

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ  
FACULTAD DE MEDICINA  
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA**



**Análisis clínico-biológico de los pacientes con síndrome antifosfolípido  
del HGU Dr. Balmis**

**AUTOR:** BLASCO TORRES, FRANCISCO

**TUTOR:** Dr. Pascual Marco Vera

**Departamento de Medicina Clínica**

**Curso académico:** 2023-2024

**Convocatoria:** mayo 2024

**ÍNDICE:**

RESUMEN .....	3
ABSTRACT .....	5
INTRODUCCIÓN .....	8
HIPÓTESIS .....	16
OBJETIVOS .....	16
MATERIAL Y MÉTODOS .....	17
RESULTADOS .....	21
DISCUSIÓN .....	30
CONCLUSIÓN .....	33
LIMITACIONES .....	34
ASPECTOS ÉTICOS .....	34
BIBLIOGRAFÍA .....	34
ANEXO .....	39

## **RESUMEN**

### **Introducción:**

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una patología autoinmune que provoca un síndrome de hipercoagulabilidad. Se puede presentar de forma aislada o asociado a otras enfermedades autoinmunes, sobre todo lupus eritematoso sistémico (LES). La clínica puede ser trombótica y/o obstétrica. La clínica trombótica es muy variada, en forma de trombosis venosas y/o arteriales de localizaciones diversas. Los pacientes presentan anticuerpos antifosfolípidos positivos, que junto con la clínica serán criterios diagnósticos.

### **Hipótesis:**

Los pacientes con un perfil de anticuerpos antifosfolípido de riesgo presentan mayor probabilidad de trombosis y de recurrencias. Los antagonistas de la vitamina K son los anticoagulantes que mayor eficacia han demostrado en la profilaxis secundaria en los pacientes con síndrome antifosfolípido. La calidad de la anticoagulación podría ser un factor de protección para evitar las recurrencias trombóticas y complicaciones derivadas.

### **Objetivos:**

Analizar la clínica trombótica de los pacientes con Síndrome antifosfolípido (SAF) al diagnóstico, las características de laboratorio de los Anticuerpos Antifosfolípidos (AAF) así como la terapia antitrombótica y las recurrencias en los pacientes con SAF trombótico.

## **Métodos:**

Diseño: estudio observacional descriptivo, retrospectivo y unicéntrico. Se analizaron pacientes con Síndrome Antifosfolípido trombótico en tratamiento y seguimiento actual en el HGU Dr. Balmis. Se extrajeron los datos de una base de datos anonimizada, con las variables sociodemográficas, clínicas y de laboratorio. Las variables se recogerán de la base de datos y se analizarán las medias, medianas, y correlaciones entre los parámetros, mediante el programa de análisis estadístico SPSS.

## **Resultados:**

Se incluyeron 72 pacientes con SAF trombótico (59,7% mujeres). La media de edad fue de  $60,5 \pm 14,7$  años. Gran parte presentaba factores de riesgo cardiovascular.

La localización trombótica se centró en territorio venoso (65,28%), 44,7% en forma de trombosis venosa profunda en extremidades inferiores. 34,72% en localización arterial, 20,83% con accidente cerebrovascular.

45,13% sólo presentaban un anticuerpo positivo. El 68,1% eran positivos para anticoagulante lúpico. La mediana para ACL IgG, ACL IgM, a $\beta$ 2GPI IgG y a $\beta$ 2GPI IgM fueron 55,7 [40,7-123,0], 43,9 [28,7-68,6], 127,0 [39,8-265,0], 70,7 [40,2-100,9] respectivamente.

No se encontraron resultados significativos entre el tipo de anticuerpo antifosfolípido positivo y la localización de la trombosis.

75% de los pacientes estaban con fármacos anti-vitamina K. El porcentaje total de pacientes en rango terapéutico para el INR (TTR) fue de 55,56%.

30,56% de los pacientes tuvieron recurrencias trombóticas. 81,8% de ellos eran positivos para anticoagulante lúpico. Un 50% presentaban dos o más anticuerpos. 10 (33,33%)

pacientes con TTR > 60% presentaron recurrencias frente a 4 (16,66%) de los pacientes con TTR < 60%. El 66,67% de los pacientes bajo tratamiento con ACOD, presentó recurrencias frente 25,93% con anti-vitamina K.

### **Conclusiones:**

La forma clínica más frecuente es la trombosis venosa profunda de miembros inferiores.

El AL se encuentra positivo en gran parte de los pacientes, generando un mayor riesgo trombótico y de recurrencias.

Los fármacos anti-vitamina K protegen con mayor seguridad frente a nuevos episodios trombóticos a los pacientes con SAF trombótico.

Las características clínico-biológicas heterogéneas de los pacientes dificultan su evolución clínica.

Existen más tipos de anticuerpos antifosfolípido que formarán parte del proceso diagnóstico de laboratorio.

**Palabras clave:** síndrome antifosfolípido, anticuerpos antifosfolípidos, anticoagulantes anti-vitamina K, trombosis venosa, trombosis arterial, recurrencias, INR, TTR.

### **ABSTRACT**

#### **Introduction:**

Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune disorder that induces a hypercoagulable state. It can manifest independently or in association with other autoimmune diseases, especially systemic lupus erythematosus (SLE). Clinical manifestations can be thrombotic and/or obstetric. Thrombotic symptoms vary widely,

presenting as venous and/or arterial thrombosis at various locations. Patients exhibit positive antiphospholipid antibodies, which along with clinical symptoms serve as diagnostic criteria.

**Hypothesis:**

Patients with a high-risk profile of antiphospholipid antibodies are more likely to experience thrombosis and recurrences. Vitamin K antagonists have demonstrated the greatest efficacy in secondary prophylaxis in patients with antiphospholipid syndrome. The quality of anticoagulation could be a protective factor against thrombotic recurrences and associated complications.

Objectives: To analyze the thrombotic clinical presentation of patients with antiphospholipid syndrome (APS) at diagnosis, laboratory characteristics of Antiphospholipid Antibodies (aPL), as well as antithrombotic therapy and recurrences in thrombotic APS patients.

**Methods:**

Design: Descriptive, retrospective, single-center observational study. Patients with thrombotic antiphospholipid syndrome under current treatment and follow-up at HGU Dr. Balmis were analyzed. Data were extracted from an anonymized database, including sociodemographic, clinical, and laboratory variables. Variables were collected from the database, and means, medians, and correlations between parameters were analyzed using the SPSS statistical analysis program.

**Results:**

Seventy-two patients with thrombotic APS were included (59.7% female). The mean age was  $60.5 \pm 14.7$  years. A significant group of patients had cardiovascular risk factors. Thrombotic localization predominantly occurred in the venous territory (65.28%), with 44.7% as deep vein thrombosis in lower limbs and 34.72% in arterial locations, 20.83% resulting in stroke. Forty-five percent had only one positive antibody. Sixty-eight percent tested positive for lupus anticoagulant. Median levels for ACL IgG, ACL IgM, a $\beta$ 2GPI IgG, and a $\beta$ 2GPI IgM were 55.7 [40.7-123.0], 43.9 [28.7-68.6], 127.0 [39.8-265.0], 70.7 [40.2-100.9], respectively. No significant results were found between the type of positive antiphospholipid antibody and thrombosis localization. Seventy-five percent of patients were on vitamin K antagonist drugs. The total percentage of patients within therapeutic range for INR (TTR) was 55.56%. Thirty percent of patients experienced thrombotic recurrences. Eighty-two percent of them were positive for lupus anticoagulant and 50% had two or more antibodies. Ten (33,33%) patients with TTR > 60% experienced recurrences compared to 4 (16.66%) with TTR < 60%. Seventy-seven percent of patients under DOAC treatment experienced recurrences compared to 25.93% with vitamin K antagonist.

**Conclusions:**

The most common clinical form is deep venous thrombosis in lower limbs. Lupus anticoagulant is positive in a significant portion of patients, posing a higher risk of thrombosis and recurrences. Vitamin K antagonist drugs provide greater security against new thrombotic episodes in thrombotic APS patients. The heterogeneous clinical and

biological characteristics of patients complicate their clinical course. There are more types of antiphospholipid antibodies that will become part of the laboratory diagnostic process.

**Keywords:** antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, vitamin K antagonist anticoagulants, venous thrombosis, arterial thrombosis, recurrences, INR, TTR.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una patología hematológica de origen autoinmune que se asocia a un síndrome de hipercoagulabilidad. Se trata de una enfermedad que, a pesar de presentar una misma fisiopatología, produce un amplio espectro clínico.

A nivel clínico podemos diferenciar el SAF trombotico, en pacientes con trombosis en territorio venoso, arterial y/o microvascular y el SAF Obstétrico, en mujeres con pérdidas gestacionales o patología vascular placentaria. Estas entidades se pueden encontrar de forma aislada o conjuntamente. También existen grupos de pacientes con datos biológicos compatibles con SAF que no presentan manifestaciones clínicas<sup>1</sup>.

Además, se describe un SAF primario, sin enfermedad clínicamente demostrable o secundario, asociado a otras enfermedades autoinmunes (como lupus eritematoso sistémico (LES), Artritis reumatoidea (AR), síndromes linfoproliferativos, etc.) Incluso se ha descrito el SAF catastrófico, con un alto índice de mortalidad por trombosis masivas, y fallo multiorgánico<sup>1</sup>.

La prevalencia de este síndrome es de aproximadamente 17-50/100.000 pacientes según estudios epidemiológicos realizados en la población general de EE. UU. e Italia<sup>2</sup>.

El SAF primario representa aproximadamente la mitad de todos los casos. Es la causa más común de trombofilia adquirida, ocasionando un 10-15% de los episodios de trombosis venosa profunda (TVP), un tercio de los accidentes cerebrovasculares en pacientes más jóvenes y un 10-15% de las pérdidas fetales recurrentes<sup>1,2</sup>.

Respecto al SAF secundario, el lupus eritematoso sistémico es la patología autoinmune que se asocia con más frecuencia, presente en el 35% de los casos. Estos pacientes serán más susceptibles a desarrollar clínica trombótica y/o obstétrica que los pacientes con SAF primario. Además, entre un 13-23% de los pacientes con SAF primario desarrollarán lupus eritematoso sistémico a lo largo de 9 años<sup>2,11</sup>.

Los anticuerpos antifosfolípidos que mayormente participan en la fisiopatología son el anticoagulante lúpico (AL, el más patogénico), los anticuerpos anticardiolipina isotipo IgG o isotipo IgM (aCL IgG, aCL IgM) y los anticuerpos anti- $\beta$ 2 glicoproteína I, también ambos isotipos (a $\beta$ 2GPI IgG, a $\beta$ 2GPI IgM). Los anticuerpos anti-complejo fosfatidilserina/protrombina y los anticuerpos anti-anexina A5 también se asocian a complicaciones trombóticas y/o obstétricas y posiblemente en base a las publicaciones recientes se valorarán como criterios de diagnóstico del SAF<sup>3,4,5</sup>.

El diagnóstico de SAF se basa en la clínica trombótica y las pruebas de laboratorio. Hasta entonces, se utilizaban los criterios de Sydney 2006 (Miyakis et al). Para ello, es necesario que los pacientes presenten una positividad para al menos un anticuerpo antifosfolípido (AAF), en dos determinaciones consecutivas separadas como mínimo 6 semanas y también una manifestación clínica. Pero, con el objetivo de homogenizar los pacientes con SAF, actualmente se utilizan los nuevos criterios de ACR/EULAR (2023), que también combinan criterios clínicos y de laboratorio (ver tabla 1)<sup>1,6</sup>.

Mediante los criterios de ACR/EULAR (2023), los pacientes se clasifican en base a 6 dominios clínicos (tromboembolismo venoso macrovascular, trombosis arterial macrovascular, microvascular, obstétrico, trastornos de válvulas cardíacas y alteraciones hematológicas) y 2 dominios de laboratorio (ensayos de coagulación funcional para AL y/o Enzima inmunoensayo en fase sólida para anticuerpos (aCL IgG, aCL IgM y/o aβ2GPI IgG, aβ2GPI IgM) que se puntúan del 1 al 7. Se clasificarán como SAF aquellos con 3 puntos para los dominios clínicos y 3 para los dominios de laboratorio (ver figura 1, algoritmo de clasificación)<sup>6</sup>.

Las trombosis venosas son la manifestación clínica más frecuente del SAF trombótico por encima de las arteriales. En concreto, la trombosis venosa profunda de miembros inferiores (TVP) con o sin embolia pulmonar, representan el 32% de los pacientes con SAF. Otros territorios venosos donde se desarrollan son los senos pélvicos, territorio renal, pulmonar (en forma de tromboembolismo pulmonar, 9%), hepático, portal, axilar, subclavio, ocular, cerebral o en la vena cava inferior. También se puede desarrollar en forma de trombosis venosa superficial (9%)<sup>1,7</sup>.

Las trombosis arteriales se manifiestan con más frecuencia en forma de accidente cerebrovascular (13%) o ataque isquémico transitorio (7%). También es posible desarrollar trombos en las arterias retinianas, coronarias, renales y vasos mesentéricos<sup>7</sup>.

Los pacientes pueden presentar manifestaciones hematológicas como la trombocitopenia (22%). Suele ser moderada, con recuentos de plaquetas sobre 100.000/ $\mu$ L. Es, además, un factor predictivo de desarrollar otras manifestaciones trombóticas<sup>7</sup>.

Los síndromes microangiopáticos trombóticos, como la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y el síndrome hemolítico urémico (SHU), se relacionan también con el SAF<sup>7</sup>, así como lívido reticularis, necrosis cutánea o gangrena digital<sup>7</sup>.

Otras manifestaciones menos frecuentes son las enfermedades valvulares, hipertensión pulmonar, infartos de órganos abdominales, insuficiencia suprarrenal por infarto hemorrágico, déficits cognitivos o enfermedad renal (silenciosa o manifestada en forma de insuficiencia renal aguda o crónica con proteinuria e hipertensión)<sup>7</sup>.

El riesgo de desarrollar eventos trombóticos varía en función del tipo y número de anticuerpos antifosfolípidos. Los pacientes con positividad para anticoagulante lúpico (AL) tiene un mayor riesgo (OR 11) de trombosis, así como presentar doble o triple positividad para los anticuerpos antifosfolípidos (AL, aCL y a $\beta$ 2GPI)<sup>8</sup>.

El riesgo anual de presentar eventos trombóticos recurrentes oscila entre 5-12%. En caso de suspender la anticoagulación, este porcentaje aumenta a 10-20%. Además, presentar triple positividad para los anticuerpos antifosfolípido es el principal factor de riesgo de recurrencia trombótica<sup>1,10</sup>.

La morbilidad y mortalidad se encuentra aumentada en los pacientes con SAF, con una disminución de la tasa de supervivencia de 90,7% a los 10 años. Las causas más frecuentes son la trombosis (31%), sepsis (27%), cáncer (14%), hemorragia (11%), manifestaciones del lupus eritematoso sistémico (8%) y el SAF catastrófico (5%)<sup>9</sup>.

El tratamiento de los pacientes con SAF se basa en evitar nuevos episodios después del primero de ellos (profilaxis secundaria). El tratamiento farmacológico con mayor evidencia en los pacientes con SAF trombótico, se basa en la terapéutica antitrombótica (anticoagulantes y/o antiagregantes)<sup>1</sup>.

Pero, existen una serie de pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos que no desarrollan ningún tipo de clínica trombótica. De ellos, según factores de riesgo cardiovascular (Tabla 2) pueden ser candidatos a tratamiento antitrombótico (profilaxis primaria). El riesgo trombótico anual en estos pacientes puede alcanzar hasta el 7,4%<sup>1, 12, 13</sup>.

En el caso de la profilaxis primaria, se recomienda el uso de heparina de bajo peso molecular en situaciones de alto riesgo trombótico (inmovilización prolongada, cirugía

reciente, puerperio, estimulación ovárica, etc.) Cuando hay factores de riesgo cardiovascular asociados, debe hacerse con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS)<sup>13</sup>.

El tratamiento agudo y profiláctico en caso de una manifestación trombótica venosa en pacientes con SAF son los anticoagulantes. En la fase aguda la heparina de bajo peso molecular (HBPM) ajustando la dosis al peso del paciente y función renal.

Los ensayos clínicos que estudian el tratamiento anticoagulante a largo plazo se basan en la warfarina. En nuestro medio, por razones históricas se utiliza el acenocumarol (otro anti-vitamina K), cuyos resultados de eficacia y seguridad son similares a la warfarina a pesar de sus diferencias farmacocinéticas<sup>15</sup>.

Es importante un buen control de la terapia anticoagulante en los pacientes con SAF trombótico. El rango de anticoagulación con los AVK se debe ajustar a INR entre 2-3 en la profilaxis secundaria de pacientes con trombosis venosa<sup>15</sup>.

Las consecuencias derivadas de un mal control terapéutico pueden aumentar el riesgo de recaída trombótica o de sangrado, insistiendo sobre los niveles de eficacia y seguridad del INR. También es importante evaluar si el paciente presente otros factores de riesgo trombótico o si se ha expuesto a situaciones protrombóticas o de sangrado (cirugía reciente, inmovilización prolongada, puerperio, etc.)<sup>15</sup>

El rango de INR entre 2-3 se justifica en ensayos clínicos que observaron que el número total de recurrencias trombóticas no eran menores en los pacientes que habían recibido warfarina en un rango alto de INR (3-4) respecto a los de rango estándar (2-3)<sup>16</sup>.

Durante el estudio se valoró una anticoagulación estándar con warfarina (INR 2-3) versus una anticoagulación intensa (INR 3.1-4). El seguimiento medio de estos pacientes fue de 2,7 años<sup>16</sup>. El 10,7% de los pacientes con INR en rango alto (3-4) tuvieron una recurrencia trombótica y de los de INR en rango moderado (2-3) el 3,4%, con un intervalo de confianza del 95% (ver figura 2)<sup>16</sup>.

El tiempo que el INR estuvo en rango objetivo fue del 71% en el grupo de warfarina de intensidad moderada y 40% en el de intensidad elevada<sup>16</sup>. Y el riesgo anual de sangrado mayor fue de 2,2% en el grupo de intensidad moderada y 3,6% en el de intensidad elevada, con un IC 95% <sup>16</sup>.

Se concluyó, que una anticoagulación intensa no beneficiaba a los pacientes con SAF en términos clínicos y tenía mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas<sup>16</sup>.

En los casos de trombosis arterial, no se ha podido demostrar que existan diferencias significativas en la efectividad entre antiagregación y anticoagulación, y tampoco entre utilizar dosis altas y estándar de anticoagulación en prevención secundaria<sup>15</sup>.

La mayoría de los estudios no diferencian entre trombosis venosas o arteriales durante su recorrido. Pero, se podría valorar una terapia conjunta con AAS y warfarina en caso de presentar otros factores de riesgo cardiovascular<sup>15</sup>.

El uso de anticoagulantes de acción directa (ACOD), también han sido objeto de estudio y comparación con la warfarina. En un estudio multicéntrico aleatorizado abierto se incluyeron 120 pacientes que eran triple positivo para los anticuerpos antifosfolípidos comparando ambas terapias<sup>18</sup>. En el grupo general de pacientes, el uso de rivaroxabán aumentaba el riesgo de trombosis recurrente en pacientes con SAF<sup>18</sup>. Se observó a lo largo 18 meses, que un 19% de los pacientes con rivaroxabán presentaron eventos adversos (trombosis y hemorragias mayores) vs el 3% en el grupo de la warfarina (ver figura 3)<sup>18</sup>.

Los pacientes con perfil de anticuerpos antifosfolípido de bajo riesgo trombótico o aquellos que no toleran la warfarina pueden ser subsidiarios de esta terapia<sup>18</sup>.

En caso de recurrencia trombótica, se puede plantear aumentar rango de INR a valores de entre 3-4 , o añadir un antiagregante plaquetario manteniendo el INR en rango estandar entre 2-3 (ver figura 4)<sup>17</sup>.

También se puede optar por cambiar la Warfarina por heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis terapéutica, en pacientes que presentaron eventos a pesar de un INR con valores en el límite superior (2,9)<sup>17</sup>.

La heterogeneidad clínico-biológica entre pacientes y la baja prevalencia de la enfermedad dificultan realizar ensayos clínicos que se nos permitan individualizar el tratamiento según el perfil clínico y de laboratorio.

#### **HIPÓTESIS:**

Los pacientes con un perfil de anticuerpos antifosfolípido de riesgo presentan mayor probabilidad de trombosis y de recurrencias. Los antagonistas de la vitamina K son los anticoagulantes que mayor eficacia han demostrado en la profilaxis secundaria en los pacientes con síndrome antifosfolípido. La calidad de la anticoagulación podría ser un factor de protección para evitar las recurrencias trombóticas y complicaciones derivadas.

#### **OBJETIVOS:**

- Analizar la clínica trombótica de los pacientes con Síndrome antifosfolípido (SAF) al diagnóstico.
- Analizar las características de los Anticuerpos Antifosfolípidos (AAF) detectados en los pacientes con SAF Trombótico. Valoraremos cuáles son positivos y en qué concentración. También se estudiarán otros parámetros analíticos.
- Valorar la Eficacia y Seguridad del tratamiento anticoagulante en los pacientes con SAF Trombótico.
- Analizar la calidad del tratamiento anticoagulante en estos pacientes y su relación con la recurrencia trombótica. Estudiaremos si el INR de los pacientes se encontraba dentro del rango terapéutico durante el seguimiento.

## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

### **Diseño del estudio:**

Se realizó un estudio observacional descriptivo, retrospectivo de corte transverso. Se incluyeron pacientes que cumplieran los criterios de inclusión y que están en seguimiento en consultas externas de Hematología en el Hospital General Universitario Doctor Balmis de Alicante. Los datos se obtuvieron de una base de datos anonimizada, generada durante el seguimiento del tratamiento antitrombótico.

Se realizó un análisis descriptivo en el que se describieron los datos clínicos y biológicos de los pacientes con diagnóstico de SAF trombótico en su primer debut clínico y durante su seguimiento, sin análisis comparativo con ningún grupo.

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de SAF trombótico.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes en tratamiento antitrombótico.

### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos sin clínica trombótica.

### **Recogida de variables:**

Base de datos anonimizada de pacientes diagnosticados de SAF trombótico en tratamiento y seguimiento en las consultas externas de Hematología del Hospital Dr. Balmis de Alicante.

### **Variables del estudio:**

#### ***Sociodemográficas y factores de riesgo cardiovascular:***

Se registraron el género y la edad de los pacientes. También se tuvieron en cuenta factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, insuficiencia renal, obesidad y tabaquismo.

#### ***Enfermedades autoinmunes:***

Se tuvo en cuenta el diagnóstico previo de enfermedades autoinmunes (Lupus Eritematoso Sistémico, Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Artritis Reumatoide...).

#### ***Localización de la trombosis:***

Se registró la localización de la trombosis (venosa/arterial) y el tipo de evento clínico derivado durante el primero episodio trombótico.

#### ***Análisis de laboratorio:***

Se analizaron los diferentes tipos de anticuerpos antifosfolípido que presentaban los pacientes tras el primer episodio trombótico. Son: positividad o negatividad al anticuerpo lúpico (AL), por técnica coagulante (Veneno de víbora Russell diluido) y concentración de anticuerpo anticardiolipina isotipo IgG (aCL IgG), anticuerpo anticardiolipina isotipo IgM (aCL IgM), anticuerpo anti- $\beta$ 2glicoproteína IgG (a $\beta$ 2GPI IgG), anticuerpo anti- $\beta$ 2glicoproteína IgM (a $\beta$ 2GPI IgM), por técnica de inmunoquimioluminiscencia.

**Tratamiento antitrombótico:**

Se analizó el tipo de tratamiento antitrombótico con el cual se encontraban los pacientes actualmente. En concreto, con fármacos antivitaminas K (acenocumarol, warfarina), heparinas (heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada), anticoagulantes de acción directa (ACOD) o antiagregantes (ácido acetilsalicílico o inhibidores de P2Y12).

**Porcentaje de controles de INR en rango terapéutico (TTR)**

En el caso de estar bajo tratamiento con fármacos anti-vitamina K, se analizó el tiempo de INR en rango terapéutico (TTR), relacionándolo con el riesgo de recurrencia.

**Dímero D**

Se tuvieron en cuenta los valores de Dímero D durante el estudio de anticuerpos antifosfolípido tras el primer episodio. La técnica utilizada es por inmunoprecipitación con un anticuerpo selectivo, considerándose positivo con valor clínico superior a 0,5 ng/mL.

**Recurrencias:**

Se valoró nuevos episodios trombóticos en los pacientes en seguimiento en consultas externas de hematología, considerando los aspectos clínicos y los datos del laboratorio de hemostasia.

**Otras trombofilias:**

Se revisó el estudio previo de trombofilias en los pacientes, teniendo en cuenta la presencia de otras trombofilias (antitrombina, proteína C y S, homocisteína, mutaciones del Factor V Leiden y del gen 20210A de la protrombina).

**Selección de pacientes:**

Para el proceso de selección de los pacientes, primeramente, se utilizó la base de datos del Servicio de Hematología del Hospital General Universitario Doctor Balmis donde tienen registrados todos los pacientes con el diagnóstico de Síndrome antifosfolípido (SAF) trombótico. La base de datos contaba con 303 pacientes con perfil de anticuerpos antifosfolípidos positivos, con y sin clínica trombótica. Se rechazaron aquellos pacientes con AAF positivos, pero sin episodios trombóticos. Con ello, se seleccionaron los pacientes que cumplían los criterios establecidos, siendo finalmente 72 pacientes incluidos en el grupo de SAF trombótico y actualmente en tratamiento antitrombótico.

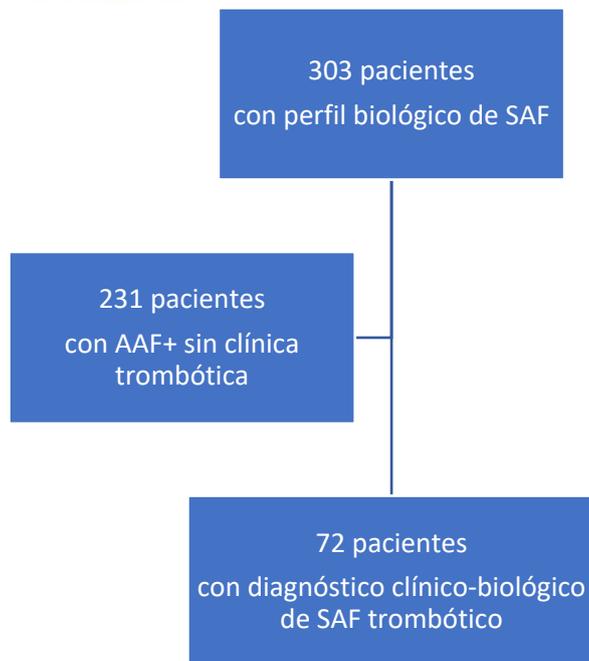


Figura 6: Representación gráfica de la selección de pacientes del estudio.

### **Análisis estadístico:**

Para el análisis de las variables, correlaciones y análisis de la varianza utilizaremos el programa SPSS (versión 29.0).

En las variables cualitativas normales se usó la media y la desviación estándar y en las variables cuantitativas sin distribución normal se usó la mediana y el rango intercuartílico (Q1 – Q3), prueba de Mann-Whitney o test exacto de Fisher. Las variables cualitativas se establecen como valores absolutos y porcentajes. La significación estadística se estableció para un valor de  $p < 0.05$ . Se registraron todos los datos en una hoja de Microsoft Excel y se realizaron los cálculos.

### **RESULTADOS:**

En el estudio, se incluyó una población total de 72 pacientes con SAF trombótico (59,7% mujeres). La media de edad fue de  $60,5 \pm 14,7$  años, todos mayores de 18 años. Gran parte de los pacientes presentaron factores de riesgo cardiovascular (ver tabla 3), siendo lo más frecuente la dislipemia (59,72%) y la hipertensión arterial (54,17%).

En cuanto a los eventos trombóticos, la localización se centró en el territorio venoso en el 65,28% de los pacientes, con un 44,7% de episodios de trombosis venosa profunda en extremidades inferiores. Por otro lado, la localización arterial se presentó en un 34,72% de los pacientes, desarrollándose en su mayoría (20,83%) en forma de accidente cerebrovascular. Otros episodios trombóticos frecuentes fueron el tromboembolismo pulmonar (15,28%), el accidente isquémico transitorio (2,78%) e infarto agudo de miocardio (2,78%) (ver Tabla 4)

El 68,1% de los pacientes eran positivos para anticoagulante lúpico. Además, la mayor parte de los pacientes (45,13%) sólo presentaban un anticuerpo positivo. La mediana

para el anticuerpo anticardiolipina IgG, anticardiolipina IgM, anti- $\beta$ 2 glicoproteína I IgG y anti- $\beta$ 2 glicoproteína I IgM fueron 55,7 [40,7-123,0], 43,9 [28,7-68,6], 127,0 [39,8-265,0], 70,7 [40,2-100,9] respectivamente (ver Tabla 5)

En cuanto a la relación entre el tipo de anticuerpo antifosfolípido positivo y la localización de la trombosis (venosa o arterial), no se encontraron resultados significativos para el anticoagulante lúpico ( $p=0,872$ ). El análisis mediante regresión logística binaria no encontró relación estadísticamente significativa entre el perfil de anticuerpos anticardiolipinas o anti- $\beta$ 2 glicoproteína I y la localización de la trombosis (venosa o arterial) ( $p>0,05$  para todas las comparaciones) (ver Tabla 10 y 11).

Un 28,23% de los pacientes presentaba algún otro tipo de trombofilia, siendo las más frecuentes la heterocigosis para el gen 20210A de la protrombina e hiperhomocisteinemia en un 33,33% para ambas (ver Tabla 6)

La mayoría de las pacientes (75%) estaban bajo el tratamiento con fármacos anti-vitamina K. El porcentaje total de pacientes en rango terapéutico para el INR (TTR) fue de 55,56% (ver Tabla 7 y 8).

El valor del dímero D fue positivo ( $> 0,5$  ng/mL) para el 23,61% de los pacientes.

Se observó recurrencias en un 30,56% de los pacientes. Un 63,63% de los pacientes que presentaron nuevos eventos trombóticos, eran exclusivamente positivos para anticoagulante lúpico (ver tabla 9)

Del total de pacientes en los que se observó recurrencia, 81,8% de ellos eran positivos para anticoagulante lúpico, 36,6% presentaban enfermedades autoinmunes, un 27,27% de los pacientes presentaba otro tipo de trombofilia (3 eran heterocigotos para el gen 20210A de la protrombina y 3 presentaba hiperhomocisteinemia).

10 (33,33%) pacientes que tenían valores de INR en rango terapéutico presentaron recurrencias frente a 4 (16,66%) de los pacientes se encontraban fuera de rango durante su seguimiento. De los pacientes dentro de rango que presentaron nuevos episodios, un 40% eran positivos para anticoagulante lúpico frente a un 25% de los que estaban fuera de rango.

Un 50% de los pacientes en los que se observó recurrencias presentaban dos o más anticuerpos positivos frente a un 56% de los pacientes que no tuvieron recurrencias.

2 de los 3 (66,67%) pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes de acción directa (ACOD) por motivos clínicos, presentaron recurrencias frente a 14 de 54 (25,93%) de los pacientes en tratamiento con fármacos anti-vitamina K.

Sólo un 62% de los pacientes que no presentaron recurrencias eran positivos para anticoagulante lúpico, un 28% presentaba enfermedades autoinmunes y un 18% presentaba otro tipo de trombofilia. Un 80% se encontraban bajo tratamiento con fármacos anti-vitamina K (ver Tabla 9).

***Datos sociodemográficas y características del síndrome antifosfolípido:***

<b>Total de pacientes admitidos</b>	<b>72</b>
<b>Edad (años), media y DE</b>	60,5±14,7
<b>Sexo</b>	
• Varones, n (%)	29 (40,28%)
• Mujeres, n (%)	43 (59,72%)

<p><b>Hipertensión arterial</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sí, n (%)</li> <li>• No, n (%)</li> </ul>	<p>39 (54,17%)</p> <p>33 (45,73%)</p>
<p><b>Diabetes mellitus</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sí, n (%)</li> <li>• No, n (%)</li> </ul>	<p>14 (19,44%)</p> <p>58 (80,56%)</p>
<p><b>Dislipemia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sí, n (%)</li> <li>• No, n (%)</li> </ul>	<p>43 (59,72%)</p> <p>29 (40,28%)</p>
<p><b>Tabaquismo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sí, n (%)</li> <li>• No, n (%)</li> </ul>	<p>15 (20,83%)</p> <p>57 (79,17%)</p>
<p><b>Obesidad</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sí, n (%)</li> <li>• No, n (%)</li> </ul>	<p>31 (43,06%)</p> <p>41 (56,94%)</p>
<p><b>Insuficiencia renal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sí, n (%)</li> <li>• No, n (%)</li> </ul>	<p>11 (15,28%)</p> <p>61 (84,72%)</p>
<p><b>Enfermedades autoinmunes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sí, n (%)</li> <li>• No, n (%)</li> </ul>	<p>22 (30,56%)</p> <p>50 (69,44%)</p>

Tabla 3: Características de los pacientes. DE= desviación estándar.

**Localización de la trombosis:**

<b>Localización de la trombosis</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Venosa, n (%)</li><li>• Arterial, n (%)</li></ul>	47 (65,28%) 25 (34,72%)
<b>Localización venosa</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• TVP MMII, n (%)</li><li>• TEP, n (%)</li><li>• TVP MMII + TEP, n (%)</li><li>• TVS MMII, n (%)</li><li>• TVP + TVS MMII, n (%)</li><li>• Trombosis vena yugular, n (%)</li></ul>	23 (31,94%) 11 (15,28%) 9 (12,5%) 2 (2,78%) 1 (1,39%) 1 (1,39%)
<b>Localización arterial</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ictus isquémico, n (%)</li><li>• IAM, n (%)</li><li>• AIT, n (%)</li><li>• Infarto renal, n (%)</li><li>• Trombosis arteriales auditivas, n (%)</li><li>• Trombosis arteriales retinianas, n (%)</li><li>• Trombosis arteria humeral, n (%)</li><li>• Trombosis arterial periférica, n (%)</li></ul>	15 (20,83%) 2 (2,78%) 2 (2,78%) 1 (1,39%) 2 (2,78%) 1 (1,39%) 1 (1,39%) 1 (1,39%)

**Tabla 4:** Localización de los eventos trombóticos al diagnóstico.

**Análisis de laboratorio:**

<p><b>Positividad de anticuerpos antifosfolípido (AAF), n (%)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticoagulante lúpico</li> <li>• Anticardiolipina IgG</li> <li>• Anticardiolipina Ig M</li> <li>• Anti-β2 glicoproteína I IgG</li> <li>• Anti-β2 glicoproteína I IgM</li> </ul>	<p>49 (68,1%)</p> <p>30 (41,67%)</p> <p>17 (23,61%)</p> <p>26 (36,11%)</p> <p>20 (27,78%)</p>
<p><b>Mediana, IQR [p25, p75] de AAF</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticardiolipina IgG</li> <li>• Anticardiolipina Ig M</li> <li>• Anti-β2 glicoproteína I IgG</li> <li>• Anti-β2 glicoproteína I IgM</li> </ul>	<p>55,7 [40,7-123,0]</p> <p>43,9 [28,7-68,6]</p> <p>127,0 [39,8-265,0]</p> <p>70,7 [40,2-100,9]</p>
<p><b>Número total de anticuerpos positivos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 anticuerpo, n (%) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anticoagulante lúpico, n (%)</li> <li>○ Anticardiolipina IgG, n (%)</li> <li>○ Anticardiolipina IgM, n (%)</li> <li>○ Anti-β2 glicoproteína I IgG, n (%)</li> <li>○ Anti-β2 glicoproteína I IgM, n (%)</li> <li>○ Recurrencias, n (%) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anticoagulante lúpico</li> <li>▪ Anticardiolipina Ig G</li> <li>▪ Anticardiolipina Ig</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<p><u>33 (45,83%)</u></p> <p>16 (48,48%)</p> <p>9 (27,27%)</p> <p>1 (3,03%)</p> <p>3 (9,1%)</p> <p>4 (12,12%)</p> <p>11 (33,33%)</p> <p>7 (63,63%)</p> <p>1 (9,1%)</p> <p>1 (9,1%)</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anti-β2 glicoproteína I IgG</li> </ul>	0 (0%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anti-β2 glicoproteína I IgM</li> </ul>	2 (18,18%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 anticuerpos, n (%)           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Recurrencias, n (%)               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anticoagulante lúpico</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<u>20 (27,78%)</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Recurrencias, n (%)           <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anticoagulante lúpico</li> </ul> </li> </ul>	5 (25%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 anticuerpos, n (%)           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Recurrencias, n (%)               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anticoagulante lúpico</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<u>13 (18,06%)</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Recurrencias, n (%)           <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anticoagulante lúpico</li> </ul> </li> </ul>	4 (30,77%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 3 anticuerpos, n (%)           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Recurrencias, n (%)               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anticoagulante lúpico</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<u>6 (8,33%)</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Recurrencias, n (%)           <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anticoagulante lúpico</li> </ul> </li> </ul>	2 (33,33%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anticoagulante lúpico</li> </ul>	2 (100%)

**Tabla 5:** Características de laboratorio.

**Trombofilias:**

<b>Trombofilias, n (%)</b>	<u>15 (28,83%)</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Heterocigosis factor V Leiden</li> </ul>	2 (13,33%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Heterocigosis gen protrombina 20210A           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Recurrencias</li> </ul> </li> </ul>	5 (33,33%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Recurrencias</li> </ul>	3 (60%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Heterocigosis factor V Leiden + Heterocigosis gen protrombina 20210A</li> </ul>	2 (13,33%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperhomocisteinemia           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Recurrencias</li> </ul> </li> </ul>	5 (33,33%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Recurrencias</li> </ul>	3 (60%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteína C y/o S</li> </ul>	1 (6,67%)

**Tabla 6:** otro tipo de trombofilias asociadas.

### Tratamiento antitrombótico:

Tratamiento antitrombótico	
• Fármacos anti-vitamina K, n (%)	54 (75%)
• Antiagregantes, n (%)	16 (22,2%)
• HBPM, n (%)	4 (5,56%)
• Anticoagulantes de acción directa, n (%)	3 (4,17%)
• Anticoagulantes + antiagregantes, n (%)	5 (6,94%)

Tabla 7: Tratamiento antitrombótico.

### Porcentaje de controles de INR en rango terapéutico (TTR)

• <b>Buen control (TTR <math>\geq</math> 60%), n (%)</b>	<u>30 (55,56%)</u>
○ Recurrencias	10 (33,33%)
▪ 1 anticuerpo antifosfolípido	4 (40%)
▪ Mayor o igual a 2 anticuerpos antifosfolípido	6 (60%)
• <b>Mal control (TTR &lt; 60%), n (%)</b>	<u>24 (44,44%)</u>
○ Recurrencias	4 (16,66%)
▪ 1 anticuerpo antifosfolípido	1 (25%)
▪ Mayor o igual a 2 anticuerpos antifosfolípido	3 (75%)

Tabla 8: características del INR durante el seguimiento terapéutico.

### Dímero D:

17 (23,61%) de los pacientes presentó valores positivos (> 0,5 ng/mL) de Dímero D en la analítica extraída junto a la primera determinación de anticuerpos antifosfolípidos. La

negatividad en este parámetro biológico nos permite descartar un episodio trombótico gracias a su alto valor predictivo negativo. En caso de positividad, se evaluará en el contexto clínico, valorándose realizar las pruebas pertinentes en caso de sospecha de trombosis venosa y/o arterial.

**Recurrencias:**

Recurrencias, n (%):	
• Sí	<u>22 (30,56%)</u>
○ Anticoagulante lúpico positivo, n (%)	18 (81,81%)
○ 1 anticuerpo positivo	11 (50%)
○ Mayor o igual a 2 anticuerpos antifosfolípido	11 (50%)
○ Dobles positivos	5 (22,73%)
○ Triples positivos	4 (18,18%)
○ Mayor de 3 anticuerpos positivos	2 (9,1%)
○ Enfermedades autoinmunes, n (%)	8 (36,6%)
○ Otras trombofilias, n (%)	6 (27,27%)
○ Tratamiento con ACOD	2 (9,1%)
○ Tratamiento con Anti-vitaminas K	14 (66,64%)
• No	<u>50 (69,44%)</u>
○ Anticoagulante lúpico positivo, n (%)	29 (58%)
○ 1 anticuerpo positivo	22 (44%)
	28 (56%)

○ Mayor o igual a 2 anticuerpos antifosfolípido	15 (30%)
○ Dobles positivos	9 (18%)
○ Triples positivos	4 (8%)
○ Mayor de 3 anticuerpos positivos	14 (28%)
○ Enfermedades autoinmunes, n (%)	9 (18%)
○ Otras trombofilias, n (%)	1 (2%)
○ Tratamiento con ACOD	40 (80%)
○ Tratamiento con Anti-vitaminas K	

**Tabla 9:** características clínico-biológicas de los pacientes con y sin recurrencias trombóticas.

#### DISCUSIÓN:

El presente estudio permite valorar las características clínicas y biológicas de los pacientes con SAF trombótico que están actualmente en seguimiento con tratamiento antitrombótico en el HGU Doctor Balmis de Alicante y, el análisis de la calidad de anticoagulación en los pacientes en tratamiento con fármacos anti-vitamina K.

Al igual que se describe en la revista de Reumatología clínica: “Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre síndrome antifosfolípido primario. Parte I: Diagnóstico, evaluación y tratamiento”, la localización de la trombosis de nuestros pacientes de centró en territorio venoso (65,28%), sobre todo en forma de trombosis venosa profunda de miembros inferiores (31,94%). A su vez, los episodios de trombosis arterial (34,72%) más frecuentes fueron en forma de accidente cerebrovascular (ictus isquémico, 20,83%).

En su misma línea, el SAF primario representó un poco más de la mitad de los pacientes (69,44%), haciendo referencia en el artículo que son la mitad de los casos.

El diagnóstico se basó en la clínica (trombosis venosa y/o arterial) junto con el análisis de laboratorio (positividad para anticuerpos antifosfolípido en dos determinaciones separadas al menos 6 semanas), siguiendo los criterios de Sydney 2006 (Miyakis et al).

La determinación de anticuerpos antifosfolípido en el laboratorio se hizo mediante la técnica dRVVT (Ensayo del veneno de la víbora de Russell diluido), que se detalla en “Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection”, Pengo V. et al. como técnica de elección para su análisis.

En los pacientes que presentaron recurrencias, se observó una mayor positividad para anticoagulante lúpico (81,81%), una doble positividad (22,73%), o para triple positividad (22,72%) respecto a los que no presentaban recurrencias, traduciéndose en una mayor carga trombótica de este perfil de laboratorios en pacientes con SAF trombótico, que contrasta de forma favorable con “Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome” de Pengo V., et al. De la misma forma, se observó que un 80% de los pacientes que no tuvieron recaídas trombóticas estaba bajo tratamiento con fármacos anti-vitamina K.

Siguiendo las recomendaciones de Erkan D., Ortel L. T. (2022). *Management of antiphospholipid syndrome*, el 75% de los pacientes estaba bajo tratamiento anticoagulante con fármacos anti-vitamina K (acenocumarol o warfarina) como profilaxis secundaria de nuevas trombosis, sobre todo aquellos con trombosis de localización

venosa. El rango de INR de los pacientes con SAF trombótico es de 2-3 que se ajusta al estudio de Crowther MA, et al. "A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome". Algunos pacientes que presentaron casos de localización arterial y de bajo riesgo trombótico, están sometidos a tratamiento antiagregante, aunque no exista evidencia respecto a una mejor efectividad de esta terapia frente a la anti-vitamina K, como defiende esta última cita.

Un 4,17% están bajo tratamiento con anticoagulantes de acción directa por motivos clínicos, pero sabemos que estos fármacos anticoagulantes no son tratamiento de primera línea como se justifica en "Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. Blood. 2018", Pengo V. et al. Además, en la misma línea que el artículo un 66,67% de los pacientes bajo este tratamiento tuvieron recaídas trombóticas.

En caso de recurrencia, algunos pacientes tuvieron que someterse a modificaciones en su tratamiento habitual. Algunos necesitaron aumentar su rango de INR a valores mayor de 3 o se añadió un antiagregante a su terapia con fármacos anti-vitamina K, como recomienda (2021)). How I treat anticoagulant-refractory thrombotic antiphospholipid syndrome", Cohen, H., & Isenberg, D. y la la revista de Reumatología clínica: "Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre síndrome antifosfolípido primario. Parte I: Diagnóstico, evaluación y tratamiento".

Como observación, posiblemente existan algunos pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos que no podamos detectar de forma rutinaria en gran parte de los hospitales españoles, como pueden ser los anticuerpos anti-fosfatidilserina/protrombina y los anticuerpos anti-anexina A5 y que no nos permiten

diagnosticar a pacientes, que, con alguna probabilidad, también tengan síndrome antifosfolípido.

#### **CONCLUSIÓN:**

- Los pacientes con síndrome antifosfolípido trombótico suelen tener más frecuentemente un debut clínico en forma de trombosis venosas, siendo la trombosis venosa profunda de miembros inferiores junto al tromboembolismo pulmonar (con o sin TVP asociada) la localización más frecuente.
- El anticoagulante lúpico se encuentra positivo en gran parte de los pacientes, generando un mayor riesgo trombótico, sobre todo en los casos que presentaron recurrencias.
- No se encontró relación entre la positividad de algún tipo de anticuerpo antifosfolípido y la localización de la trombosis.
- Las recurrencias son impredecibles y se presentan en un porcentaje importante de pacientes a pesar del buen cumplimiento del tratamiento antitrombótico.
- Los fármacos anti-vitamina K son los que protegen con mayor seguridad frente a nuevos episodios trombóticos a los pacientes con SAF trombótico.
- Los pacientes con SAF trombótico tienen características clínico-biológicas heterogéneas que dificultan su evolución clínica. La asociación de factores de riesgo cardiovascular, así como otras trombofilias aumenta de forma importante el riesgo de primeras trombosis o recurrencias (en caso de pacientes ya diagnosticados).

Otras conclusiones como desarrollo futuro, son:

- Es importante detectar aquellos pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos, sin clínica de trombosis, para valorar el beneficio de tratamiento antitrombótico como prevención primaria para evitar el desarrollo de trombosis.
- Existen más tipos de anticuerpos antifosfolípido que en un futuro formaran parte del proceso diagnóstico de laboratorio, como son los anticuerpos anti-fosfatidilserina/protrombina y los anticuerpos anti-anexina A5.

#### **LIMITACIONES:**

- El Tamaño muestral con 72 pacientes es limitante para poder llegar a resultados más robustos con significación estadística.
- Posible pérdida del seguimiento de los pacientes desde el diagnóstico hasta la actualidad.

**ASPECTOS ÉTICOS:** Este proyecto ha sido aprobado por el Comité de Ética y Medicamentos del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante y ha seguido la normativa europea del documento de investigación y buenas prácticas clínicas de Helsinki.

#### **BIBLIOGRAFÍA**

- 1) Cáliz, R., Del Campo Fontecha, P. D., Galindo, M., Longo, F., Zamora, M. Á. M., Ortiz, A. S., Pliego, O. A., Lozano, M. J. C., Beltrán, M. P. D., Carmona, L., Pérez, E. C. C., Rego, G. D., Corral, S. G., Varela, C. F., López, M. M., Nishishinya, B., Novella-Navarro, M., Pereda, C. A., Pérez, H. S., Silva-Fernández L. Taboada, V. M. M. (2020). Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre síndrome antifosfolípido primario. Parte I: Diagnóstico, evaluación y

86. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.11.003>

- 2) Radin M, Sciascia S, Bazzan M, Bertero T, Carignola R, Montabone E, Montaruli B, Vaccarino A, Cecchi I, Rubini E, Roccatello D, Baldovino S; Piedmont and Aosta Valley APS Consortium. Antiphospholipid Syndrome Is Still a Rare Disease- Estimated Prevalence in the Piedmont and Aosta Valley Regions of Northwest Italy: Comment on the Article by Duarte-García et al. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Oct;72(10):1774-1776. doi: 10.1002/art.41401. Epub 2020 Sep 6. PMID: 32840055.
- 3) Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, De Groot PG; Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2009 Oct;7(10):1737-40. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03555.x. Epub 2009 Jul 17. PMID: 19624461.
- 4) Amengual O, Forastiero R, Sugiura-Ogasawara M, et al. Evaluation of phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody testing for the diagnosis of antiphospholipid syndrome: results of an international multicentre study. *Lupus*. 2017;26(3):266-276. doi:10.1177/0961203316660203
- 5) Laat B, Derksen RHW, Mackie IJ, et al. Annexin A5 polymorphism (-1C→T) and the presence of anti-annexin A5 antibodies in the antiphospholipid syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2006; **65**:1468-1472.

- 6) Barbhaiya M, Zuily S, Naden R on Behalf of the ACR/EULAR APS Classification Criteria Collaborators, *et al* 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2023;**82**:1258-1270.
- 7) Doruk Erkan, MD, MPH, Stéphane Zuily, MD, MPH, PhD. Clinical manifestations of antiphospholipid syndrome. May 24, 2023. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-antiphospholipid-syndrome#>
- 8) Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gresele P, Barcellona D, Erba N, Testa S, Marongiu F, Bison E, Denas G, Banzato A, Padayattil Jose S, Iliceto S. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2010 Feb;**8**(2):237-42. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03674.x. Epub 2009 Oct 30. PMID: 19874470.
- 9) Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Font J, Cervera R, Lopez-Soto A, Tolosa C, Franz J, Selva A, Ingelmo M, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European Multicenter Study of 114 patients. *Am J Med*. 1994 Jan;**96**(1):3-9. doi: 10.1016/0002-9343(94)90108-2. PMID: 8304360.
- 10) 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 Mar **1**;101(5):1827-32. doi: 10.1182/blood-2002-02-0441. Epub 2002 Oct 3. PMID: 12393574.
- 11) White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003 Jun **17**;107(23 Suppl 1):I4-8. doi: 10.1161/01.CIR.0000078468.11849.66. PMID: 12814979.

- 12) Tektonidou, M.G., Laskari, K., Panagiotakos, D.B. and Moutsopoulos, H.M. (2009), Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis & Rheumatism*, 61: 29-36. <https://doi.org/10.1002/art.24232>
- 13) Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: Report of a task force at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Lupus*. 2011;20:206–18.
- 14) Buller, H. R., Agnelli, G., & Hull, R. D. (2004). Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*, 126(3 Suppl), 401S-428S.
- 15) Erkan D., Ortel L. T. (2022). Management of antiphospholipid syndrome. In: S Pisetsky D., M Caso S., Tirnauer J. (Ed), *UpToDate*. From: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-antiphospholipid-syndrome>. (Accessed on September 23, 2022.)
- 16) Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, Laskin C, Fortin P, Anderson D, Kearon C, Clarke A, Geerts W, Forgie M, Green D, Costantini L, Yacura W, Wilson S, Gent M, Kovacs MJ. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med*. 2003 Sep 18;349(12):1133-8. doi: 10.1056/NEJMoa035241. Erratum in: *N Engl J Med*. 2003 Dec

25;349(26):2577. Erratum in: N Engl J Med. 2004 Jul 8;351(2):200. PMID: 13679527.

17) Cohen, H., & Isenberg, D. (2021). How I treat anticoagulant-refractory thrombotic antiphospholipid syndrome. *Blood*, 137(3), 299-309. <https://doi.org/10.1182/blood.2020004942>

18) Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, Andreoli L, Tincani A, Cenci C, Prisco D, Fierro T, Gresele P, Cafolla A, De Micheli V, Ghirarduzzi A, Tosetto A, Falanga A, Martinelli I, Testa S, Barcellona D, Gerosa M, Banzato A. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018 Sep 27;132(13):1365-1371. doi: 10.1182/blood-2018-04-848333. Epub 2018 Jul 12. PMID: 30002145.



## ANEXO:

### - **Tabla 1: dominios clínicos y biológicos del SAF<sup>6</sup>.**

<b>Table 1</b> Definitions of the 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome (APS) classification criteria
<b>Clinical criteria</b>
<b>Domain 1 — Macrovascular (venous thromboembolism)</b>
<b>Venous thromboembolism</b> (otherwise unexplained* and confirmed by appropriate testing): Includes (but is not limited to) pulmonary embolism, deep vein thrombosis of the legs/arms, splanchnic thrombosis, renal vein thrombosis, cerebral venous thrombosis, and retinal vein thrombosis/occlusion.
<b>Domain 2 — Macrovascular (arterial thrombosis)</b>
<b>Arterial thrombosis</b> (otherwise unexplained* and confirmed by appropriate testing): Includes (but is not limited to) myocardial infarction (coronary artery thrombosis), peripheral/splanchnic/retinal artery thromboses, stroke based on international definitions, <sup>35 36</sup> and other organ infarcts (eg, kidney, liver, or spleen) in the absence of visualised thrombus.
<b>Domain 3 — Microvascular</b>
<b>Suspected:</b>
<b>Livedo racemosa (by physical examination):</b> Otherwise unexplained* violaceous, "net-like," blotchy mottling of the skin. Note: livedo racemosa with nonuniform, irreversible, broken, and asymmetric persistent discoloration should be scored; <i>livedo reticularis with uniform, reversible, unbroken, and symmetric discoloration should not be scored.</i>
<b>Livedoid vasculopathy lesions (by physical examination):</b> Otherwise unexplained* painful papules and erythematous-violaceous purpuric plaques, which may rapidly evolve into haemorrhagic vesicles or bullae. Note: if ruptured, can result in painful small ulcers or reticulate, confluent, geometric, and painful ulcers.
<b>Antiphospholipid antibody (aPL) nephropathy (by physical examination or laboratory tests):</b> Otherwise unexplained persistent: (a) new-onset hypertension or deterioration of previously well-controlled hypertension; (b) proteinuria $\geq$ 0.5 gm in 24-hour urine specimen or protein:creatinine ratio $\geq$ 0.5 mg/mg (50 mg/mmoles); (c) acute renal failure (increased serum creatinine levels above normal); or (d) glomerular microscopic hematuria.
<b>Pulmonary hemorrhage (by clinical symptoms and imaging):</b> Respiratory symptoms (eg, dyspnoea, cough, hemoptysis) AND otherwise unexplained* pulmonary infiltrates on imaging suggestive of pulmonary hemorrhage.
<b>Established:</b>
<b>Livedoid vasculopathy (by pathology</b> once livedoid vasculopathy lesions described above are present): Otherwise unexplained thrombosis of the small dermal vessels and/or endothelial proliferation.
<b>aPL nephropathy (by pathology</b> once suspected aPL-nephropathy definition above is fulfilled <sup>37</sup> ): (a) <b>Acute renal vascular or glomerular thrombotic microangiopathy lesions</b> , including fibrin thrombi in arterioles or glomeruli without inflammatory cells or immune complexes; and (b) <b>chronic renal vascular or glomerular lesions</b> , described as arterial or arteriolar organised microthrombi with or without recanalisation, fibrous and fibrocellular (arterial or arteriolar) occlusions, focal cortical atrophy with or without thyroidization, fibrous intimal hyperplasia, or chronic/organised glomerular thrombi. Note: in patients with systemic lupus erythematosus, aPL nephropathy occurs independent of lesions attributable to lupus nephritis.
<b>Pulmonary hemorrhage (by bronchoalveolar lavage [BAL] or pathology</b> once suspected pulmonary hemorrhage definition above is fulfilled): Otherwise unexplained* progressive haemorrhagic return on BAL with aliquots or hemosiderin-laden macrophages (>20%), OR lung biopsy demonstrating capillaritis or microthrombosis.
<b>Myocardial disease (by imaging or pathology):</b> Otherwise unexplained* non-ST segment elevation myocardial infarction with a normal coronary angiogram (myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries, or MINOCA) AND cardiac magnetic resonance imaging (CMRI) abnormalities as per the 2018 Society for CMRI expert consensus <sup>38</sup> including: (a) late gadolinium enhancement either transmurally or subendocardially; (b) T2 abnormalities (weighted imaging or mapping); or (c) perfusion MRI abnormalities, OR histologically by thrombosis of the small vessels of the heart.
<b>Adrenal hemorrhage or microthrombosis (by imaging or pathology):</b> Otherwise unexplained* CT or MRI demonstrating hemorrhage, OR histologically by thrombosis of the adrenal (micro)vasculature, for example, adrenal plexus, adrenal vein.
<b>Domain 4 — Obstetric</b>
<b>Prefetal death (preembryonic or embryonic loss):</b> Otherwise unexplained* pregnancy loss before 10 weeks 0 days of gestation.
<b>Fetal death:</b> Otherwise unexplained* pregnancy loss between 10 weeks 0 days and 15 weeks 6 days gestation (early fetal death), or between 16 weeks 0 days and 34 weeks 0 days gestation. Note: if a detailed analysis of the fetal morphology or genetic constitution is not performed or unavailable, reasonable clinical judgement occasions at least 4 hours apart should be used based on careful history and review of available medical records.
<b>Preeclampsia with severe features:</b> <sup>39</sup> Preeclampsia defined as a systolic blood pressure $\geq$ 140 mm Hg or diastolic blood pressure $\geq$ 90 mm Hg on 2 occasions at least 4 hours apart after 20 weeks of gestation in a previously normotensive or hypertensive (chronic) patient AND new onset of one or more of the following: (a) proteinuria $\geq$ 0.3 mg/mg (30 mg/mmoles) in a random urine specimen or (b) dipstick protein $\geq$ 2+ if a quantitative measurement is unavailable AND one or more of the following "severe features":
<b>Severe blood pressure elevation:</b> Systolic blood pressure $\geq$ 160 mm Hg or diastolic blood pressure $\geq$ 110 mm Hg on 2 occasions at least 4 hours apart while the patient is on bed rest (antihypertensive therapy may be initiated on confirmation of severe hypertension, in which case severe blood pressure elevation criteria can be satisfied without waiting until 4 hours have elapsed).
<b>Central nervous system dysfunction:</b> New-onset headache unresponsive to medication and not accounted for by alternative diagnosis.
<b>Visual disturbances.</b>
<b>Pulmonary oedema.</b>
<b>Impaired liver function:</b> Abnormally elevated blood concentrations of liver enzymes (more than twice the upper limit of normal concentrations), or severe persistent right upper quadrant or epigastric pain unresponsive to medications, not accounted by alternative diagnosis.
<b>Renal dysfunction:</b> Serum creatinine concentration >1.1 mg/dL or a doubling of the serum creatinine concentration in the absence of other renal disease.
<b>Thrombocytopenia:</b> platelet count of <100 × 10 <sup>9</sup> /liter.
<b>Placental insufficiency with severe features:</b> Intrauterine fetal growth restriction defined as biometry indicating estimated fetal weight of less than the 10th percentile for gestational age or postnatal birth weight less than the 10th percentile for gestational age in the absence of fetal-neonatal syndromes or genetic conditions associated with growth restriction AND one or more of the following "severe features":
<b>Abnormal or non-reassuring fetal surveillance test(s)</b> suggestive of fetal hypoxemia, e.g., a nonreactive non-stress test
<b>Abnormal Doppler flow velocimetry waveform analysis</b> suggestive of fetal hypoxemia, e.g., absent end-diastolic flow in the umbilical artery.
<b>Severe intrauterine fetal growth restriction</b> suggested by fetal biometry indicating an estimated fetal or postnatal birth weight of <3rd percentile for gestational age.
<b>Oligohydramnios</b> , e.g., an amniotic fluid index $\leq$ 5 cm, or deepest vertical pocket<2 cm.

Table 1 Continued
<b>Clinical criteria</b>
<b>Maternal vascular malperfusion on placental histology</b> suggested by placental thrombosis/infarction, inadequate remodelling of the uterine spiral arteries (decidual masses typically located on the atrial side of atrioventricular valves (mitral valve and tricuspid valve) or ventricular side of the aortic valve, but can be located on any side of any valve (size is highly variable but usually <1 cm); on echocardiogram, despite the "echo texture" and location of aPL-associated vegetations resembling infective endocarditis, they may appear less amorphous, more rounded, and not associated with valvular destruction, in contrast to a true infective endocarditis; they can be associated with valvular dysfunction (regurgitation or stenosis)).
<b>Domain 5 – Cardiac valve</b>
<b>Valve thickening</b> (otherwise unexplained*): Based on World Heart Federation echocardiographic criteria, <sup>41</sup> mitral valve thickening is defined as >4 mm between ages 20–39 years and >5 mm for those older than age 40 years, and >3 mm for other valves for any age (valve thickening can be associated with valvular dysfunction (regurgitation or stenosis)).
<b>Valve vegetation</b> (otherwise unexplained*): Based on the American Society of Echocardiography guidelines, <sup>42</sup> valve vegetation is defined as shaggy, lobulated, or rounded masses typically located on the atrial side of atrioventricular valves (mitral valve and tricuspid valve) or ventricular side of the aortic valve, but can be located on any side of any valve (size is highly variable but usually <1 cm); on echocardiogram, despite the "echo texture" and location of aPL-associated vegetations resembling infective endocarditis, they may appear less amorphous, more rounded, and not associated with valvular destruction, in contrast to a true infective endocarditis; they can be associated with valvular dysfunction (regurgitation or stenosis).
<b>Domain 6 – Haematology</b>
<b>Thrombocytopenia:</b> Otherwise unexplained* lowest platelet count ever between 20 and 130×10 <sup>9</sup> /liter, confirmed on peripheral blood smear and by repeat testing.
*Refer to online supplemental section 4 for the definition of "otherwise unexplained," which requires the exclusion of "equally likely" or "more likely" causes based on investigator's judgement. Clinical domain items with an "equally or more likely" cause should not be scored (note: venous thromboembolism and cardiovascular risk factors required for Domains 1 and 2 scoring are not reasons for exclusion). †Patients with chronic hypertension can be classified as having superimposed preeclampsia if there is a sudden increase in baseline hypertension and/or proteinuria after 20 weeks of gestation.
<b>Laboratory Criteria</b>
<b>Domain 7 — aPL test by coagulation-based functional assay</b>
<b>Lupus anticoagulant (LAC) assay</b> performed and interpreted based on the International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) guidelines <sup>27</sup> , which can be summarised as follows:
A 3-step procedure (screening – mixing study – confirmation) with 2 screening test systems (diluted Russell's viper venom time and a sensitive activated partial thromboplastin time [low phospholipids and silica as activator]) is necessary to confirm the presence of LAC. The LAC test should be considered positive if at least 1 of the 2 test systems yields a positive result following all 3 steps (phospholipid-dependent correction of the prolonged screening tests).
Results of LAC testing should be interpreted with caution, as false positive and negative results can occur during anticoagulation (thus, LAC testing is ideally performed in patients not receiving anticoagulants), as an acute-phase response (eg, acute thrombosis) due to acute-phase reactants (eg, Factor VIII and C-reactive protein), and in pregnancy due to increase in blood coagulation factors.
Samples from patients receiving anticoagulants (vitamin K antagonists, heparin, direct oral anticoagulants, indirect Factor Xa inhibitor) should be marked positive or negative on the LAC assay only if reviewed/confirmed by an individual with expertise in performing/interpreting the LAC assay, for example, expert laboratory personnel.
<b>Domain 8 — aPL test by solid phase-based assay</b>
<b>Anticardiolipin antibody (aCL) and anti-β<sub>2</sub>-glycoprotein I antibody (anti-β<sub>2</sub>GPI) thresholds</b> of moderate (40–79 units) and high (≥80 units) should be determined based on standardised ELISA results, not based on other testing modalities such as new automated platforms with variations of the solid phase (eg, magnetic microparticles and microspheres) and various detection systems (eg, chemiluminescent immunoassay (CLIA), multiplex flow immunoassay (MFI), or flow cytometry).
Correlation of the numerical values between the moderate/high thresholds of ELISA and automated platforms varies substantially. For instance, based on the ISTH Scientific and Standardisation Committee (SSC) LA/aPL Subcommittee estimates from one study, an IgG aCL ELISA value of 40–79 units corresponds to a CLIA value of 200–400 units and MFI of 700–2000. <sup>39</sup> While these data may provide future guidance, there is currently no direct application and therefore, more validation studies are needed.
Recommendations to maintain homogeneity, consistency, and comparability of clinical research studies include the following: (a) results of analytical platforms should not be mixed; (b) pending additional studies and official guidance from the ISTH SSC LAC/aPL Subcommittee for semiquantitative comparisons on aCL/anti-β <sub>2</sub> GPI moderate/high thresholds of ELISA and automated platforms, we recommend delaying use of the automated platforms for APS classification; and (c) if no options exist beside the use of automated platform results for APS research, researchers should direct efforts to identifying and validating moderate/high thresholds of their platform, correlating it with aCL/anti-β <sub>2</sub> GPI ELISA moderate/high thresholds (these measures should be discussed in their methods, and supported by official guidance).

- **Tabla 2:** Factores de riesgo clínicos y serológicos para desarrollar manifestaciones clínicas en pacientes portadores de AAF<sup>1</sup>.

<b>Clínicos</b>
<i>Factores de riesgo cardiovascular clásicos</i>
Tabaquismo
HTA
Dislipemia
<i>Enfermedad autoinmune asociada</i>
LES
<i>Manifestaciones asociadas al SAF</i>
Trombocitopenia
<b>Serológicos</b>
<i>Perfil de alto riesgo</i>
AL positivo
Triple positividad (AL + aCL + aβ <sub>2</sub> GPI)
aCL positivo de forma persistente a título medio-alto
<i>Perfil de bajo riesgo</i>
aCL o aβ <sub>2</sub> GPI positivo de forma intermitente a títulos medio-bajo

aβ<sub>2</sub>GPI: anti-β<sub>2</sub> glicoproteína I; aCL: anticuerpos anticardiolipina; AL: anticoagulante lúpico; HTA: hipertensión arterial; LES: lupus eritematoso sistémico. Elaboración propia. Factores serológicos modificados de Ruiz-Irastorza et al.<sup>74</sup>.

- **Tabla 10:** No se encuentra relación entre la presencia de anticoagulante lúpico y la localización de la trombosis (arterial o venosa) ( $p=0,872$ ).

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,026 <sup>a</sup>	1	,872		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,026	1	,872		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,544
Asociación lineal por lineal	,025	1	,873		
N de casos válidos	72				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 8,31.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

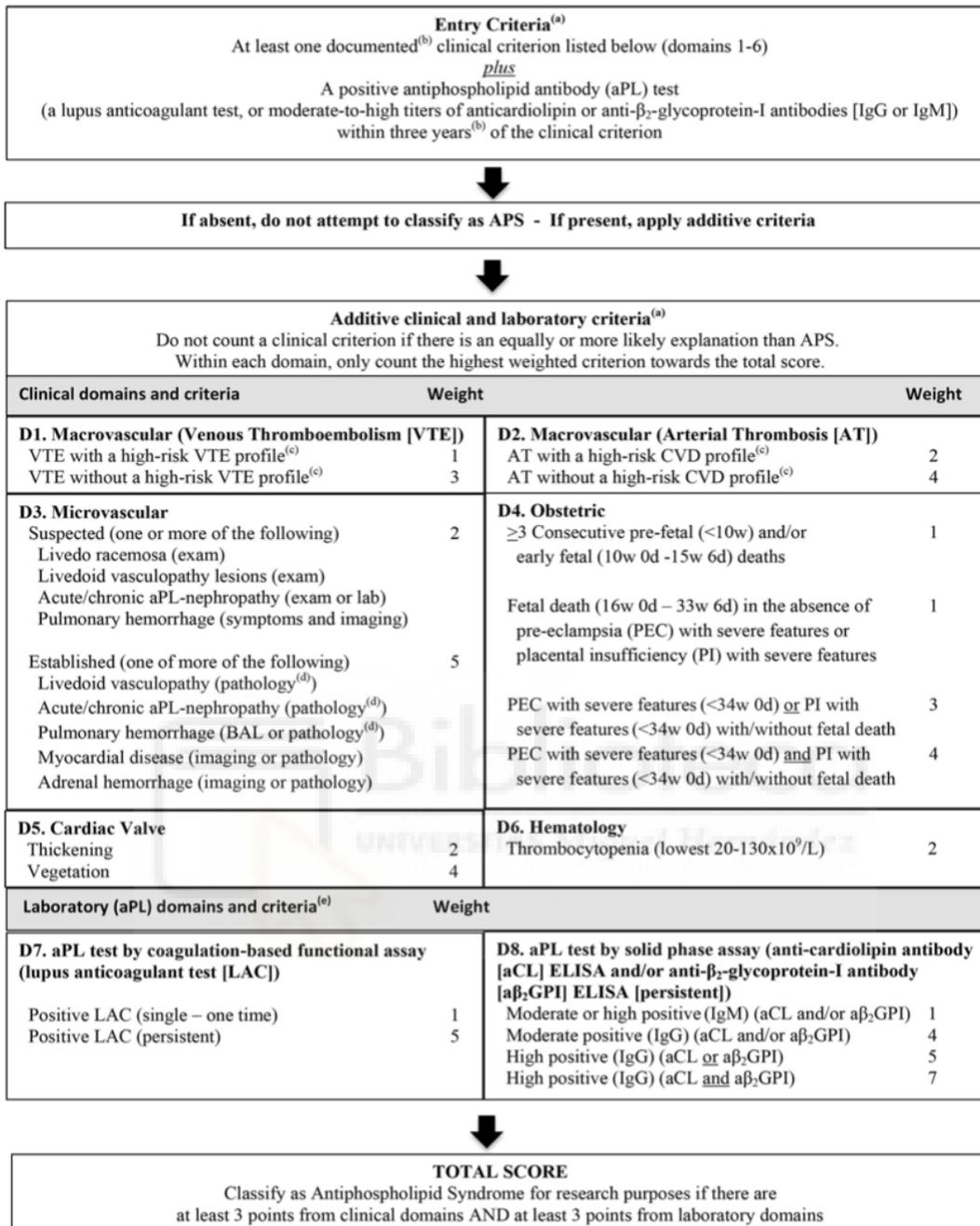
- **Tabla 11:** La localización de los eventos trombóticos (venoso o arterial) no presentan relación con el perfil de anticuerpos anticardiolipinas tipo IgG o IgM ni con el perfil de anticuerpos beta2-glicoproteína I ( $p > 0,05$  en todas las comparaciones)

**Biblioteca**  
Estadísticos de prueba<sup>a</sup>

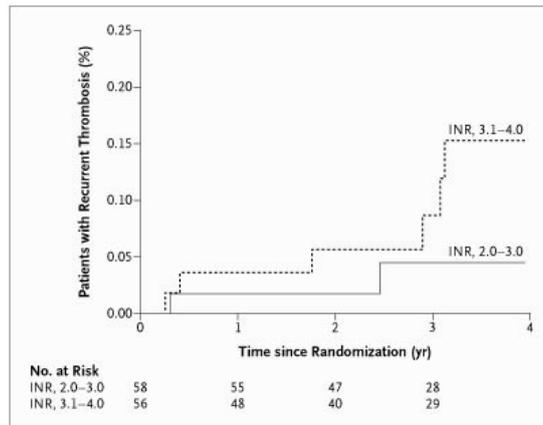
	ACL_IgG	ACL_IgM	antib2_IgG	anti-b2_IgM
U de Mann-Whitney	513,500	576,500	487,000	547,500
W de Wilcoxon	1594,500	927,500	1568,000	898,500
Z	-,991	-,252	-1,301	-,592
Sig. asintótica(bilateral)	,322	,801	,193	,554

a. Variable de agrupación: Trombosis\_arterial

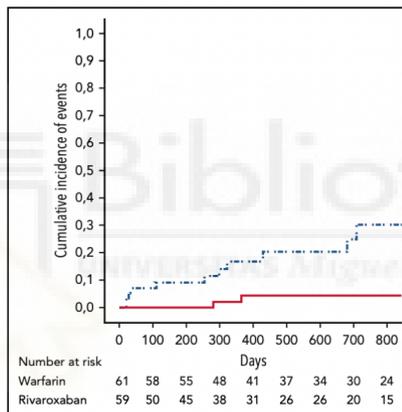
- **Figura 1:** algoritmo de clasificación de SAF<sup>6</sup>



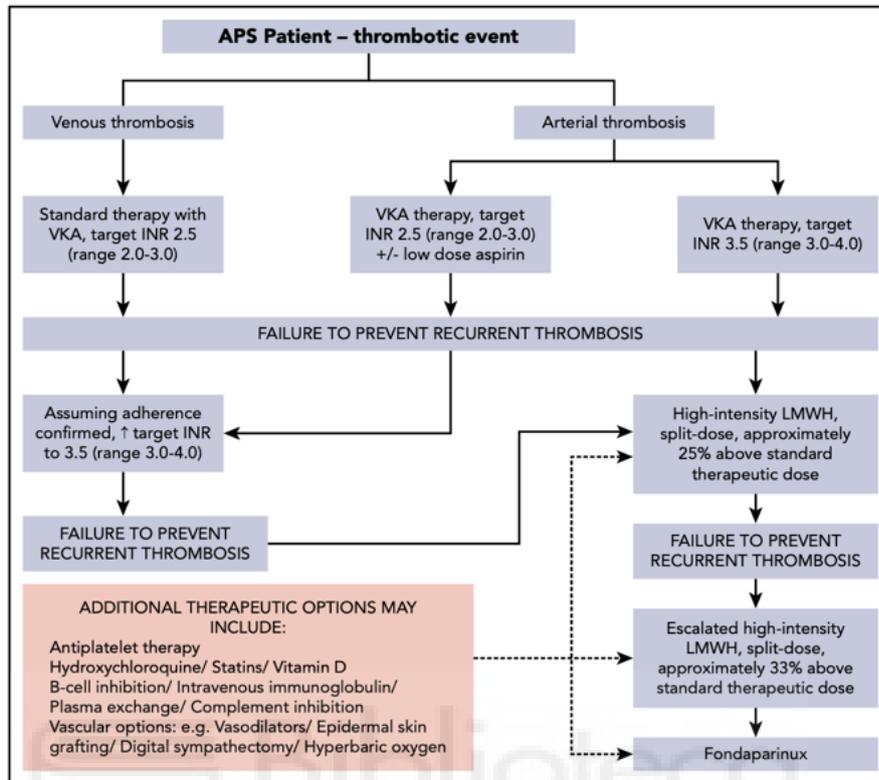
- **Figura 2:** Porcentaje de pacientes con trombosis recurrentes en relación con la intensidad del INR<sup>16</sup>.



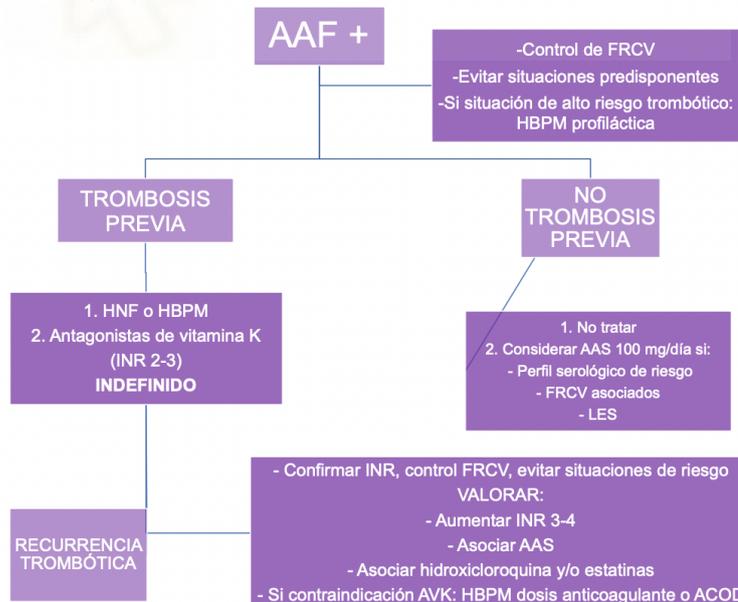
- **Figura 3:** Incidencia de eventos clínicos Warfarina .vs. Rivaroxabán<sup>18</sup>.



- **Figura 4:** Esquema de tratamiento en pacientes resistentes al tratamiento estándar<sup>17</sup>.



- **Figura 5:** Algoritmo de tratamiento en pacientes con SAF.



- COIR:



### INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a

Nombre del tutor/a	Pascual Marco Vera
Nombre del alumno/a	Francisco Blasco Torres
Tipo de actividad	3. Implicaciones ético-legales en humanos
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Análisis clínico-biológico de los pacientes con Síndrome Antifosfolípido
Código/s GIS estancias	No procede
Evaluación de riesgos laborales	No procede
Evaluación ética humanos	Favorable CEIm del Departamento Hospital General Universitario de Alicante
Código provisional	231116050354
Código de autorización COIR	<b>TFG.GME.PMV.FBT.231116</b>
Caducidad	2 años

Una vez atendidas las observaciones/condiciones mencionadas en el informe adjunto del Servicio de Prevención de Riesgos Laborales, en caso de que las hubiera, se considera que el presente TFG/TFM carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones y, por tanto, es conforme. No obstante, es responsabilidad del tutor/a informar y/o formar al estudiante de los posibles riesgos laborales de la presente actividad.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Análisis clínico-biológico de los pacientes con Síndrome Antifosfolípido** ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)" y, si procede, en el formulario online: "Condiciones de prevención de riesgos laborales" o en cualquier otra documentación adicional solicitada por la OIR. Es importante destacar que si la información aportada no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos  
Secretario CEII  
Jefe de la Oficina de Investigación Responsable  
Vicerrectorado de Investigación y Transferencia

Página 1 de 2



Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/solicitud-de-evaluacion/tfg-tfm/>



- CEIm:

**COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL  
DEPARTAMENTO HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE**

C/. Pintor Baeza, 12 – 03010 Alicante  
http://www.dep19.san.gva.es  
Teléfono y Fax: 965-91-39-21  
Correo electrónico: ceim\_hgua@gva.es  
Ref. CEIm: 2024-043 - Ref. ISABIAL: 2024-0054

**DICTAMEN DE ESTUDIO EOm NO Prospectivo**

Dr. Luis Manuel Hernández Blasco, Secretario del Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Departamento de Salud Alicante – Hospital General.

**CERTIFICA**

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor Pascual Marco Vera *para el investigador principal Pascual Marco Vera* de ISABIAL para que se realice el estudio:

TÍTULO	Análisis clínico-biológico de pacientes con síndrome antifosfolípido
PROMOTOR	Pascual Marco Vera
CÓDIGO DEL PROTOCOLO	NO APLICA
VERSIÓN DEL PROTOCOLO	3
FECHA DEL PROTOCOLO	10 abril de 2024
HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE (Versión y fecha)	Aprobada Exención de HIP y CI

Y tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La investigación se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- El proceso de selección de los sujetos participantes es apropiado.
- Se considera adecuado el procedimiento previsto para información y obtención del consentimiento informado o, alternativamente, se acepta la exención de consentimiento propuesta para este estudio.
- Se han evaluado la compensaciones económicas previstas (cuando las haya) y su posible interferencia con el respeto a los postulados éticos y se consideran adecuadas.

**COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL  
DEPARTAMENTO HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE**

C/. Pintor Baeza, 12 – 03010 Alicante  
http://www.dep19.san.gva.es  
Teléfono y Fax: 965-91-39-21  
Correo electrónico: ceim\_hgua@gva.es  
Ref. CEIm: 2024-043 - Ref. ISABIAL: 2024-0054

Por lo que este CEIm emite un **DICTAMEN FAVORABLE**

Y HACE CONSTAR QUE:

1° En la reunión celebrada el día 24 de abril de 2024 ACTA 2024/04 se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.

2° En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente y las normas de funcionamiento interno del comité para que la decisión del citado CEIm sea válida.

3° El CEIm, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ ICH/ E6 R2)

4° La composición actual del CEIm es la siguiente

- **Presidenta:** Dra. Caridad Tapia Collados, Jefe de Sección de Pediatría en el Hospital General Universitario Dr. Balmis.

- **Vicepresidenta:** Dra. Sofía Lorenzo García. Facultativo Especialista en Análisis Clínicos en el Hospital General Universitario Dr. Balmis.

- **Secretario:** Dr. Luis Hernández Blasco. Facultativo Especialista en Neumología en el Hospital General Universitario Dr. Balmis.

- **Vocales:**

- Dña. Sonia Balboa Esteve, Enfermera en el Servicio de Medicina Preventiva en el Hospital General Universitario Dr. Balmis.
- Dr. José Antonio Monge Argiles, Facultativo Especialista en Neurología en el Hospital General Universitario Dr. Balmis.
- Dra. M<sup>a</sup> Asunción Quijada Cazorla, Facultativo Especialista en Obstetricia y Ginecología en el Hospital General Universitario Dr. Balmis.
- D. Alberto Pastor Campos, Licenciado en Veterinaria y Responsable de la oficina evaluadora de Proyectos Universidad Miguel Hernández.
- D. José Miguel Sempere Ortells, Catedrático y Director del Departamento de Biotecnología de la Universidad de Alicante.
- Dra. Ana Carolina Londoño Ramírez, Facultativo Especialista en Farmacología Clínica en el Hospital General Universitario Dr. Balmis.

**COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL  
DEPARTAMENTO HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE**

C/. Pintor Baeza, 12 – 03010 Alicante  
<http://www.dep19.san.gva.es>  
Teléfono y Fax: 965-91-39-21  
Correo electrónico: [ceim\\_hgua@gva.es](mailto:ceim_hgua@gva.es)  
Ref. CEIm: 2024-043 - Ref. ISABIAL: 2024-0054

- Dr. Eduardo Muñoz de Bustillo, Facultativo Especialista de Nefrología en el Hospital General Universitario Dr. Balmis.
- Dra. Adriana Gil Rodrigo, Médica de Urgencias. Especialista en Medicina familiar y comunitaria en el Hospital General Universitario de Alicante.
- Dña. Inés González Sánchez, Enfermera en el Servicio de Urgencias en el Hospital General Universitario Dr. Balmis.
- Dra. Rosa M<sup>a</sup> Sánchez Pérez, Facultativo Especialista en Neurología en el Hospital General Universitario Dr. Balmis.
- Dr. Teodorikez Wilfox Jiménez Rodríguez, Facultativo Especialista en Medicina Interna en el Hospital General Universitario Dr. Balmis.
- Dra. Seira Climent Ballester, Facultativo Especialista en Farmacia Hospitalaria en el Hospital General Universitario Dr. Balmis.
- Dr. Manuel Valdivia Guijarro, Facultativo Especialista en Medicina Preventiva en el Hospital General Universitario Dr. Balmis.
- D. Markel Calafat Pereda, Licenciado en derecho y experto con conocimientos suficientes del Reglamento (UE) 2016/679.
- Dr. Luis Miguel Hernández Mateo, Jefe de Sección Servicio Hematología y Hemoterapia del Departamento de Salud de Alicante – Hospital General y miembro del Comité de Bioética Asistencial.
- Dra. Carmen Morote Castellanos, Farmacéutica. Farmacia de Atención Primaria. Departamento de Salud de Alicante – Hospital General.

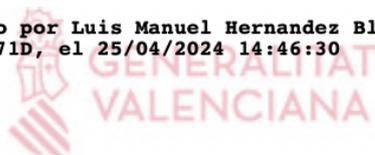
**- Miembro Lego:**

- D. José Diego Espadas Ruiz, Miembro de la Asociación AFA (Asociación de Alzheimer de Alicante) Alicante.

Además, se recuerda que se deberá actualizar la información de seguimiento en dicha plataforma y enviar las notificaciones e informes correspondientes al CEIm.

Lo que firmo en Alicante

Firmado por Luis Manuel Hernandez Blasco -  
21424371D, el 25/04/2024 14:46:30



Fdo.: D. Luis Hernández Blasco