)	NE	0,999
aB2GP1 IgM	2 (7,7%)	7 (4,7%)	1,76 (0,34-8,98)	0,533
aB2GP1 IGM/IGG	2 (7,7%)	9 (6%)	1,20 (0,24-5,85)	0,646
aB2GP1 IgA	4 (15%)	23 (16%)	0,94 (0,3-2,98)	0,984
aCL IgG	1 (3,8%)	5 (3,4%)	1,2 (0,44-3,24)	0,904
aCL IgM	0 (0%)	8 (5,4%)	0,99(0,11-8,6)	0,999
aCL cualquier	1 (3,8%)	11 (7%)	NE	0,579
AfS/PT IgG	3 (12%)	5 (3,4%)	0,47(0,05-3,83)	0,085
AfS/PT IgM	3 (12%)	13 (8,8%)	1,42 (0,37- 5,38)	0,655
AL	3 (14%)	9 (6,4%)	3,23(0,75-13,86)	0,241

³² Acrónimos y abreviaturas: RIC, rango intercuartílico; HTA, hipertensión arterial; DM, diabetes mellitus; EII, enfermedad inflamatoria intestinal; ECV, enfermedad cardiovascular; ERC, enfermedad renal crónica; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AOS; apnea obstructiva del sueño; ETEV, enfermedad tromboembólica venosa; aFL, antifosfolípido; aCL, anticardiolipina; aB2GP1, anti-beta2glicoproteína 1; aFS/PT, anti-fosfatidilserina-protrombina; AL, anticoagulante lúpico.; NE, no estimable.

12. Sangrado mayor

Un 5,5% de los pacientes (10/172) sufrió un sangrado mayor en el seno de la terapia anticoagulante, lo que supone una tasa anual de sangrado mayor del 2,7%.

Las complicaciones hemorrágicas fueron de origen gastrointestinal en el 50% de los casos (5/10); se produjeron dos sangrados intracraneales (20%); dos episodios de sangrado de partes blandas (20%); y una epistaxis amenazante (10%); (figura 21).

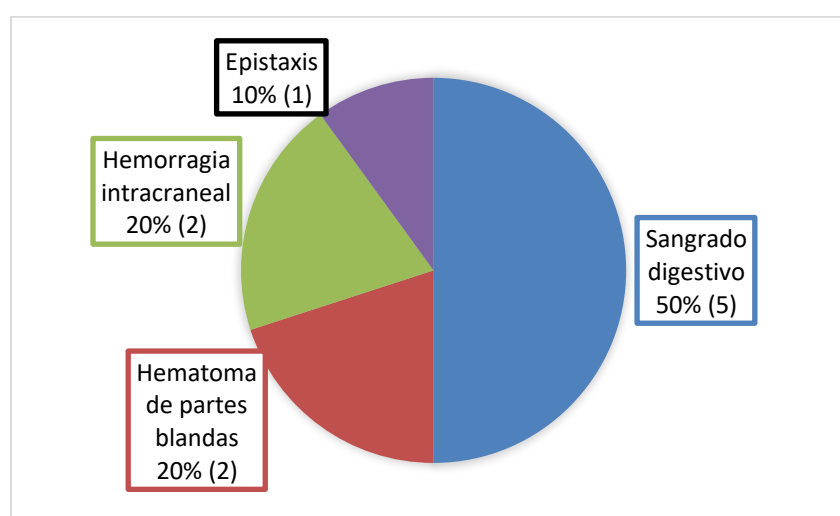


Figura 21. Distribución de las complicaciones hemorrágicas.

Seguidamente se describe el tratamiento anticoagulante bajo el que se produjeron las complicaciones hemorrágicas; fármacos AVK en un 40% de los casos (4/10), rivaroxaban en un 30% (3/10) y HBPM 30% (3/10).

Tras el sangrado se reinició la anticoagulación en el 50% de los casos (5/10). Los fármacos utilizados en este supuesto fueron: HBPM en un 40% de los casos (2/5), prescribiéndose en los 3 restantes acenocumarol, rivaroxaban y apixaban, respectivamente.

Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de sangrado mayor se enuncian a continuación: la ERC [33% (3) frente a 8,8% (14); OR 5,17 (IC 95% 1,16-22,98); p=0,031], la anemia [67% (6)

frente a 23% (37); OR 6,59(IC 95% 1,57-27,66); p=0,010] y la hipotensión arterial en la fase aguda de la ETEV [37% (3) frente a 11% (16); OR 4,46(1,01-19,72); p=0,040] (tabla 33).

No se objetivó asociación entre el riesgo hemorrágico y el perfil de anticuerpos aFL.

Tabla 33. Factores predictivos asociados con el desarrollo de sangrado mayor: OR no ajustadas³³

Variable	Sangrado (n=10)	No sangrado (n=162)	OR (IC 95%)	p
Edad (años) Mediana (RIC)	83 (62-90)	75 (52-85)	1,09 (0,98-1,05)	0,496
Sexo (%mujer)	6 (67%)	89 (56%)	0,82 (0,22-3,07)	0,532
HTA	8 (89%)	91 (57%)	3 (0,61-14,59)	0,170
DM	2 (22%)	24 (15%)	1,42 (0,28-7,13)	0,568
Dislipemia	3 (33%)	60 (38%)	0,72 (0,18-2,93)	0,791
Obesidad	3 (43%)	64 (49%)	0,62 (0,14-2,7)	0,743
Tabaco activo	2 (22%)	22 (14%)	1,42 (0,28-7,13)	0,490
Alcohol	2 (22%)	16 (10%)	2,31 (0,45-11,92)	0,267
ECV	5 (50%)	45 (28%)	2,66 (0,73-9,68)	0,090
ERC	3 (33%)	14 (8,8%)	5,17 (1,16-22,98)	0,031
E. neurológica	3 (33%)	48 (30%)	0,91 (0,22-3,70)	0,842
EPOC	1 (11%)	15 (9,7%)	2,31 (0,45-11,92)	0,868
Anemia	6 (67%)	37 (23%)	6,59 (1,57-27,66)	0,010
ETEVEV previo	2 (20%)	21 (14%)	1,57 (0,31-7,91)	0,580
Hipotensión	3 (37%)	16 (11%)	4,46 (1,01-19,72)	0,040
PESI alto riesgo	7 (88%)	79 (62%)	5,15 (0,62-42,52)	0,120
Disfunción de VD	1 (14%)	30 (23%)	0,47 (0,05-4)	0,593
HBPM	2 (22%)	16 (10%)	3,23 (0,76-13,65)	0,267
Acenocumarol	4 (44%)	90 (57%)	0,50 (0,13-1,84)	0,478
Rivaroxaban	3 (33%)	41 (26%)	1,18 (0,29-4,78)	0,618
Apixaban	1 (11%)	15 (9,4%)	1,44 (0,16-12,46)	0,730
aB2GP1 IgG	0 (0%)	4 (2,6%)	4,16 (0,42-41,23)	0,999
aB2GP1 IgM	1 (11%)	8 (5%)	2,02 (0,22-18,03)	0,444
aB2GP1 IgA	2 (22%)	25 (16%)	2,32 (0,56-9,61)	0,608
aCL IgG	0 (0%)	6 (3,9%)	NE	0,999
aCL IgM	0 (0%)	8 (5,2%)	NE	0,999
AFS/PT IgG	0 (0%)	7 (4,5%)	NE	0,999
AFS/PT IgM	1 (11%)	15 (9,4%)	1,11 (0,13-9,42)	0,868
AL	0 (0%)	12 (8,2%)	NE	0,999

³³ Acrónimos y abreviaturas: RIC, rango intercuartílico; HTA, hipertensión arterial; DM, diabetes mellitus; EII, enfermedad inflamatoria intestinal; ECV, enfermedad cardiovascular; ERC, enfermedad renal crónica; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AOS, apnea obstructiva del sueño; ETEVEV, enfermedad tromboembólica venosa; aFL, antifosfolípido; aCL, anticardiolipina; aB2GP1, anti-beta2glicoproteína 1; aFS/PT, anti-fosfatidilserina-protrombina; AL, anticoagulante lúpico; NE, no estimable.

VIII. DISCUSIÓN

El presente trabajo de investigación es, hasta donde llega nuestro conocimiento, el primer estudio prospectivo centrado en la presencia de anticuerpos aFL clásicos y extra-criterio en la fase aguda de la ETEV sobre la población general. En él se constata la evidencia sobre el valor pronóstico, no sólo de los anticuerpos reseñados en los criterios de clasificación de Sydney, sino también de los anticuerpos aFL extra-criterio. El análisis se efectúa discriminando si los eventos trombóticos son o no provocados. Esto es, si existen o no factores de riesgo mayores que puedan influir sobre la aparición de la trombosis. Por otro lado, la investigación proporciona datos que orientan hacia el valor de los anticuerpos a β 2GP1 isotipo IgA como factores de riesgo de la ETEV y su papel pronóstico en esta entidad.

1. Objetivo principal. Estudio de casos-control

1.1 Demostrar que los pacientes que sufren una ETEV tienen una mayor prevalencia de anticuerpos aFL respecto a la población general

La gran mayoría de las referencias documentadas sobre prevalencia de los anticuerpos aFL en la ETEV proceden de estudios transversales, siendo además estos de una gran variabilidad de resultados (5%-30%) (40). Se han publicado así trabajos acerca del riesgo de sufrir una ETEV en pacientes portadores asintomáticos de anticuerpos aFL (94, 95, 177), como también sobre la incidencia de la ETEV en pacientes con diagnóstico previo de SAF (89, 171, 175). Sin embargo, hasta donde llega nuestro conocimiento, este es el primer análisis prospectivo que recoge la prevalencia de los anticuerpos aFL en la fase aguda de la ETEV.

La presencia de los anticuerpos aFL se considera un factor de riesgo para la ETEV (17), relacionándose tanto con el riesgo de un primer episodio trombótico (94, 95, 177), como con el riesgo de su recurrencia (17, 107, 108, 179, 210). En nuestra investigación la presencia de

anticuerpos aFL clásicos se asocia con la ETEV y también lo hacen los anticuerpos a β 2GP1 isotipo IgA, hecho no demostrado hasta la fecha.

La positividad de los anticuerpos aFLs clásicos en los pacientes de nuestra cohorte es del 8,8%. Un porcentaje coincidente, por tanto, con los resultados obtenidos por *Duarte-García et al.* (99) y por *Miranda et al.* (100). Sin embargo, la positividad de los anticuerpos extra-criterio es superior, al alcanzar el 24% de la muestra. Esto es, casi una cuarta parte de los sujetos que padecen una ETEV son positivos para algún anticuerpo extra-criterio. Eso sí, los anticuerpos a β 2GP1 isotipo IgA son los únicos que muestran una asociación significativa en los pacientes con ETEV sobre la población general. Unas conclusiones similares a las formuladas en su día por *Tortosa et al.*, que demostraban una incidencia de eventos trombóticos del 16% en portadores de anticuerpos a β 2GP1 isotipo IgA.

Los anticuerpos a β 2GP1 isotipo IgA si bien no están incluidos dentro de los criterios clasificatorios de Sydney (84), se asocian con la ETEV en nuestra investigación. Es un hecho conocido, como se constata en el presente trabajo, que la presencia de estos anticuerpos es más común en la población de edad avanzada y en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, sin embargo, el análisis multivariante demuestra que la positividad para los anticuerpos a β 2GP1 isotipo IgA es un factor de riesgo independiente para sufrir una ETEV. Además, cuando se realiza el correspondiente examen en la ETEV no provocada, es decir, en pacientes sin factores de riesgo mayores para ETEV, los anticuerpos a β 2GP1 isotipo IgA se manifiestan también como un factor de riesgo independiente.

En el grupo control, la prevalencia de los anticuerpos aFL clásicos es, de forma paralela a lo ya publicado, del 2,2% (99, 172). Mientras tanto, la de los anticuerpos aFL extra-criterio es del 11%, también de acuerdo con los datos publicitados recientemente (208, 209).

2. Objetivos secundarios: Seguimiento de los casos

2.1 Analizar la mortalidad de los pacientes que sufren una ETEV en función de la positividad de los anticuerpos aFL.

En el presente estudio no se demuestra asociación significativa entre la positividad de anticuerpos aFL en los pacientes con ETEV y la mortalidad global. En concreto, se observa una asociación en el límite de la significación entre la presencia de los anticuerpos a β 2GP1 isotipo IgA y la mortalidad global. De igual manera ocurre con la asociación entre la triple positividad y la mortalidad por ETEV. Este hecho tampoco se pudo demostrar en otras cohortes, como el estudio *Euro-Phospholipid* (175) o en el análisis prospectivo de vida real de *Serrano et al.* (171). Por ello, no podemos defender la existencia de asociación entre mortalidad y presencia de anticuerpos aFL, clásicos o extra-criterio.

La mortalidad se asocia en nuestra cohorte con la edad avanzada, las formas de presentación más grave y la presencia de comorbilidad; en concreto, con los supuestos de HTA y enfermedad neurológica, si bien, el único factor asociado de forma significativa e independiente con la mortalidad es la presencia de enfermedad cerebrovascular. Ello se corresponde asimismo con lo publicado previamente en la literatura científica. Así, *Søgaard et al.* apuntaron a la edad avanzada, la enfermedad cardiovascular y la comorbilidad como factores de riesgo (74). También *Faller et al.* demostraron que la edad, y la hipotensión en el debut eran factores de riesgo independientes de mortalidad (211). En este sentido, considero importante resaltar que la positividad de los anticuerpos a β 2GP1 isotipo IgA en nuestro trabajo presenta asociación significativa con el índice de severidad (PESI) de alto riesgo de la ETEV y este posee un valor pronóstico ampliamente reconocido (202). El bajo número de eventos en nuestra investigación podría ser el motivo por el que los anticuerpos a β 2GP1 isotipo IgA no alcanzan la significación estadística.

La ETEV es una de las principales causas de muerte el mundo occidental (4). En nuestra cohorte, la tasa de mortalidad anual es del 9,5%. Esta tasa es, pues, muy inferior a la publicada en otras investigaciones. Así, el estudio COMMAND VTE -sobre la base de datos del registro informatizado RIETE de vida real- apuntaba una mortalidad del 22,49% al año (212). Y en el trabajo de *Burwen et al.*, ésta era del 22% (213). Ahora bien, tales análisis incluyen a pacientes oncológicos que fallecen por neoplasias en un porcentaje no desdeñable de casos. Por el contrario, en nuestro estudio, de un total de 237 pacientes con ETEV se excluyeron 42 pacientes debido a la existencia de procesos oncológicos asociados a la ETEV. Tal discriminación puede ser la explicación más razonable para la baja letalidad de esta cohorte.

Durante el periodo prepandemia la principal causa de muerte de la cohorte fue la ETEV (59%), seguido de la neumonía (17%). Sin embargo, si se computa el periodo comprendido entre marzo del 2020 y junio del 2021, la ETEV pierde peso (36%), aumentando la proporción de fallecimientos por neumonía (20%), infección COVID-19 (12%) y los fallecimientos sin causa especificada, toda vez que muchos de ellos también podrían deberse a la infección por COVID-19. Los resultados del primer periodo coinciden con lo publicado por de *Søgaard et al.* sobre la base de datos informatizada de la población danesa (74). No obstante, la mayoría de los estudios señalan al cáncer como principal causa de muerte en los pacientes con ETEV (76, 211, 212). En nuestro trabajo, la existencia de cáncer activo es un criterio de exclusión, como se ha mencionado previamente, por lo que la ETEV y las infecciones respiratorias son las principales de muerte.

2.2 Estudiar el riesgo de recurrencia en los pacientes que sufren una ETEV durante los 24 meses de seguimiento, y analizar los factores asociados a la misma.

En el presente estudio, la positividad de los anticuerpos aFL clásicos y, en concreto, la triple positividad se asocia con el riesgo de recurrencia. No obstante, esta asociación pierde significación en la ETEV no provocada. Esto puede estar justificado por la disminución del número de eventos,

si analizamos selectivamente la ETEV no provocada, pero también por el mantenimiento de la terapia anticoagulante durante el periodo de seguimiento. La razón se halla en que las recurrencias bajo terapia anticoagulante, a excepción de situaciones de trombofilia o en casos de terapia anticoagulante subóptima, son raras. La asociación entre recurrencia y positividad de los anticuerpos aFL ya está descrita en la literatura científica (17, 38, 95, 107, 108, 214), ahora bien, en las publicaciones consultadas no disfrutamos de datos sobre las recurrencias en función de la positividad de los anticuerpos aFL en población con ETEV no provocada.

La recurrencia ocurre en el 9,3% de los pacientes en los 2 años de seguimiento. Unos datos similares, pues, a los publicados en otras investigaciones precedentes (9, 24, 25, 178), que señalan un riesgo de recurrencia del 5% al año, finalizado el tratamiento anticoagulante, del 10% a los 2 años y de hasta el 30% a los 10 años.

Las dos terceras partes (10/16) de los pacientes que recurren se encuentran sin terapia anticoagulante. De estos, 2 presentan positividad para aFL clásicos y 4 para los aFL extra-criterio, es decir, el 38% de los pacientes que recurren son positivos para algún anticuerpo aFL y no están anticoagulados. Si bien la casuística no es suficiente para obtener conclusiones, estos resultados apuntan hacia el interés de la determinación de anticuerpos aFL a todos los pacientes que padecen ETEV para la toma de decisiones sobre la retirada de la terapia anticoagulante, como ya han postulado *Connors et al.* (167).

Diversos trabajos demuestran que la tasa de recurrencia es mayor en la ETEV no provocada tras suspender la terapia anticoagulante que en la ETEV provocada (9, 26-28). En nuestra investigación la tasa de recurrencia en la ETEV no provocada es mayor que en la ETEV provocada, aunque esta diferencia no alcanza la significación estadística, probablemente debido al número pequeño de recurrencias en nuestra cohorte.

No existen disimilitudes en la tasa de recurrencia en función de la edad y el género. Aunque hay datos dispares en la literatura científica sobre la influencia de la edad. Mientras que para *White et al.* (215) y *Heit et al.* (34) la recurrencia era superior en los pacientes mayores, otros autores no han descrito, en cambio, diferencias significativas (31, 216, 217). Y en cuanto a la influencia del sexo, hay múltiples trabajos que acreditan un aumento del riesgo de recurrencia ligado al sexo masculino (22, 26, 34). Algo, sin embargo, que no está constatado en nuestra cohorte. Seguramente, otra vez, por el número reducido de eventos producidos.

2.3 Investigar el riesgo de sangrado durante los 24 meses de seguimiento, así como sus causas y factores asociados.

Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de sangrado mayor son la presencia de ERC y de anemia previo al inicio de la terapia anticoagulante. Unos resultados coincidentes con el trabajo de *Schulman et al.* que acreditan que la cifra de hemoglobina y de creatinina son factores de riesgo independientes para el sangrado mayor (204). De igual manera, las escalas de valoración del riesgo hemorrágico en pacientes anticoagulados establecen los siguientes factores, a saber: edad avanzada, hemorragia previa, la anemia, el cáncer activo, el ictus previo, ya sea hemorrágico o isquémico, la enfermedad renal o hepática crónica, el tratamiento antiplaquetario concomitante o el uso de antiinflamatorios no esteroideos, la existencia de otra enfermedad aguda o crónica grave, y el mal control de la anticoagulación (71).

Con todo, no hemos encontrado asociación entre el riesgo hemorrágico y el perfil de anticuerpos aFL en línea con lo publicado por *Konstantinides et al.* ((17)).

Del examen de la muestra efectuada, la tasa anual de sangrado es del 2,7%. Asimismo, la tasa anual de mortalidad por sangrado es del 0,5%, produciéndose sólo 1 muerte por sangrado en un paciente anticoagulado con HBPM. Este dato contrasta con los resultados de otros trabajos, que acogen una tasa muy superior de sangrado. En el metaanálisis de *Linkins et al.*, la tasa de

mortalidad por hemorragia grave fue del 13,4% (218). *Wu et al.* analizaron en su metaanálisis las tasas de letalidad de los AOAD y los AVK, siendo del 0% y 6,8%, respectivamente (219). Nuestra tasa de sangrado letal es afortunadamente tan baja que no nos permite hacer un análisis detallado de esta variable.

Las guías clínicas de ETEV recomiendan el uso de AOAD como terapia de elección (17, 220), sin embargo, en esta cohorte la mayoría de los pacientes reciben terapia anticoagulante con AVK (54%). Una medida justificada, en gran parte, por la ausencia de financiación de dichos fármacos en la Comunidad de Madrid (221).

La duración de la terapia anticoagulante en el grupo de pacientes con ETEV provocada es muy superior a lo recomendado por las guías clínicas (17, 220) con una mediana de 20 meses. Este hecho quizás esté basado en la toma de consideración por parte del médico tratante de la persistencia de otros factores de riesgo intermedio y/o menores de ETEV. A pesar de ello, no se observa un aumento de riesgo hemorrágico en esta cohorte.

2.4 Determinar el riesgo de complicaciones postrombóticas (HPTEC, SPT) durante los 24 meses de seguimiento.

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de HPTEC son la edad y la insuficiencia respiratoria. Los resultados coinciden con los del estudio de *Guérin et al.* (222), que evidencian que la edad avanzada se asocia con el desenvolvimiento de esta complicación. Por otro lado, el estudio de *Yu et al.* prueba que el índice de riesgo intermedio o alto en la fase aguda del TEP es un factor para el desarrollo de HPTEC (223). Este índice incluye, entre sus parámetros, la presencia de insuficiencia respiratoria (224) por lo que nuestros resultados se alinean con los del autor.

Los anticuerpos aFL clásicos se relacionan con el desarrollo de HPTEC (63, 64, 225, 226), mas esta asociación no es significativa en el presente estudio. Por el contrario, nuestro estudio revela que la positividad para los anticuerpos a β 2GP1 isotipo IgA se asocia de forma significativa al desarrollo de la HPTEC, a pesar del número reducido de eventos.

El desarrollo de HPTEC en la ETEV es muy variable en las diferentes series, con una incidencia acumulada que oscila entre el 0,1 y el 11,8% en los dos primeros años de un TEP sintomático (60-62). En nuestra investigación, el 6,2% de los pacientes sufren HPTEC durante el seguimiento, con una tasa anual del 3,1%. La primera descripción de la asociación de la HPTEC y el SAF fue hecha por *Asherson et al.* en 1983 (227). Desde entonces diferentes trabajos han analizado la presencia de los anticuerpos aFL en pacientes con HPTEC con una prevalencia que oscila entre un 10 y un 20% y una incidencia de HPTEC de un 3,5% en pacientes con SAF primario (64).

En cuanto a los factores de riesgo asociados de forma significativa con el desarrollo de SPT en el presente estudio fueron la presencia de insuficiencia venosa crónica y de ERC, no existiendo asociación significativa con la positividad de los anticuerpos aFL.

Los AOAD no son de primera elección en los pacientes con SAF trombótico venoso (228, 229). No obstante, al 50% de los pacientes positivos para anticuerpos aFL clásicos se les administra terapia anticoagulante con AOAD, toda vez que la decisión terapéutica depende del médico, que la mayor de las veces no dispone de los resultados del estudio en el momento de decidir el particularizado tratamiento. A pesar de ello, no se ha producido un incremento de las complicaciones trombóticas ni en los individuos con positividad para los anticuerpos aFL clásicos, ni en los sujetos con anticuerpos extra-criterio anticoagulados con AOAD. Sin embargo, el escaso número de supuestos analizados no nos permite todavía extraer conclusiones.

3. Fortalezas y limitaciones

La fortaleza de nuestra investigación se fundamenta en su carácter prospectivo sobre una cohorte bien definida y constituida por pacientes en la fase aguda de la ETEV. Análisis que se compara. Veamos sus especificidades.

Primera. Hasta dónde llega nuestro conocimiento, este es el primer análisis prospectivo que recoge la prevalencia de los anticuerpos aFL en la fase aguda de la ETEV.

Segunda. La determinación de los anticuerpos aFL se efectuó en las primeras 24 horas del diagnóstico del evento agudo.

Tercera. Nuestro trabajo aporta información de relevancia clínica sobre la prevalencia de los anticuerpos aFL en pacientes con ETEV de edad avanzada. Los pacientes con ETEV y positividad para los anticuerpos aFL presentan una mediana de edad de 84 años. No obstante, son múltiples las investigaciones que definen al SAFp como una patología de pacientes jóvenes (38, 99, 100, 171, 175). En esta cohorte, la determinación de los anticuerpos aFL se realiza de forma sistemática a todos los pacientes ingresados por ETEV aguda, lo que implica la inclusión de una población con una mediana de edad elevada. Ahora bien, en la práctica clínica habitual el análisis de los anticuerpos aFL se realiza en sujetos jóvenes que sufren una ETEV, por lo que no se dispone de información suficiente sobre la prevalencia de los anticuerpos aFL en individuos con ETEV en este grupo etario. *Grimaud et al.* (230) estudiaron la incidencia de la ETEV en pacientes con SAFp de edad avanzada, encontrando la misma en torno al 27% de los pacientes estudiados.

Cuarta. El estudio tiene en cuenta la existencia de factores de riesgo mayores para trombosis, a fin de evitar la influencia de estos en el resultado de las diferentes variables examinadas.

Quinta. En nuestra cohorte se excluyen aquellos pacientes con cáncer y enfermedades autoinmunes sistémicas. Esta circunstancia es importante, ya que las enfermedades oncológicas disfrutan, de un gran impacto en la morbi-mortalidad de los sujetos que sufren ETEV. Y, asimismo, quedaron descartados un total de 14 individuos con EAS para eludir la introducción en el estudio de sujetos con SAF-EAS, y, por ende, con un comportamiento clínico y un pronóstico diferente al SAFp. Todo ello nos ha permitido hacer una evaluación del peso específico de los anticuerpos aFL sobre las distintas variables.

En relación con las limitaciones de nuestra investigación, hemos de realizar las siguientes consideraciones.

Primera. El tamaño de la muestra sólo resultó adecuado para el estudio de la mortalidad, siendo el número de eventos del resto de las variables pronósticas -como las recurrencias, la hipertensión pulmonar tromboembólica o el sangrado mayor- insuficientes para discernir el impacto independiente de los distintos factores de riesgo.

Segunda. La cohorte estaba conformada solo por aquellos pacientes que padecieron una ETEV y precisaron ingreso hospitalario. Lo que supone un sesgo de selección, al incluir sólo pacientes con ETEV grave. Además, al ser una cohorte de un único centro los resultados podrían no ser extrapolables a otros centros.

Tercera. Como ya manifestamos en su momento, el inicio de la pandemia fue una de las causas de pérdidas en el seguimiento, modificándose de esta suerte las causas de exitus.

Cuarta. La falta de una segunda determinación de los anticuerpos aFL en todos los pacientes, en parte justificado por las dificultades inherentes a la pandemia del COVID-19, constituyó otra

restricción. No obstante, en aquellos pacientes en los que se pudo realizar esta segunda determinación, la positividad persistió en el 95% de los casos. Esta pequeña variabilidad puede deberse a errores técnicos o logísticos en el proceso analítico, y no tanto a la negativización de los anticuerpos, dada la sistematización actual de las técnicas de laboratorio que aseguran la reproducibilidad de los resultados. *Serrano et al.* han acreditado, con la evaluación sistemática los $\alpha 2$ GP1 isotipo IgA en pacientes con SAF, que la positividad es extremadamente estable y persiste durante años. Así, seis meses después del primer diagnóstico, el 96% de los pacientes positivos seguían siéndolo (231). Los resultados de *Barilaro et al.* son similares a los 6 meses de seguimiento (214). No parece, por tanto, que la ausencia de esta segunda determinación en un número importante de pacientes deba suponer una limitación metodológica importante a la hora de extrapolar los datos obtenidos en este estudio.

4. Líneas futuras

Los pacientes con ETEV y positividad para los anticuerpos aFL presentan una mediana de edad de 84 años. Ahora bien, en la práctica clínica habitual el análisis de los anticuerpos aFL se realiza en sujetos jóvenes que sufren una ETEV, por lo que resultaría de interés analizar la prevalencia de los anticuerpos aFL en individuos con ETEV de edad avanzada e investigar sus implicaciones pronósticas.

Como corresponde a una población de edad avanzada, estos pacientes presentan una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular como la HTA y la dislipemia, así como de otros no relacionados con la edad como el consumo tabaco y la obesidad. *Prandoni et al.* estudiaron así la asociación entre la aterosclerosis y la ETEV, e hipotetizaron sobre la posibilidad de que la primera pudiera inducir la aparición de la segunda o que ambas compartieran factores de riesgo comunes (232). En esta línea de actuación, *Ambrossino et al.* (200) publicaron un metaanálisis sobre la vinculación del SAF con la aterosclerosis subclínica y la disfunción del endotelio.

Teniendo en cuenta tales resultados, nos debemos plantear, acto seguido, la siguiente pregunta: ¿son los anticuerpos $\alpha 2$ GP1 isotipo IgA marcadores serológicos de riesgo para padecer una ETEV o aparecen en el contexto del daño vascular previo al desencadenamiento del evento trombótico?

En nuestra cohorte la positividad para los anticuerpos $\alpha 2$ GP1 isotipo IgA se asocia a los índices pronósticos de riesgo elevados, lo que abre la puerta a futuros estudios encaminados a verificar su papel como marcador pronóstico en la ETEV, con su paralela inclusión en las escalas de riesgo referenciales.

El 63% de los episodios de ETEV ocurren en sujetos sin factores de riesgo, es decir, se trata de episodios de ETEV no provocada. Los únicos anticuerpos que se asocian significativamente y de manera independiente con la ETEV no provocada son los anticuerpos $\alpha 2$ GP1 isotipo IgA. No hemos encontrado publicaciones al respecto. Por ello, sería de interés impulsar nuevas investigaciones para valorar el papel de los anticuerpos $\alpha 2$ GP1 isotipo IgA, en tanto que marcador serológico de riesgo para el desarrollo de ETEV no provocada en población no seleccionada.

IX. CONCLUSIONES

Las principales conclusiones del presente trabajo de investigación son las siguientes :

- i. Los pacientes que sufren una enfermedad tromboembólica venosa tienen una mayor prevalencia de anticuerpos aFL clásicos y extra-criterio y en concreto, dentro de estos últimos, de anticuerpos a β 2GP1 isotipo IgA.
- ii. Los anticuerpos a β 2GP1 isotipo IgA son un factor de riesgo independiente de la enfermedad tromboembólica venosa no provocada.
- iii. La mortalidad de la enfermedad tromboembólica venosa no se asocia con la positividad de los anticuerpos antifosfolípido incluidos en el consenso de *Sydney* ni con los anticuerpos extra-criterio. La existencia de enfermedad cerebrovascular es el único factor vinculado directamente de forma independiente y significativa con la mortalidad.
- iv. La positividad para los anticuerpos aFL clásicos se asocia a un mayor riesgo de recurrencia.
- v. El sangrado en los pacientes anticoagulados por enfermedad tromboembólica venosa se asocia a la presencia de enfermedad renal crónica y de anemia. No existe asociación con el perfil de anticuerpos antifosfolípido.
- vi. El desarrollo de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica se asocia a la edad, la insuficiencia respiratoria y la positividad para los anticuerpos a β 2GP1 isotipo IgA.
- vii. El síndrome posttrombótico se asocia a la existencia de insuficiencia venosa crónica y de enfermedad renal crónica.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Wolberg AS, Aleman MM, Leiderman K, Machlus KR. Procoagulant Activity in Hemostasis and Thrombosis: Virchow's Triad Revisited. *Anesth Analg*. 2012;114(2):275-85.
2. Noureldine MHA, Nour-Eldine W, Khamashta MA, Uthman I. Insights into the diagnosis and pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(5):860-6.
3. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: A question of attribution. *Br J Haematol*. 2008;143(2):180-90.
4. Beckman MG, Hooper WC, Critchley SE, Ortel TL. Venous Thromboembolism A Public Health Concern. *Am J Prev Med*, 38(4), S495-S501.
5. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* . 2014;34(11):2363-71.
6. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;139(10):e56-e528.
7. Arshad N, Bjøri E, Hindberg K, Isaksen T, Hansen JB, Brækkan SK. Recurrence and mortality after first venous thromboembolism in a large population-based cohort. *J Thromb Haemost*. 2017;15(2):295-303.
8. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med*. 2002;162(10):1182-9.
9. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):3-14.
10. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*. 1998;158(6):585-93.
11. Di Minno A, Ambrosino P, Calcaterra I, Di Minno M. COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies. *Semin Thromb Hemost*. 2020;46(07):763-71.
12. Klok F, Kruip M, Van der Meer N, Arbous M, Gommers D, Kant K. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19.; *Thromb Res*. 2020 Jul;191:145-7.
13. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation*. 2020;142(2):184-6.
14. Tholin B, Ghanima W, Einvik G, Aarli B, Brønstad E, Skjønsberg OH, et al. Incidence of thrombotic complications in hospitalised and non-hospitalised patients after COVID-19 diagnosis. *Br J Haematol*. 2021;194(3):542-6.
15. Esmon CT. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. **Blood Rev**. 2009;23(5):225-9.
16. Campello E, Spiezia L, Adamo A, Simioni P. Thrombophilia, risk factors and prevention. *Expert Rev Hematol*. 2019;12(3):147-58.
17. Konstantinides SV, Meyer G, Bueno H, Galié N, Gibbs JSR, Agno W, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603.
18. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003; Jun 17;107(23 Suppl 1):I9-16.
19. Mannucci PM, Franchini M. The real value of thrombophilia markers in identifying patients at high risk of venous thromboembolism. *Expert review of hematology*2014;7(6):757-65.
20. Rogers MAM, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation*. 2012;125(17):2092-9.

21. Martinelli I, De Stefano V, Mannucci PM. Inherited risk factors for venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(3):140-56.
22. Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet*. 2010 Dec 11;376(9757):2032-9.
23. Boutitie F, Pinede L, Schulman S, Agnelli G, Raskob G, Julian J, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: Analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ*. 2011;342(7810).
24. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica*. 2007;92(2).
25. Spencer FA, Emery C, Joffe SW, Pacifico L, Lessard D, Reed G, et al. Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism. The Worcester VTE study. *J Thromb Thrombolysis*. 2009;28(4):401-9.
26. Khan F, Rahman A, Carrier M, Kearon C, Weitz JI, Schulman S, et al. Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2019;366:l4363.
27. Martinez C, Cohen AT, Luke Bamber, Rietbrock S, Martinez C. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism: A population-based cohort study in patients without active cancer. *Thromb Haemost*. 2014;112:255-63.
28. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2010;170(19):1710-6.
29. Khan F, Tritschler T, Kimpton M, Wells PS, Kearon C, Weitz JI, et al. Long-term risk of recurrent venous thromboembolism among patients receiving extended oral anticoagulant therapy for first unprovoked venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2021;19(11):2801-13.
30. Van Dongen C, Vink R, Hutten B, Büller HR, Prins MH. The incidence of recurrent venous thromboembolism after treatment with vitamin K antagonists in relation to time since first event: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2003;163(11):1285-93.
31. Hansson PO, Sörbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med*. 2000;160(6):769-74.
32. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21(1):23-29.
33. Romualdi E, Squizzato A, Ageno W. Abdominal obesity and the risk of recurrent deep vein thrombosis. *Thromb Res*. 2007;119(6):687-90.
34. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2000;160(6):761-8.
35. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardio*. 2015;12(8):464-74.
36. Kovacs MJ, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le Gal G, et al. Patients with a first symptomatic unprovoked deep vein thrombosis are at higher risk of recurrent venous thromboembolism than patients with a first unprovoked pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2010;8(9):1926-32.
37. Garcia D, Akl E, Carr R, Kearon C. Antiphospholipid antibodies and the risk of recurrence after a first episode of venous thromboembolism: A systematic review. *Blood*. 2013;122(5):817-24.

38. Kearon C, Parpia S, Spencer FA, Baglin T, Stevens SM, Bauer KA, et al. Antiphospholipid antibodies and recurrent thrombosis after a first unprovoked venous thromboembolism. *Blood*. 2018;131(19):2151-60.
39. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: A systematic review of the literature. *Blood*. 2003;101(5):1827-32.
40. Petri M. Epidemiology of the Antiphospholipid Antibody Syndrome. *J Autoimmun*. 2000;15:145-51.
41. Reynaud Q, Lega J-C, Mismetti P, Chapelle C, Wahl D, Cathébras P, et al. Risk of venous and arterial thrombosis according to type of antiphospholipid antibodies in adults without systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(6):595-608.
42. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Tincani A, Ward MM. Management of thrombotic and obstetric antiphospholipid syndrome: A systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *RMD Open*. 2019 Apr 28;5(1):e000924.
43. Runchey SS, Folsom AR, Tsai MY, Cushman M, McGovern PD. Anticardiolipin antibodies as a risk factor for venous thromboembolism in a population-based prospective study. *Br J Haematol*. 2002;119(4):1005-10.
44. Ortel TL, Meleth S, Catellier D, Crowther M, Erkan D, Fortin PR, et al. Recurrent thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies and an initial venous or arterial thromboembolic event: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2020;18(9):2274-86.
45. Naess IA, Christiansen SC, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstroem J. A prospective study of anticardiolipin antibodies as a risk factor for venous thrombosis in a general population (the HUNT study). *J Thromb Haemost*. 2006;4(1):44-9.
46. Rabinovich A, Kahn SR. How i treat the postthrombotic syndrome. *Blood*. 2018;131(20):2215-22.
47. Ginsberg JS, Hirsh J, Julian J, Vander LaandeVries M, Magier D, MacKinnon B, et al. Prevention and treatment of postphlebotic syndrome: results of a 3-part study. *Arch Intern Med*. 2001;161(17):2105-9.
48. Kahn SR. The post-thrombotic syndrome. *Hematology*. 2016;2016(1):413-8.
49. Moustafa A, Alim HM, Chowdhury MA, Eltahawy EA. Postthrombotic Syndrome: Long-Term Sequela of Deep Venous Thrombosis. *Am J Med Sci*. 2018 Aug;356(2):152-8
50. Roumen-Klappe, E. M., den Heijer, M., Janssen, M. C., van der Vleuten, C., Thien, T., & Wollersheim, H. The post-thrombotic syndrome: incidence and prognostic value of non-invasive venous examinations in a six-year follow-up study. *Thromb Haemost*. 2005;94(4):825-30.
51. Galanaud JP, Monreal M, Kahn SR. Epidemiology of the post-thrombotic syndrome. *Thromb Res*. 2018;164(2018):100-9.
52. Kahn SR, Shrier I, Julian JA, Ducruet T, Arsenault L, Miron MJ, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 2008;149(10):698-707.
53. Kahn S, Kearon C, Julian J, Mackinnon B, Kovacs M, Wells P, et al. Predictors of the post-thrombotic syndrome during long-term treatment of proximal deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*.. 2005;3(4):718-23.
54. Rabinovich A, Kahn SR. The postthrombotic syndrome: current evidence and future challenges. *J Thromb Haemost*.. 2017;15(2):230-41.
55. Papamatheakis, D. G., Poch, D. S., Fernandes, T. M., Kerr, K. M., Kim, N. H., & Fedullo, P. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(18):2155-69.

56. Benotti JR, Ockene IS, Alpert JS, Dalen JE. The clinical profile of unresolved pulmonary embolism. *Chest*. 1983;84(6):669-78.
57. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124(18):1973-81.
58. Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. 2012;40(3):596-603.
59. Kiely D. National Audit of Pulmonary Hypertension: Eleventh Annual Report. NHS Digital; 2021. v1.1: 22-5.
60. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Noordegraaf AV, Delcroix M, Pruszczyk P, Mairuhu ATA, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J*. 2017;49:1601792-.
61. Guérin L, Couturaud F, Parent F, Revel MP, Gillaizeau F, Planquette B, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2014;112(3):598-605.
62. Simonneau G, Hoeper MM. Evaluation of the incidence of rare diseases: difficulties and uncertainties, the example of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2017 Feb 23;49(2):1602522
63. Asherson RA, Cervera R. Pulmonary hypertension, antiphospholipid antibodies, and syndromes. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007;32(2):153-8.
64. Espinosa G, Cervera R, Font J, Asherson R. The lung in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(3):195-8.
65. Khan F, Tritschler T, Kimpton M, Wells PS, Kearon C, Weitz JI, et al. Long-term risk for major bleeding during extended oral anticoagulant therapy for first unprovoked venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2021;174(10):1420-9.
66. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res*. 2016;118(9):1340-7.
67. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* . 2010;152(9):578-89.
68. Caldeira D, Barra M, Pinto FJ, Ferreira JJ, Costa J. Intracranial hemorrhage risk with the new oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2015;262(3):516-22.
69. Chai-Adisaksopha C, Crowther M, Isayama T, Lim W. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2014 Oct 9;124(15):2450-8.
70. Davidson BL, Verheijen S, Lensing AW, Gebel M. Bleeding risk of patients with acute venous thromboembolism taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs or aspirin. *JAMA Internal Medicine*. 2014;174(6):947-53.
71. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149(2):315-52.
72. The Lancet Haematology. Thromboembolism: an under appreciated cause of death. *Lancet Haematol*. 2015 Oct;2(10):e393
73. Arshad N, Bjøri E, Hindberg K, Isaksen T, Hansen JB, Brækkan SK. Recurrence and mortality after first venous thromboembolism in a large population-based cohort. *J Thromb Haemost*. 2017;15(2):295-303.
74. Sjøgaard KK, Schmidt M, Pedersen L, Horváth-Puhó E, Sørensen HT. 30-year mortality after venous thromboembolism: a population-based cohort study. *Circulation*. 2014;130(10):829-36.

75. Klemen ND, Feingold PL, Hashimoto B, Wang M, Kleyman S, Brackett A, et al. Mortality risk associated with venous thromboembolism: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2020 Aug;7(8):e583-e593.
76. Evensen LH, Isaksen T, Brækkan SK, Hansen JB. Physical activity and risk of recurrence and mortality after incident venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* J2019;17(6):901-11.
77. Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 1992 May 7;326(19):1240-5.
78. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet (London, England).* 1999;353(9162):1386-9.
79. Jiménez D, Bikdeli B, Barrios D, Morillo R, Nieto R, Guerassimova I, et al. Management appropriateness and outcomes of patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2018 May 10;51(5):1800445.
80. Siniscalchi C, Quintavalla R, Rocci A, Riera-Mestre A, Trujillo-Santos J, Suriñach JM, et al. Statin and all-cause mortality in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism. Data from the RIETE registry. *Eur J Intern Med.* 2019 Oct;68:30-5.
81. Willis R, Harris EN, Pierangeli SS, editors. Pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2012; 38 (4):305-321.
82. Aggarwal R, Ringold S, Khanna D, Neogi T, Johnson SR, Miller A, et al. Distinctions between diagnostic and classification criteria? *Semin Thromb Hemost.* 2015;67(7):891-7.
83. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* 2014;48-49(2014):20-5.
84. 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 (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306.
85. Harris EN, Pierangeli SS, editors. Primary, secondary, and catastrophic antiphospholipid syndrome: what's in a name? *Semin Thromb Hemost.* 2008 Apr;34(3):219-26
86. Alarcon-Segovia D, Sanchez-Guerrero J. Primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 1989;16(4):482-8.
87. Asherson RA. A "primary" antiphospholipid syndrome? *J Rheumatol.* 1988;15(12):1742-6.
88. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derksen RH, Machin SJ, Barquinero J, et al. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore).* 1989;68(6):366-74.
89. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46(4):1019-27.
90. Asherson RA, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2003;5(5):395-400.
91. Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Espinosa G. The diagnosis and clinical management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2018;92:1-11.
92. Hughes GRV, Khamashta MA. Seronegative antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(12):1127-.
93. da Rosa GP, Bettencourt P, Rodríguez-Pintó I, Cervera R, Espinosa G. "Non-criteria" antiphospholipid syndrome: a nomenclature proposal. *Autoimmun Rev.* 2020;19(12):102689.
94. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378(21):2010-21.
95. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Testa S, Fierro T, Marongiu F, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood.* 2011;118(17):4714-8.

96. Ruiz-García R, Serrano M, Martínez-Flores JÁ, et al. Isolated IgA anti- β 2 glycoprotein I antibodies in patients with clinical criteria for antiphospholipid syndrome. *J Immunol Res*. 2014;2014:704395.
97. Radin M, Sciascia S. Infodemiology of systemic lupus erythematosus using Google Trends. *Lupus*. 2017;26(8):886-889.
98. Durcan, Laura, and Michelle Petri. "Epidemiology of the antiphospholipid syndrome." *Handbook of systemic autoimmune diseases*. Vol. 12. Elsevier, 2017. 17-30.
99. Duarte-García A, Pham MM, Crowson CS, et al. The Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome: A Population-Based Study [published correction appears in *Arthritis Rheumatol*. 2020 Apr;72(4):597]. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1545-1552.
100. Miranda S, Park J, Le Gal G, et al. Prevalence of confirmed antiphospholipid syndrome in 18-50 years unselected patients with first unprovoked venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):926-930.
101. Juby A G 1 PD. Prevalence and disease associations of certain autoantibodies in elderly patients. *Clin Invest Med*. 1998;1:4-11.
102. Calcaterra I, Ambrosino P, Vitelli N, et al. Risk Assessment and Antithrombotic Strategies in Antiphospholipid Antibody Carriers. *Biomedicines*. 2021;9(2):122.
103. Ioannidis JP, Katsifis GE, Stavropoulos ED, Manoussakis MN, Moutsopoulos HM. Evaluation of the association of autoantibodies with mortality in the very elderly: a cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(2):357-361.
104. Erkan D, Lockshin MD; APS ACTION members. APS ACTION--AntiPhospholipid Syndrome Alliance For Clinical Trials and InternatiOnal Networking. *Lupus*. 2012;21(7):695-698.
105. Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A, Pons-Estel GJ, Ramire de Jesus G, Erkan D. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(11):1869-1873.
106. Chighizola CB, Andreoli L, de Jesus GR, et al. The association between antiphospholipid antibodies and pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Lupus*. 2015;24(9):980-984.
107. Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L, et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1992;117(12):997-1002.
108. Zanon E, Prandoni P, Vianello F, et al. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies in patients with acute venous thromboembolism: prevalence and association with recurrent thromboembolism. *Thromb Res*. 1999;96(4):269-274.
109. Galli M, Borrelli G, Jacobsen EM, et al. Clinical significance of different antiphospholipid antibodies in the WAPS (warfarin in the antiphospholipid syndrome) study. *Blood*. 2007;110(4):1178-1183.
110. Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, Moutsopoulos HM. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*. 2009;61(1):29-36.
111. Wahl DG, Guillemin F, de Maistre E, Perret C, Lecompte T, Thibaut G. Risk for venous thrombosis related to antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus--a meta-analysis. *Lupus*. 1997;6(5):467-473.
112. Douglas A. Triplett, MD Antiphospholipid Antibodies. *Arch Pathol Lab Med* (2002) 126 (11): 1424-1429.
113. Fischer MJ, Rauch J, Levine JS. The antiphospholipid syndrome. *Semin Nephrol*. 2007;27(1):35-46.
114. Maiti SN, Balasubramanian K, Ramoth JA, Schroit AJ. Beta-2-glycoprotein 1-dependent macrophage uptake of apoptotic cells. Binding to lipoprotein receptor-related protein receptor family members. *J Biol Chem*. 2008;283(7):3761-3766.

115. Ninivaggi M, Kelchtermans H, Lindhout T, de Laat B. Conformation of beta2glycoprotein I and its effect on coagulation. *Thromb Res.* 2012;130 Suppl 1:S33-S36.
116. Agar C, van Os GM, Mörgelin M, et al. Beta2-glycoprotein I can exist in 2 conformations: implications for our understanding of the antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2010;116(8):1336-1343.
117. Agar C, de Groot PG, Mörgelin M, et al. β_2 -glycoprotein I: a novel component of innate immunity. *Blood.* 2011;117(25):6939-6947.
118. Naranjo L, Ostos F, Gil-Etayo FJ, et al. Presence of Extra-Criteria Antiphospholipid Antibodies Is an Independent Risk Factor for Ischemic Stroke. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:665741.
119. Galindo García CG, Bernárdez Zapata FJ, Hernández Marín I, Ayala AR. Síndrome antifosfolipídico y reproducción humana [Antiphospholipid syndrome and human reproduction]. *Ginecol Obstet Mex.* 2007;75(5):277-285.
120. Sciascia S, Amigo MC, Roccatello D, Khamashta M. Diagnosing antiphospholipid syndrome: 'extra-criteria' manifestations and technical advances. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(9):548-560.
121. Abreu MM, Danowski A, Wahl DG, et al. The relevance of "non-criteria" clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Technical Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Clinical Features. *Autoimmun Rev.* 2015;14(5):401-414.
122. Martínez-Berriotxo A, Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, et al. Transiently positive anticardiolipin antibodies and risk of thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2007;16(10):810-816.
123. Sciascia S, Radin M, Ramirez C, et al. Evaluation of novel assays for the detection of autoantibodies in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2020;19(10):102641.
124. Devreese KMJ, de Groot PG, de Laat B, et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. *J Thromb Haemost.* 2020;18(11):2828-2839.
125. Tripodi A. Diagnostic Challenges on the Laboratory Detection of Lupus Anticoagulant. *Biomedicines.* 2021;9(7):844
126. Devreese KMJ. Testing for antiphospholipid antibodies: Advances and best practices. *Int J Lab Hematol.* 2020;42 Suppl 1:49-58.
127. Devreese KMJ. How to Interpret Antiphospholipid Laboratory Tests. *Curr Rheumatol Rep.* 2020;22(8):38.
128. Villalta D, Bizzaro N, Corazza D, Tozzoli R, Tonutti E. Evaluation of a new automated enzyme fluoroimmunoassay using recombinant plasmid dsDNA for the detection of anti-dsDNA antibodies in SLE. *J Clin Lab Anal.* 2002;16(5):227-232.
129. Bentow C, Lakos G, Rosenblum R, Bryant C, Seaman A, Mahler M. Clinical performance evaluation of a novel, automated chemiluminescent immunoassay, QUANTA Flash CTD Screen Plus. *Immunol Res.* 2015;61(1-2):110-116.
130. Devreese KM, Poncet A, Lindhoff-Last E, Musial J, de Moerloose P, Fontana P. A multicenter study to assess the reproducibility of antiphospholipid antibody results produced by an automated system. *J Thromb Haemost.* 2017;15(1):91-95.
131. Erkan D, Derksen R, Levy R, et al. Antiphospholipid Syndrome Clinical Research Task Force report. *Lupus.* 2011;20(2):219-224.
132. Devreese KMJ, Ortel TL, Pengo V, de Laat B; Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018;16(4):809-813.
133. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2010;8(2):237-242.

134. Ruffatti A, Tonello M, Del Ross T, et al. Antibody profile and clinical course in primary antiphospholipid syndrome with pregnancy morbidity. *Thromb Haemost.* 2006;96(3):337-341.
135. Pengo V, Biasiolo A, Bison E, Chantarangkul V, Tripodi A; Italian Federation of Anticoagulation Clinics (FCSA). Antiphospholipid antibody ELISAs: survey on the performance of clinical laboratories assessed by using lyophilized affinity-purified IgG with anticardiolipin and anti-beta2-Glycoprotein I activity. *Thromb Res.* 2007;120(1):127-133.
136. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, et al. Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients With Lupus: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2015;163(3):153-163.
137. Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, Rosendaal FR, de Groot PG, Algra A. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *Lancet Neurol.* 2009;8(11):998-1005.
138. Hughes GR, Khamashta MA. Seronegative antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(12):1127.
139. Gavriş CM, Nedelcu LD, Pascu AM. Thrombotic risk in antiphospholipid syndrome: From hypothesis to current evidence (Review). *Exp Ther Med.*
140. Hoxha A, Mattia E, Tonello M, Grava C, Pengo V, Ruffatti A. Antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies as biomarkers to identify severe primary antiphospholipid syndrome. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(6):890-898.
141. Pengo V. Additional laboratory tests to improve on the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.*
142. Murthy V, Willis R, Romay-Penabad Z, et al. Value of isolated IgA anti-β₂-glycoprotein I positivity in the diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2013;65(12):3186-3193.
143. Pérez D, Tincani A, Serrano M, Shoenfeld Y, Serrano A. Antiphospholipid syndrome and IgA anti-beta2-glycoprotein I antibodies: when Cinderella becomes a princess. *Lupus.* 2018;27(2):177-178.
144. Tortosa C, Cabrera-Marante O, Serrano M, et al. Incidence of thromboembolic events in asymptomatic carriers of IgA anti β₂ glycoprotein-I antibodies. *PLoS One.* 2017;12(7):e0178889.
145. Tonello M, Mattia E, Del Ross T, et al. Clinical value of anti-domain I-β₂Glycoprotein 1 antibodies in antiphospholipid antibody carriers. A single centre, prospective observational follow-up study. *Clin Chim Acta.* 2018;485:74-78. Žigon P, Podovšovnik A, Ambrožič A, et al. Added value of non-criteria antiphospholipid antibodies for antiphospholipid syndrome: lessons learned from year-long routine measurements. *Clin Rheumatol.* 2019;38(2):371-378.
147. Lakos G, Favaloro EJ, Harris EN, et al. International consensus guidelines on anticardiolipin and anti-β₂-glycoprotein I testing: report from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Arthritis Rheum.* 2012;64(1):1-10.
148. Meijide H, Sciascia S, Sanna G, Khamashta MA, Bertolaccini ML. The clinical relevance of IgA anticardiolipin and IgA anti-β₂ glycoprotein I antiphospholipid antibodies: a systematic review. *Autoimmun Rev.* 2013;12(3):421-425.
149. Tonello M, Mattia E, Favaro M, et al. IgG phosphatidylserine/prothrombin antibodies as a risk factor of thrombosis in antiphospholipid antibody carriers. *Thromb Res.* 2019;177:157-160.
150. Pengo V, Testa S, Martinelli I, et al. Incidence of a first thromboembolic event in carriers of isolated lupus anticoagulant. *Thromb Res.* 2015;135(1):46-49.
151. Pengo V, Ruffatti A, Tonello M, et al. Antiphospholipid syndrome: antibodies to Domain 1 of β₂-glycoprotein 1 correctly classify patients at risk. *J Thromb Haemost.* 2015;13(5):782-787.
152. Pengo V, Banzato A, Bison E, et al. Laboratory testing for antiphospholipid syndrome. *Int J Lab Hematol.* 2016;38 Suppl 1:27-31.
153. Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, Cucchini U, Noventa F, Iliceto S. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost.* 2005;93(6):1147-1152

154. Egri N, Bentow C, Rubio L, et al. Anti-Phosphatidylserine/Prothrombin Antibodies at Two Points: Correlation With Lupus Anticoagulant and Thrombotic Risk. *Front Immunol.* 2021;12:754469.
155. Sciascia S, Radin M, Cecchi I, et al. Reliability of Lupus Anticoagulant and Anti-phosphatidylserine/prothrombin Autoantibodies in Antiphospholipid Syndrome: A Multicenter Study. *Front Immunol.* 2019;10:376.
156. Radin M, Cecchi I, Roccatello D, Meroni PL, Sciascia S. Prevalence and Thrombotic Risk Assessment of Anti- β 2 Glycoprotein I Domain I Antibodies: A Systematic Review. *Semin Thromb Hemost.* 2018;44(5):466-474.
157. Pengo V, Denas G. Diagnostics and treatment of thrombotic antiphospholipid syndrome (APS): A personal perspective. *Thromb Res.* 2018;169:35-40.
158. Rampazzo P, Biasiolo A, Garin J, et al. Some patients with antiphospholipid syndrome express hitherto undescribed antibodies to cardiolipin-binding proteins. *Thromb Haemost.* 2001;85(1):57-62.
159. de Laat B, Pengo V, Pabinger I, et al. The association between circulating antibodies against domain I of beta2-glycoprotein I and thrombosis: an international multicenter study. *J Thromb Haemost.* 2009;7(11):1767-1773.
160. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e152S-e184S.
161. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arzuza I, 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(2):206-218
162. Goldhaber SZ, Eriksson H, Kakkar A, et al. Efficacy of dabigatran versus warfarin in patients with acute venous thromboembolism in the presence of thrombophilia: Findings from RECOVER®, RE-COVER™ II, and RE-MEDY™. *Vasc Med.* 2016;21(6):506-514.
163. Cohen, A. T, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. " *Thromb Haemost* 98 (2007): 756-64.
164. Arachchillage DRJ, Laffan M. What is the appropriate anticoagulation strategy for thrombotic antiphospholipid syndrome? *Br J Haematol.* 2020;189(2):216-27.
165. Zuily S, Cohen H, Isenberg D, et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome: Guidance from the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020;18(9):2126-2137
166. Khan F, Tritschler T, Kahn SR, Rodger MA. Venous thromboembolism. *Lancet.* 2021;398(10294):64-77.
167. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1177-1187.
168. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood.* 1995;86(10):3685-3691.
169. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. *Am J Med.* 1998;104(4):332-338.
170. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1011-1018.
171. Serrano R, Pons-Estel GJ, Espinosa G, et al. Long-term follow-up of antiphospholipid syndrome: real-life experience from a single center. *Lupus.* 2020;29(9):1050-1059.

172. Gómez-Puerta JA, Martín H, Amigo MC, et al. Long-term follow-up in 128 patients with primary antiphospholipid syndrome: do they develop lupus?. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(4):225-230.
173. Taraborelli M, Reggia R, Dall'Ara F, et al. Longterm Outcome of Patients with Primary Antiphospholipid Syndrome: A Retrospective Multicenter Study. *J Rheumatol*. 2017;44(8):1165-1172.
174. Grika EP, Ziakas PD, Zintzaras E, Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG. Morbidity, mortality, and organ damage in patients with antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*. 2012;39(3):516-523.
175. Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, 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(9):1428-1432.
176. Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashta MA. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*. 2007;57(8):1487-1495
177. Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M, et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers. A multicentre, retrospective follow-up study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(3):397-399.
178. Boutitie F, Pinede L, Schulman S, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ*. 2011;342:d3036.
179. Derksen RH, de Groot PG. Towards evidence-based treatment of thrombotic antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2010;19(4):470-474.
180. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1011-1018.
181. Bazzan M, Vaccarino A, Stella S, et al. Thrombotic recurrences and bleeding events in APS vascular patients: a review from the literature and a comparison with the APS Piedmont Cohort. *Autoimmun Rev*. 2013;12(8):826-831.
182. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hunt BJ, Escudero A, Cuadrado MJ, Hughes GR. Bleeding and recurrent thrombosis in definite antiphospholipid syndrome: analysis of a series of 66 patients treated with oral anticoagulation to a target international normalized ratio of 3.5. *Arch Intern Med*. 2002;162(10):1164-1169.
183. 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;21(7):806-9.
184. Wittkowsky AK, Downing J, Blackburn J, Nutescu E. Warfarin-related outcomes in patients with antiphospholipid antibody syndrome managed in an anticoagulation clinic. *Thromb Haemost*. 2006;96(2):137-141.
185. Turiel M, Sarzi-Puttini P, Peretti R, Rossi E, Atzeni F, Parsons W, et al. Thrombotic risk factors in primary antiphospholipid syndrome: A 5-Year prospective study. *Stroke*. 2005;36(7):1490-4.
186. Forastiero R, Martinuzzo M, Pombo G, Puente D, Rossi A, Celebrin L, et al. A prospective study of antibodies to β 2-glycoprotein I and prothrombin, and risk of thrombosis. *Journal of Thromb Haemost*. 2005;3(6):1231-8.
187. Tarr T, Lakos G, Bhattoa H, Shoenfeld Y, Szegedi G, Kiss E. Analysis of risk factors for the development of thrombotic complications in antiphospholipid antibody positive lupus patients. *Lupus*. 2007;16(1):39-45.
188. Crowther MA. Antiphospholipid antibody syndrome: further evidence to guide clinical practice?. *J Rheumatol*. 2004;31(8):1474-1475.

189. Girón-González JA, del Río EG, Rodríguez C, Rodríguez-Martorell J, Serrano A. Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals. *J Rheumatol*. 2004;31(8):1560-7.
190. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, Thompson J, Sacco RL, Sciacca RR, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *Jama*. 2004;291(5):576-84.
191. Ames PRJ, Merashli M, Ster IC, D'Andrea G, Iannaccone L, Marottoli V, et al. Survival in primary antiphospholipid syndrome: A single-centre cohort study. *Thromb Haemost*. 2016;115(6):1200-8.
192. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost*. 2005;3(5):848-853.
193. Okuma H, Kitagawa Y, Yasuda T, Tokuoka K, Takagi S. Comparison between single antiplatelet therapy and combination of antiplatelet and anticoagulation therapy for secondary prevention in ischemic stroke patients with antiphospholipid syndrome. *Int J Med Sci*. 2009;7(1):15-18.
194. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med*. 2001;345(3):165-169.
195. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. GAPSS: the global anti-phospholipid syndrome score. *Rheumatology*. 2013;52(8):1397-403.
196. Rodríguez-Pintó I, Moitinho M, Santacreu I, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev*. 2016;15(12):1120-1124.
197. Erkan D, Harrison MJ, Levy R, et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. *Arthritis Rheum*. 2007;56(7):2382-2391.
198. Danowski A, de Azevedo MN, de Souza Papi JA, Petri M. Determinants of risk for venous and arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome and in antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2009;36(6):1195-1199.
199. Kaul M, Erkan D, Sammaritano L, Lockshin MD, Kaul M. Assessment of the 2006 revised antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:927-30.
200. Ambrosino P, Lupoli R, Di Minno A, Iervolino S, Peluso R, Di Minno MN. Markers of cardiovascular risk in patients with antiphospholipid syndrome: a meta-analysis of literature studies. *Ann Med*. 2014;46(8):693-702.
201. Williams, Bryan, et al. "2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)." *European heart journal* 39.33 (2018): 3021-3104.
202. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(8):1041-1046.
203. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Hayden DL, Schoenfeld DA, Ware LB. Comparison of the SpO₂/FIO₂ ratio and the PaO₂/FIO₂ ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest*. 2007;132(2):410-7.
204. Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2010;8(1):202-204.
205. Ramos-López, J. M., & Alfaro, M. C. (2012). Gestor de digitalización: un año después. *Revista de Salud*. com, 8(29), 7-8.
206. Villalta E, Grave NLM. Valoración del síndrome post-trombótico. En: Manual práctico de Escalas y Algoritmos en Hemostasia y Trombosis. Grupo Acción Médica. Madrid; 2013 •

207. Piran S, Schulman S. Treatment of bleeding complications in patients on anticoagulant therapy. *Blood*. 2019;133(5):425-35.
208. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1011-1018.
209. Grimaud F, Yelnik C, Pineton de Chambrun M, Amoura Z, Arnaud L, Costedoat Chalumeau N, et al. Clinical and immunological features of antiphospholipid syndrome in the elderly: a retrospective national multicentre study. *Rheumatology*. 2019;58(6):1006-10.
210. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, Bernardi E, Petrobelli F, Lensing AWA, et al. An Association between Atherosclerosis and Venous Thrombosis. *N Engl J Med*. 2003;348(15):1435-41.
211. Gil-etayo FJ, Garcinuño S, Lalueza A, Díaz-simón R, García-reyne A, Pleguezuelo DE, et al. Anti-phospholipid antibodies and covid-19 thrombosis: A co-star, not a supporting actor. *Biomedicines*. 2021;9(8):1-16.
212. Naranjo L, Ostos F, Gil-Etayo FJ, et al. Presence of Extra-Criteria Antiphospholipid Antibodies Is an Independent Risk Factor for Ischemic Stroke. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:665741. Published 2021 May 3.
213. Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing G-JJ, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021;160(6):e545-e608.
214. Boletín de buenas prácticas y productos sanitarios en centros sociosanitarios. Madrid: Subdirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Servicio Madrileño de Salud. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid; 2017.
215. Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, Vidal X, Riera-Mestre A, Castro-Salomó A, et al. Rivaroxaban versus Vitamin K antagonist in antiphospholipid syndrome a randomized noninferiority trial. *Ann Intern Med*. 2019;171(10):685-94.
216. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018;132(13):1365-71.
217. White RH, Dager WE, Zhou H, Murin S. Racial and gender differences in the incidence of recurrent venous thromboembolism. *Thromb and Haemost*. 2006;96(3):267-73.
218. Beyth RJ, Cohen AM, Landefeld CS. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. *Arch Intern Med*. 1995;155(10):1031-1037.
219. Farzamnia H, Rabiei K, Sadeghi M, Roghani F. The predictive factors of recurrent deep vein thrombosis. *ARYA Atheroscler*. 2011;7(3):123-128.
220. Barilaro G, Coloma-Bazan E, Chacur A, et al. Persistence of antiphospholipid antibodies over time and its association with recurrence of clinical manifestations: A longitudinal study from a single centre. *Autoimmun Rev*. 2022;21(12):103208.
221. Guérin L, Couturaud F, Parent F, Revel MP, Gillaizeau F, Planquette B, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb and haemost*. 2014;112(3):598-605.
222. Yu Y, Yang L, Zhang Y, et al. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with diagnosis of pulmonary embolism for the first time in real world. *Clin Respir J*. 2018;12(11):2551-2558.
223. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(8):1041-1046.
224. Kerr KM, Elliott CG, Benza RL, et al. The United States Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Registry: Protocol for a Prospective, Longitudinal Study. *JMIR Res Protoc*. 2021;10(5):e25397.
225. Wong CL, Szydlo R, Gibbs S, Laffan M. Hereditary and acquired thrombotic risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010;21(3):201-206.

226. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003;139(11):893-900.
227. Wu C, Alotaibi GS, Alsaleh K, Linkins LA, McMurtry MS. Case-fatality of recurrent venous thromboembolism and major bleeding associated with aspirin, warfarin, and direct oral anticoagulants for secondary prevention. *Thromb Res.* 2015;135(2):243-248.
228. Yamashita Y, Yoshikawa Y, Morimoto T, Amano H, Takase T, Hiramori S, et al. The association of recurrence and bleeding events with mortality after venous thromboembolism: From the COMMAND VTE Registry. *Int J Cardio.* 2019;292:198-204.
229. Burwen DR, Wu C, Cirillo D, et al. Venous thromboembolism incidence, recurrence, and mortality based on Women's Health Initiative data and Medicare claims. *Thromb Res.* 2017;150:78-85.
230. Faller N, Limacher A, Méan M, Righini M, Aschwanden M, Beer JH, et al. Predictors and Causes of Long-Term Mortality in Elderly Patients with Acute Venous Thromboembolism: A Prospective Cohort Study. *Am J M.* 2017;130(2):198-206.
- 231 Serrano A, García F, Serrano M, et al. IgA antibodies against $\beta 2$ glycoprotein I in hemodialysis patients are an independent risk factor for mortality. *Kidney Int.* 2012;81(12):1239-1244.

XI. ANEXOS

Anexo 1



Hospital Universitario
12 de Octubre
Comunidad de Madrid



Nº CEIC: 14/354

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACION CLINICA

Dña. MARIA UGALDE DIEZ, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Doce de Octubre.

CERTIFICA:

Que este Comité, en la reunión celebrada el día **27/01/2015**, ha evaluado los aspectos éticos del Proyecto de Investigación **PI14/00360** titulado:

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDO FUERA DEL CONSENSO DE SIDNEY EN PACIENTES CON CLÍNICA DE SÍNDROME ANTIFOSFOLIPIDO PRIMARIO Y EXPANDIDO CON SEROLOGÍA NEGATIVA

Del cual el Dr. **Antonio SERRANO HERNANDEZ**,
Del Servicio de **INMUNOLOGIA** es el Investigador Principal

Entendiendo que dicho estudio se ajusta a las normas éticas esenciales y criterios deontológicos que rigen en este Centro, cumpliendo los requisitos metodológicos necesarios, este Comité **INFORMA FAVORABLEMENTE** a la realización de dicho proyecto en este Centro.

Lo que firmo en Madrid, a 27 de enero de 2015,

Firmado: *Dra. Maria Ugalde Diez*
Secretaria CEIC Hospital 12 de Octubre.



Anexo 2



Nº CEIm: 18/182

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

Dña. **MARÍA UGALDE DÍEZ**, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del **HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE**.

CERTIFICA

Que este Comité en la reunión celebrada el día **29/05/2018** ha evaluado la propuesta del investigador para que se realice el proyecto de investigación, titulado: **“Anticuerpos antifosfolipídicos no incluidos en el consenso de Sidney en pacientes con características clínicas compatibles con Síndrome Antifosfolipídico”**.

Entendiendo que dicho estudio se ajusta a las normas éticas esenciales y criterios deontológicos que rigen en este Centro, cumpliendo los requisitos metodológicos necesarios y las normas de funcionamiento interno del Comité. Se han ponderado los aspectos metodológicos éticos y legales y se recogerá la decisión adoptada en el acta correspondiente.

Este Comité **INFORMA FAVORABLEMENTE** a la realización de dicho proyecto.

El estudio será realizado en el **Hospital Universitario 12 de Octubre** por el Dr. **SERRANO HERNANDEZ, Antonio** como Investigador Principal.

Lo que firmo en Madrid, a 29 mayo de 2018

Firmado digitalmente por UGALDE DIEZ DULCE MARIA - 05242157C
 Nombre de reconocimiento (DN): c=ES,
 serialNumber=IDCES-05242157C, givenName=DULCE MARIA,
 sn=UGALDE DIEZ, cn=UGALDE DIEZ DULCE MARIA - 05242157C
 Fecha: 2018.06.08 09:10:36 +02'00'

Firmado: *Dra. Maria Ugalde Diez*
 Secretaria del CEIm Hospital Universitario 12 de Octubre.

Anexo 3

HOJA DE INFORMACION AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estudio clínico: Anticuerpos antifosfolípido fuera del consenso de Sidney en pacientes con clínica de Síndrome Antifosfolípido Primario y expandido con serología negativa.

Información: Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial. La participación del sistema inmune en las enfermedades vasculares y arteriosclerosis es un hecho claramente aceptado no obstante el papel de la inmunidad en estas enfermedades aun es poco conocido.

La principal patología vascular claramente ligada al sistema es el Síndrome antifosfolípido (APS) o Síndrome de Hughes, una enfermedad que se describió en pacientes que tenían trombosis recurrentes o problemas en el embarazo(abortos) los cuales se asocian a la presencia de autoanticuerpos antifosfolípido (aPL).

El APS es una enfermedad muy frecuente pero que está infradiagnosticada, el propio Graham Hughes, descubridor del síndrome, manifiesta que debe hacerse un esfuerzo diagnóstico para identificar APS en pacientes con patología vascular de origen poco claro entre los que el mismo incluye enfermedades neurológicas, morbilidad gestacional expandida y los procesos trombóticos tras cirugía de trasplantes.

Existen pacientes que tienen anticuerpos antifosfolípido y que aún no han tenido ningún trombo. Identificar a estos pacientes permitirá controlarlos de manera adecuada y, en su caso, establecer estrategias preventivas para evitar que los trombos lleguen a aparecer. Estos pacientes pueden identificarse por sintomatología asociada al APS como la migraña, trombopenias, problemas en embarazo, patologías vasculares leves, etc.

Existen pacientes con manifestaciones clínicas altamente sugestivos de APS, pero persistentemente negativos para los aPL (APS seronegativo).

Recientemente se han descrito nuevos autoanticuerpos que pueden ayudar a identificar tanto a los pacientes con APS florido como a los que está con un cuadro pre APS y tienen riesgo de desarrollar la enfermedad completa.

Objetivo: Buscar nuevos sistemas diagnósticos para identificar pacientes de Síndrome antifosfolípido y patologías asociadas. Controlarlos y cuando sea conveniente, tratarlos.

¿Qué se necesita?

Únicamente su consentimiento. Por la sintomatología que Vd presenta se le tomará una muestra para determinar la presencia de anticuerpos y los resultados se le comunicaran a su médico que será quien valore la situación y establezca las medidas oportunas.

Si Vd. decide colaborar con el estudio, el sobrante de la muestra de sangre, en vez de destruirse, será almacenado de forma anónima para poder utilizarse con nuevos sistemas diagnósticos y/o terapéuticos que pudieran aparecer en el futuro, de modo que puedan ser evaluados con esas muestras.

Se garantizará la confidencialidad de todos los datos clínicos y analíticos, los cuales serán almacenados en bases de datos anonimizadas en las que no habrá ningún dato de tipo personal.

Solo podrán acceder a estas bases de datos los miembros del equipo de investigación.

La participación es voluntaria y, en el caso de que se decida no participar, no va a suponer ningún tipo de penalización ni detrimento en su atención médica. Puede retirarse del estudio en cualquier momento sin necesidad de aportar ninguna justificación, asimismo, podrá ser retirados del estudio por indicación de su médico o el equipo investigador cuando consideren que es lo adecuado para su salud o bienestar.

¿Qué le supone participar en el estudio?

No le va a suponer ninguna molestia adicional. Las exploraciones y analíticas que se le realicen serán las mismas que habitualmente se le hacen para el control de su enfermedad.

Sus datos clínicos y la información de los análisis serán recogidos y tratados de forma absolutamente confidencial y si desea revocar esta autorización, podrá realizarlo en cualquier momento.

Consentimiento informado:

1. He leído y comprendido la hoja informativa objeto del estudio.
2. He tenido la oportunidad de hacer preguntas.
3. Mis preguntas han sido respondidas de forma satisfactoria.
4. He recibido información suficiente del estudio y de las pruebas a realizar.

5. Entiendo que la participación es voluntaria y puedo abandonar el estudio cuando lo desee sin que tenga que dar explicaciones y sin que ello afecte a mis cuidados médicos.
6. Estoy de acuerdo en que mi consentimiento por escrito y otros datos estén a disposición de mis médicos y de los responsables proyecto de investigación clínica en el que estoy participando. Estos datos junto con los de otras personas que participen en este estudio se recogerán en una base de datos anonimizada de carácter reservado que no incluirá datos de tipo personal y a la que sólo los investigadores aprobados para este proyecto tendrán acceso. Se garantiza que se respetará la anonimidad y confidencialidad.
7. Comprendo que tengo los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición a mis datos de carácter personal de acuerdo con lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999 de protección de datos de carácter personal, que podré ejercitar mediante solicitud ante el investigador responsable en la dirección de contacto que figura en este documento.
8. Mis datos no podrán ser cedidos sin mi consentimiento *expreso y no lo otorgo en este acto*.

Firmo este consentimiento informado de forma voluntaria para manifestar mi deseo de participar en este estudio de investigación sobre Anticuerpos antifosfolípido fuera del consenso de Sidney en pacientes con clínica de Síndrome Antifosfolípido Primario y expandido con serología negativa.

Al firmar este consentimiento no renuncio a ninguno de mis derechos. Recibiré una copia de este consentimiento para guardarlo y poder consultarlo en el futuro.

Nombre y apellidos del paciente:

DNI/Pasaporte:

Firma:

Fecha:

Anexo 4

HOJA DE INFORMACION Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LOS CONTROLES

Título del estudio: Anticuerpos antifosfolipídicos no incluidos en el consenso de Sidney en pacientes con características clínicas compatibles con Síndrome Antifosfolipidico .

Introducción: Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación, en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Doce de Octubre de acuerdo a la legislación vigente: la ley de Investigación Biomédica del 3 de julio 2007.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

Participación voluntaria

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

Descripción general del estudio

La participación de la autoinmunidad en las enfermedades vasculares es un hecho muy importante aunque el papel concreto de la inmunidad en estas enfermedades es muy poco conocido.

La principal patología vascular claramente ligada al sistema inmunitario es el Síndrome antifosfolipídico (APS) o Síndrome de Hughes, una enfermedad que principalmente origina episodios de trombosis, ictus y problemas en el embarazo (abortos). Los pacientes de esta enfermedad presentan en la sangre un tipo especial de anticuerpos, los anticuerpos antifosfolipídicos (aPL) los cuales son responsables de que desencadenen los episodios de la enfermedad.

Estamos desarrollando el estudio con pacientes don dicha patología pero necesitamos comparar la sangre de estos pacientes con la de personas que no padezcan esta enfermedad

Objetivo del estudio: Determinar la eficacia real de los nuevos sistemas diagnósticos actuales y los

de reciente aparición para identificar pacientes de Síndrome antifosfolípídico y otros procesos autoinmunes así como los mecanismos patogénicos implicado. Para conseguir este objetivo necesitamos comparar los valores analíticos de estos pacientes con las que tienen de personas que no padecen este tipo de enfermedades.

¿Qué se necesita del participante en el estudio? Únicamente solicitamos su consentimiento para estudiar su sangre.

Por la asistencia sanitaria que está recibiendo se le tomará una muestra de sangre para valorar su estado de salud..

Si Vd. decide colaborar con el estudio, una vez analizados todos los parámetros que le solicite su médico, el material sobrante en vez de destruirse será almacenado de forma anónima para poder compararse con los pacientes que padecen procesos autoinmunes.

El único material que vamos a utilizar y conservar será suero (el líquido acuoso que queda como resto tras la coagulación de la sangre). El suero no contiene información acerca de las características genéticas individuales de cada participante: en la obtención del suero las células sanguíneas y el material genético serán previamente separados y destruidos.

Beneficios y riesgos derivados de su participación en el estudio

Beneficios: El estudio de comparación puede ayudar a conocer y comprender mejor este tipo de enfermedades, pero usted no tendrá ningún beneficio, el beneficio lo tendrán las personas que padecen esa enfermedad.

Riesgos: No se prevé ningún riesgo por participar en el estudio: no se le va a administrar ningún fármaco ni se le va a someter a ninguna manipulación o intervención. Solamente usaremos el sobrante de la extracción que se le realice para análisis de sangre rutinarios.

CONFIDENCIALIDAD

El promotor/investigador se compromete al cumplimiento de la Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y al al Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD).

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no incluya información que pueda identificarle.

El acceso a los sueros quedará restringido al médico que dirige el estudio, sus colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) y al Comité de Ética de la Investigación y personal autorizado. Siempre que se precise comprobar los datos y procedimientos del estudio pero se mantendrá la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Los datos se recogerán en un fichero de investigación de centro y se tratarán única y exclusivamente en el marco de su participación en este estudio.

De acuerdo a lo que establece la legislación de protección de datos, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos, pero sí se utilizarán los que ya se hayan recogido.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, no tendrá ningún tipo de repercusión, simplemente el suero se retirará y destruirá sin anotar ningún tipo de comentario.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL ESTUDIO: Anticuerpos antifosfolipídicos no incluidos en el consenso de Sidney en pacientes con características clínicas compatibles con Síndrome Antifosfolipídico.

Yo,

Con domicilio en

DNI n° declaro que

He leído la hoja de información que me han entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

Por el presente presto libremente mi conformidad a participar en el estudio como control no enfermo y doy consentimiento para la utilización del suero sobrante de mi analítica manteniendo el anonimato de la donación.

Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio:

Voluntariamente

Sin tener que dar explicaciones.

Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

