

**Importancia de los títulos de Anticuerpos Antifosfolípidos no criterio  
entre pacientes con Síndrome Antifosfolípido Primario y pacientes con  
Lupus Eritematoso Sistémico**

**Relevance of non-criteria antiphospholipid antibodies titers among patients with  
antiphospholipid syndrome and patients with systemic lupus erythematosus**

## Abstract

**Background:** There is an increasing interest in the study of non-criteria antiphospholipid antibodies (aPL) including antibodies targeting domain 1 of the B2 glycoprotein 1 (anti-D1 B2GP1) and antibodies anti phosphatidylserine/ prothrombin (PS/PT).

**Objectives:** Our aim was to analyze a panel of conventional and non-criteria aPL in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and primary antiphospholipid syndrome (APS), to describe if there are differences in aPL titers among groups, to evaluate clinical associations including risk of recurrent events of novel aPL

**Methods:** Observational study that evaluated at baseline antibodies against anti-D1 B2GP1 and anti PS/PT. Anti-D1 B2GP1 antibodies were tested using a chemiluminescent immunoassay. IgG and IgM anti PS/PT, aCL and anti B2GP1 by ELISA techniques. Therefore, patients were followed in order to identify new thrombotic events.

**Results:** 133 patients with SLE and 23 with primary APS patients were included. Main APS manifestations were DVT (27%), obstetric morbidity (22%) and arterial thrombosis (10.1%). IgM anti PS/PT antibodies 46.5 (20.6 - 127) vs 21.9 (11.2 - 39.2) U/ml,  $p < 0.001$  in primary APS vs SLE with APS, respectively. anti-D1 B2GP1, IgG and IgM anti PS/PT were associated with thrombotic and non-thrombotic manifestations. During follow-up, IgG B2GP1 were related with a significant cumulative risk of thrombosis.

**Conclusions:** We found significant differences in serum titers of non-criteria aPL among patients with primary APS vs SLE with APS. Whether non-criteria aPL antibodies titers are useful to differentiate patients with primary and secondary APS requires further analysis in other populations.

**Keywords:** Antiphospholipid syndrome, thrombosis, antibodies, systemic lupus erythematosus

## Resumen

**Antecedentes:** Hay un interés creciente en el estudio de los anticuerpos antifosfolípido (aPL) no criterio, incluyendo anticuerpos contra el dominio 1 de la B2 glicoproteína 1 (anti-D1 B2GP1) y anticuerpos anti fosfatidilserina/protrombina (PS/PT).

**Objetivos:** Nuestro objetivo fue analizar un panel de aPL convencionales y no criterio en una cohorte de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y síndrome antifosfolípido primario (SAF), para describir si hay diferencias en los títulos de aPL entre los grupos, y evaluar asociaciones clínicas incluyendo el riesgo de eventos recurrentes con aPL novedosos.

**Metodología:** Estudio observacional que evaluó los anticuerpos Anti-D1 B2GP1 y anti PS/PT de manera basal. Los anticuerpos Anti-D1 B2GP1 se evaluaron a través de inmunoensayo por quimioluminiscencia. Los anticuerpos anti PS/PT, anti cardiolipinas (aCL) y anti B2GP1 fueron evaluados por técnicas de ELISA. Finalmente, los pacientes fueron seguidos en el tiempo para identificar nuevos eventos trombóticos.

**Resultados:** Se incluyeron 133 pacientes con LES y 23 pacientes con SAF primario. Las principales manifestaciones de SAF fueron TVP (27%), morbilidad obstétrica (22%) y trombosis arterial (10.1%). Los títulos de anticuerpos anti PS/PT IgM fueron 46.5 (20.6 - 127) vs 21.9 (11.2 - 39.2) U/ml,  $p < 0.001$ , en pacientes con SAF primario vs LES con SAF secundario, respectivamente. Los anti-D1 B2GP1, anti PS/PT IgG e IgM se asociaron con manifestaciones trombóticas y no trombóticas. Durante el seguimiento, los anticuerpos IgG B2GP1 se relacionaron con un riesgo acumulativo significativo de trombosis.

**Conclusiones:** Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en títulos séricos de aPL no criterio en pacientes con SAF primario vs pacientes con LES y SAF secundario. Si los títulos de aPL no criterio son útiles para diferenciar entre SAF primario y SAF secundario, requiere más análisis en otras poblaciones.

**Palabras clave:** Antiphospholipid syndrome, thrombosis, anticuerpos, lupus eritematoso sistémico

## Introducción

Los anticuerpos antifosfolípido (aPL) son una familia heterogénea de anticuerpos que están dirigidos contra fosfolípidos y proteínas unidoras de fosfolípidos. Actualmente, los marcadores serológicos convencionales para síndrome antifosfolípido (SAF) incluyen anticoagulante lúpico (AL) y anticuerpos anticardiolipinas (aCL) usando ensayos de fase sólida <sup>1</sup>. Hay un interés creciente en nuevos aPL, especialmente anticuerpos contra el dominio 1 de la B2 glicoproteína 1 (anti-D1 B2GP1) y anticuerpos anti fosfatidilserina/protrombina (PS/PT), entre otros. Los aPL novedosos pueden otorgar información adicional en la estratificación del riesgo, e identificar pacientes con determinaciones persistentemente negativas de aPL convencionales – también conocidos como pacientes con SAF seronegativo <sup>2</sup>.

El SAF se define como primario o asociado con una enfermedad autoinmune subyacente. El SAF primario se presenta en pacientes en los que no hay evidencia clínica ni de laboratorio de otra condición. Por otro lado, el SAF asociado o secundario se puede relacionar con otras enfermedades, más comúnmente lupus eritematoso sistémico (LES) <sup>1</sup>.

La evaluación del perfil de aPL tiene implicaciones diagnósticas y ayuda para la estratificación del riesgo. La triple positividad de aPL se ha asociado con alto riesgo de un primer evento trombotico y de recurrencia de los mismos <sup>3-4</sup>, y es un factor de riesgo independiente asociado con complicaciones gestacionales tales como una menor tasa de nacidos vivos, una mayor tasa de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), abrupcio de placenta, entre otros <sup>5</sup>.

Los anticuerpos anti-D1 B2GP1 y anti PS/PT IgG/IgM tuvieron títulos significativamente más altos en pacientes con SAF que aquellos sin SAF <sup>6</sup>. Un estudio italiano de pacientes con SAF primario <sup>7</sup> encontró que varias características clínicas y serológicas se asociaban con altos títulos de anticuerpos anti PS/PT. Los títulos de anticuerpos anti PS/PT IgG e IgM fueron significativamente mayores en pacientes con trombosis y morbilidad obstétrica que en aquellos con trombosis o morbilidad obstétrica solas. Otro estudio de pacientes con SAF, quienes se encontraban buscando la concepción,

encontró que los anticuerpos anti PS/PT estaban significativamente asociados con complicaciones tardías del embarazo, RCIU, y preeclampsia. Además, los títulos de anticuerpos anti PS/PT IgG tuvieron una correlación inversa estadísticamente significativa con el peso neonatal al momento del parto <sup>8</sup>. Una revisión sistemática encontró que la medición de rutina de anticuerpos anti PS/PT (isotipos IgG e IgM) podría ser útil para establecer el riesgo trombótico en pacientes con trombosis previa o LES <sup>9</sup>.

Los anticuerpos Anti-D1 B2GP1 se han asociado con episodios trombóticos, incluyendo trombosis venosas y arteriales <sup>10-11</sup>, y se han encontrado en títulos altos en pacientes con múltiples positividad de aPL <sup>12-13</sup>.

A la fecha, no es clara la significancia de los títulos de aPL, especialmente los aPL novedosos, en pacientes con SAF primario. El objetivo de este estudio fue analizar un panel de aPL, tanto convencionales como novedosos en pacientes con LES y SAF primario, describir las diferencias de los títulos de aPL en ambos grupos, y evaluar las asociaciones clínicas de aPL novedosos, incluyendo el riesgo de eventos recurrentes.

## **Métodos**

### *Población de estudio*

Este estudio observacional incluyó una evaluación clínica y la determinación serológica de autoanticuerpos de base, en pacientes con LES y SAF primario; luego de esto, se realizó un seguimiento prospectivo. El diagnóstico de LES se realizó de acuerdo con los criterios de clasificación (1982/1997) del American College of Rheumatology (ACR) <sup>14</sup> y el de SAF de acuerdo con los criterios de Sidney <sup>15</sup>. El SAF primario se definió de acuerdo a los criterios propuestos por Piette <sup>16</sup>. Se excluyeron pacientes con cáncer activo o con patología protrombótica diferente al SAF.

Se reclutaron pacientes  $\geq 18$  años del departamento de Reumatología, Medicina Interna, y la Clínica de Anticoagulación, en el Hospital San Vicente Fundación, en

Medellín, Colombia: un centro de referencia de tercer nivel, entre Marzo 2015 y Marzo 2017, con seguimiento hasta Marzo 2019.

Se realizó una revisión sistemática de los registros médicos para variables demográficas, criterios relacionados con aPL, y manifestaciones no criterio. Se registraron eventos trombóticos arteriales y venosos. Los eventos arteriales incluyeron: infarto del miocardio (incluyendo procedimientos vasculares para infarto de miocardio), angina pectoris, y ataques cerebrovasculares. Los eventos venosos registrados fueron trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolia pulmonar (TEP). Sólo se registró el primer evento incidente. La morbilidad obstétrica se registró de acuerdo a los criterios de Sidney para SAF <sup>15</sup>.

Se obtuvo consentimiento informado escrito de los pacientes para participar. El presente estudio se desarrolló en concordancia con la Declaración de Helsinki. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital San Vicente Fundación, dentro del proyecto “Biomarcadores en lupus eritematoso sistémico” (Acta número 10-2015).

Los pacientes fueron seguidos para nuevos eventos trombóticos o eventos relacionados con SAF hasta la ocurrencia de un evento o la última visita. Se registraron todas las terapias anti-trombóticas utilizadas durante el seguimiento, incluyendo antagonistas de la vitamina K y anticoagulantes orales directos.

#### *Determinación de anticuerpos*

Los anticuerpos anti D1 B2GP1 fueron determinados a través de un inmunoensayo de quimioluminiscencia QUANTA Flash Beta2GP1-Domain 1 (Inova Diagnostics, San Diego, CA, USA). Los anticuerpos anti PS/PT IgG e IgM se analizaron a través de ELISA QUANTA Lite (Inova Diagnostics, San Diego, Ca, USA). Las anticardiolipinas (IgG e IgM) y anti B2GP1 (IgG e IgM) se midieron al mismo tiempo a través de técnicas de ELISA (QUANTA Lite, Inova Diagnostics). Para detectar el AL, se utilizaron recomendaciones internacionalmente aceptadas, utilizando veneno de Víbora de Russel diluido y tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa) como métodos de

tamizaje <sup>17</sup>. Los anticuerpos mencionados fueron determinados únicamente en el momento de inclusión de los pacientes.

### *Análisis estadístico*

Los análisis estadísticos se realizaron en el software SPSS (IBM SPSS versión 23.0, Inc., Chicago, IL, USA) y GraphPad Prism versión 7.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA). Los títulos séricos de anti-D1 B2GP1 y anti PS/PT se compararon entre pacientes con LES y con SAF primario, y entre pacientes con LES y SAF vs pacientes con SAF primario. Además, los títulos séricos de anticuerpos se compararon entre pacientes con LES sin trombosis, LES con trombosis, y SAF primario. Se utilizaron el test de chi-cuadrado y U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis para comparar variables dicotómicas y continuas, respectivamente. Además, para variables continuas con distribución no normal, se utilizó la prueba de rango de Wilcoxon. Se utilizó el test de correlación de Spearman para buscar correlaciones entre aPL (aCL, anti PS/PT y anti B2GP1). El tamaño de la correlación se interpretó como muy alto, alto, moderado, bajo, y despreciable de acuerdo a los valores entre 0.9-1.00, 0.7-0.89, 0.5-0.69, 0.3-0.49, 0-0.29, respectivamente. Por último, se utilizó el análisis de Kaplan-Meier de tiempo-al-evento para determinar factores de riesgo para eventos trombóticos durante el seguimiento.

## Resultados

### Características de los pacientes

De una cohorte inicial de 173 pacientes, los datos clínicos completos y muestras de suero estaban disponibles en 156 pacientes (133 con LES y 23 con SAF primario).

Las características demográficas, clínicas y serológicas de base de todos los pacientes, aquellos con LES y con SAF primario se muestran en la **Tabla 1**. La edad media fue  $33.9 \pm 12.8$  años, y 86% fueron mujeres: 77% fueron de raza mestiza, y 22% afro-latinoamericanos. Las principales manifestaciones criterio de SAF en el total de la cohorte fueron TVP (27%), morbilidad obstétrica (22.9%) y trombosis arterial (10.1%). Las principales manifestaciones no criterio fueron trombocitopenia (31.6%), valvulopatía (21.5%) y convulsiones previas (12.1%). Serológicamente, el AL fue positivo en 55.9% de los pacientes, aCL IgG en 30%, aCL IgM en 17%, B2GP1 IgG en 24% y B2GP1 IgM en 14.5% de los pacientes. La positividad de nuevos aPL fue: anti PS/PT IgG (33%), PS/PT IgM (40%) y anti-D1B2GP1 (19.9%). Una quinta parte de los pacientes fueron doble positivos para AL + cualquier aCL, y 8.3% fueron triple positivos para aPL convencionales (AL + cualquier aCL + cualquier B2GP1). Veintisiete por ciento de los pacientes con LES tenían historia de trombosis. Dado que incluimos pacientes que cumplían los criterios de Sidney para SAF, ninguno tenía una única positividad para nuevos aPL con aPL convencionales negativos.

### Perfil de aPL de acuerdo al diagnóstico

Los pacientes con SAF primario tuvieron títulos significativamente mayores de ciertos nuevos aPL que los pacientes con LES sin SAF. Los pacientes con SAF primario tuvieron títulos significativamente mayores de anti PS/PT IgG e IgM que los pacientes con LES y SAF (46.5 (20.6 - 127) vs 21.9 (11.2 - 39.2) (mediana (rango intercuartílico - RIQ)) U/ml,  $p < 0.001$  en pacientes con SAF primario vs LES y SAF, respectivamente. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los títulos de anti D1 B2GP1, 0 (0-8) vs 5 (0-53) (mediana (rango intercuartílico - RIQ)) U/ml,  $p = 0.163$  entre ambos grupos (**Figura 1**). Los pacientes con SAF primario y trombosis tuvieron títulos



significativamente mayores de aCL IgM y B2GP1 IgM que los pacientes con LES y SAF y que los pacientes con LES sin SAF (**Figura 2**).

Los títulos de anticuerpos anti PS/PT (IgG e IgM) fueron significativamente mayores en pacientes con triple positividad para aPL clásicos. No se observó diferencia en los títulos de anti D1 B2GP1 en pacientes con o sin triple positividad (datos no presentados), y tampoco se observaron diferencias significativas en los títulos de nuevos aPL en pacientes sólo con TVP vs pacientes sólo con trombosis arterial.

Los anti D1 B2GP1 se asociaron estrechamente con trombosis previa (tanto arterial como venosa), odds ratio (OR) 4.90, intervalo de confianza (IC) 95%= 2.0-11.7, TVP (OR=5.0, IC 95% = 2.1-11.9) y trombocitopenia (OR=4.3, IC 95% = 1.8-10.3). Los anti PS/PT IgG se asociaron estrechamente con trombosis previa, TVP, trombocitopenia, y morbilidad obstétrica, mientras que los anti PS/PT IgM se asociaron con trombosis previa y trombocitopenia (**Tabla 2**).

Se observó una correlación positiva entre los anticuerpos anti D1 B2GP1 y anti PS/PT IgG ( $r=0.651$ ,  $p=0.0001$ ), B2GP1 IgG ( $r=0.604$ ,  $p=0.0001$ ) y aCL IgG ( $r=0.645$ ,  $p=0.0001$ ). Se observaron correlaciones moderadas-fuertes previamente conocidas entre aPL convencionales (**Tabla 3**).

## Seguimiento

Se tuvo acceso al seguimiento en 91 pacientes. El tiempo medio de seguimiento fue  $20.6 \pm 13.8$  meses (rango 1-46 meses). Ocho de 91 pacientes (8.8%) tuvieron nuevos eventos tromboticos (6 TVP y 2 trombosis arteriales), 5 de los cuales ocurrieron a pesar de terapia anticoagulante (4 con antagonistas de vitamina K y 1 con Dabigatran). Se observaron seis episodios de trombocitopenia y dos pérdidas fetales nuevas. En general, el AL se relacionó con trombocitopenia recurrente (12.9 vs 0%,  $p=0.049$ ) y los anticuerpos anti B2Gp1 IgG con trombosis recurrente (28% vs 7%,  $p=0.022$ ), y trombosis arterial (6.7 vs 0%,  $p=0.05$ ). En el análisis de supervivencia, los anticuerpos anti B2GP1 se relacionaron significativamente con el riesgo acumulado de trombosis (**Figura 3**). No se observó relación entre aPL no criterio o triple positividad y la recurrencia. Tampoco se observaron sangrados de relevancia clínica (mayor o menor).

## Discusión

Nuestros resultados muestran diferencias significativas en los títulos de anti PS/PT entre pacientes con SAF primario y pacientes con LES y SAF. Además, se encontraron asociaciones fuertes entre nuevos aPL con manifestaciones criterio (trombosis y morbilidad obstétrica) y no criterio tales como trombocitopenia.

La información sobre el rol diferencial de nuevos aPL es limitada. En un estudio chino de pacientes con SAF primario (n=101), SAF secundario (n=140) y controles, incluyendo pacientes sin trombosis (n=161) y controles sanos (n=39), los títulos séricos de anti PS/PT IgG e IgM fueron significativamente mayores en pacientes con SAF primario y SAF secundario comparados con pacientes con trombosis sin SAF, con morbilidad obstétrica sin SAF, con LES sin trombosis, y controles sanos. Sin embargo, los niveles de anti PS/PT IgG o IgM no fueron significativamente diferentes entre pacientes con SAF primario y SAF secundario <sup>18</sup>.

Los aPL no criterio, incluyendo anti B2GP1 IgA, anti D1 B2GP1, y anti PS/PT se han propuesto como marcadores útiles en pacientes con SAF seronegativo (pacientes con manifestaciones clínicas de SAF aunque con resultados negativos de aPL convencionales) <sup>19</sup>.

Aunque los nuevos aPL no son medidos usualmente en la práctica clínica diaria, algunos estudios han sugerido que son útiles como pruebas complementarias para identificar pacientes con SAF seronegativos para los aPL convencionales <sup>20-21</sup>. Sin embargo, dado que no incluimos ningún caso de SAF seronegativo, este posible valor diagnóstico adicional no fue evaluado en el presente estudio.

El SAF primario es una entidad bien reconocida, progresando a LES u otras enfermedades autoinmunes en sólo 0.6-11% de los pacientes. En 2005, en un estudio de cohorte multicéntrico que incluyó 128 pacientes con SAF primario, reportamos que alrededor de 8% de los pacientes cumplían criterios de LES luego de una media de seguimiento de 9 años <sup>22</sup>. En una cohorte europea de 1000 pacientes con SAF, luego de un seguimiento de 10 años, sólo 3/531 pacientes (0.6%) inicialmente diagnosticados como SAF primario fueron reclasificados como LES <sup>23</sup>. En otro estudio multicéntrico Europeo de 115 pacientes con SAF, se reportó que sólo 13 (11%) desarrollaron una

franca enfermedad del tejido conectivo, 7 pacientes desarrollaron LES, 2 síndrome de Sjögren, y 4 enfermedad indiferenciada del tejido conectivo luego de un seguimiento de 18 años <sup>24</sup>. Un estudio reciente de 100 pacientes franceses con SAF primario encontró que ninguno desarrolló LES luego de una mediana de seguimiento de hasta 12 años <sup>25</sup>.

Múltiples marcadores de enfermedad no son exclusivos de sus enfermedades más representativas, pero los títulos altos suelen ser un distintivo de cada enfermedad. Por ejemplo, los pacientes con vasculitis asociada a ANCA suelen tener títulos más altos de ANCA que los pacientes con otras enfermedades inflamatorias positivas para ANCA, incluyendo pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal o LES <sup>26</sup>.

A pesar de un seguimiento breve en nuestro estudio, alrededor de 9% de los pacientes tuvieron nuevos episodios trombóticos, en algunos casos en pacientes con anticoagulación oral. En particular, los pacientes positivos para anticuerpos anti B2GP1 IgG tuvieron un mayor riesgo de recurrencia. La triple positividad de aPL como marcador de mayor riesgo de recurrencia fue reportado hace más de 10 años por Pengo y colaboradores <sup>3</sup>. Un estudio reciente reportó una mayor tasa de eventos trombóticos en aquellos pacientes con anti PS/PT IgG positivos <sup>27</sup>, y Abu-Zeinag y colaboradores <sup>28</sup> reportaron que 18% de los pacientes desarrollaron un evento trombótico luego de 48 meses de seguimiento, especialmente aquellos con una enfermedad autoinmune subyacente, sin embargo, como en nuestro estudio, no documentaron relación con la positividad de AL o la triple positividad.

No hay consenso para el monitoreo de los títulos de aPL durante el seguimiento y sobre el impacto de los niveles de aPL. Recientemente, Khawaja y colaboradores <sup>29</sup>, describieron que la presencia de aCL, y, en menor proporción, AL, puede ser negativa luego de eventos trombóticos en pacientes con LES. Por otro lado, Nuri et al <sup>30</sup> encontraron una reducción significativa de los títulos de aPL en pacientes con SAF primario expuestos a hidroxicloroquina (HCQ) en comparación con aquellos sin HCQ, y una potencial reducción en la incidencia de la recurrencia de trombosis arterial en pacientes con SAF primario tratados con HCQ.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Primero, sólo medimos los aPL en el momento de la inclusión al estudio, y por lo tanto, no podemos determinar si los títulos de anti D1 B2GP1 y anti PS/PT cambiaron en el tiempo. Segundo, se incluyó un número relativamente bajo de pacientes con SAF primario comparados con aquellos con LES mas SAF, pero en la misma proporción (1:4) que usualmente se ve en la práctica clínica entre SAF primario y SAF asociado a LES. A pesar de dicho número relativamente bajo de casos, pudimos reportar que los títulos séricos de anti PS/PT fueron el doble de altos en pacientes con SAF primario que en aquellos con LES y SAF. Sin embargo, algunas de dichas diferencias fueron no estadísticamente significativas, aunque con mayor tendencia de títulos elevados de anti D1 B2GP1 en pacientes con SAF primario. Si bien el hallazgo estadísticamente significativo se redujo a anticuerpos anti PS/PT y aCL, hay una diferencia numérica de los títulos de anticuerpos anti D1 B2GP1 a favor de los pacientes con SAF primario. No obstante, el hallazgo pudo ser no significativo por el tamaño de muestra reducido. Esto va en concordancia con nuestros resultados de títulos altos de otros anticuerpos no criterio. Tercero, se encontró una prevalencia alta para la positividad de AL comparado con otras cohortes. Esto puede ser debido a, en parte, el lugar de reclutamiento de muchos pacientes con SAF primario, que venían de la clínica de anticoagulación luego de una prueba de AL confirmatorio positivo. Cuarto, no pudimos identificar pacientes con SAF seronegativo, debido a que todos los pacientes se clasificaron como SAF de acuerdo con el criterio de al menos un aPL clásico en el momento del reclutamiento. El periodo del estudio fue relativamente corto, pero a pesar de ello pudimos identificar nuevos episodios trombóticos. Finalmente, la mayoría de nuestros pacientes fueron de raza Mestiza, y por lo tanto, nuestros hallazgos no son necesariamente generalizables a otras poblaciones.

En conclusión, para nuestro conocimiento, este es el primer estudio que describe diferencias en títulos séricos de nuevos aPL en pacientes con SAF primario o LES con SAF. Esto puede generar hipótesis en el rol diferencial de nuevos aPL en pacientes tanto con SAF primario como SAF secundario relacionado con enfermedades autoinmunes sistémicas. Si los títulos de anti D1 B2GP1 y/o anti PS/PT son útiles en

discriminar entre pacientes con SAF primario o secundario requiere análisis posteriores.

### **Conflictos de interés**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés

## Referencias

1. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J. Autoimmun* 2014;48:20-25. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.006>
2. Ardila-Suarez O, Gómez-Puerta JA, Khamashta MA. Diagnosis of antiphospholipid syndrome: From an historical perspective to the emergence of new autoantibodies. *Med Clin (Barc)* 2016;146:555-560. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.01.005>
3. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2010;8: 237–242. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03674.x>
4. Sciascia S, Murru V, Sanna G, et al. Clinical accuracy for diagnosis of antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus: evaluation of 23 possible combinations of antiphospholipid antibody specificities. *J Thromb Haemost* 2012;10:2512–2518. <https://doi.org/10.1111/jth.12014>
5. Saccone G, Berghella V, Maruotti GM et al. PREGNANTS (PREGNancy in women with ANTiphospholipid Syndrome) working group. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:525.e1-525.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.01.026>
6. Nakamura H, Oku K, Amengual O, et al. First-Line, Non-Criterial Antiphospholipid Antibody Testing for the Diagnosis of Antiphospholipid Syndrome in Clinical Practice: A Combination of Anti- $\beta$ 2-Glycoprotein I Domain I and Anti-Phosphatidylserine/Prothrombin Complex Antibodies Tests. *Arthritis Care Res* 2018;70:627–634. <https://doi.org/10.1002/acr.23310>
7. Hoxha A, Mattia E, Tonello M, et al. Antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies as biomarkers to identify severe primary antiphospholipid syndrome. *Clin Chem Lab Med* 2017;55:890–898. <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0638>
8. Canti V, Del Rosso S, Tonello M, et al. Antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies in Antiphospholipid Syndrome with intrauterine growth restriction and preeclampsia. *J Rheumatol* 2018;45:1263-1272. <https://doi.org/10.3899/jrheum.170751>
9. Sciascia S, Sanna G, Murru V, et al. Anti-prothrombin (aPT) and anti-phosphatidylserine /prothrombin (aPS/PT) antibodies and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. A systematic review. *Thromb Haemost* 2014;111: 354-364. <https://doi.org/10.1160/th13-06-0509>
10. Mahler M, Albesa R, Zohoury N, et al. Autoantibodies to domain 1 of beta 2 glycoprotein I determined using a novel chemiluminescence immunoassay demonstrate association with thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2016;25:911-916. <https://doi.org/10.1177/0961203316640366>
11. Nojima J, Motoki Y, Hara K, et al. Detection of antibodies against domain 1 of  $\beta$ 2-glycoprotein I is key in predicting thromboembolic complications in patients with systemic lupus erythematosus. *Thromb Res* 2017;153:83-84. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.02.001>

12. Banzato A, Pozzi N, Frasson R, et al. Antibodies to domain I of  $\beta$ 2 glycoprotein I are in close relation to patients risk categories in antiphospholipid syndrome (APS). *Thromb Res* 2011;128:583–586. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2011.04.021>
13. Pengo V, Ruffatti A, Tonello M, et al. Antiphospholipid syndrome: antibodies to domain 1 of  $\beta$ 2-glycoprotein I correctly classify risk. *J Thromb Haemost* 2015;13:782–787. <https://doi.org/10.1111/jth.12865>
14. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-1277. <https://doi.org/10.1002/art.1780251101>
15. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x>
16. Piette JC, Wechsler B, Frances C, et al. Exclusion criteria for primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1993;20:1802-1804.
17. Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al. Subcommittee on lupus anticoagulant/antiphospholipid antibody of the scientific and standardisation committee of the international society on thrombosis and haemostasis. Update of the guidelines. *J Thromb Haemost* 2009;7:1737-1740. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03555.x>
18. Zhang S, Wu Z, Zhang W, et al. Antibodies to phosphatidylserine/prothrombin (aPS/PT) enhanced the diagnostic performance in Chinese patients with antiphospholipid syndrome. *Clin Chem Lab Med* 2018;56:939–946. <https://doi.org/10.1515/cclm-2017-0811>
19. Mattia E, Ruffatti A, Tonello M, et al. IgA anticardiolipin and IgA anti- $\beta$ 2 glycoprotein I antibody positivity determined by fluorescence enzyme immunoassay in primary antiphospholipid syndrome. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:1329-1333. <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0039>
20. Zohoury N, Bertolaccini ML, Rodriguez-Garcia JL, et al. Closing the Serological Gap in the Antiphospholipid Syndrome: The Value of "Non criteria" Antiphospholipid Antibodies. *J Rheumatol* 2017;44:1597-1602. <https://doi.org/10.3899/jrheum.170044>
21. 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;38:371-378. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4251-7>
22. 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;84:225-230. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000172074.53583.ea>
23. 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;74:1011–1018. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204838>

24. Taraborelli M, Reggia R, Dall'Ara F, et al. Longterm Outcome of Patients with Primary Antiphospholipid Syndrome: A Retrospective Multicenter Study. *J Rheumatol* 2017;44:1165–1172. <https://doi.org/10.3899/jrheum.161364>
25. Paule R, Morel N, Le Guern V et al. Classification of primary antiphospholipid syndrome as systemic lupus erythematosus: Analysis of a cohort of 214 patients. *Autoimmun Rev* 2018;17:866-872. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.03.011>
26. Houben E, Bax WA, van Dam B, et al. Diagnosing ANCA-associated vasculitis in ANCA positive patients A retrospective analysis on the role of clinical symptoms and the ANCA titre. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e5096. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000005096>
27. 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. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.03.006>
28. Abu-Zeinah G, Oromendia C, DeSancho MT. Thrombotic risk factors in patients with antiphospholipid syndrome: a single center experience. *J Thromb Thrombolysis* 2019;48:233-239. <https://doi.org/10.1007/s11239-019-01836-7>
29. Khawaja M, Magder L, Goldman D, Petri M. Loss of antiphospholipid antibody positivity post-thrombosis in SLE. *Lupus Sci Med* 2020;7:e000423. <http://dx.doi.org/10.1136/lupus-2020-000423>
30. Nuri E, Taraborelli M, Andreoli L, et al. Long-term use of hydroxychloroquine reduces antiphospholipid antibodies levels in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Immunol Res* 2017;65:17-24. <https://doi.org/10.1007/s12026-016-8812-z>



## **Pies de figura**

### **Figura 1. Títulos séricos de nuevos aPL de acuerdo con el diagnóstico de base**

A. Anticuerpos anti Dominio1 B2GP1 , B. Anticuerpos IgG anti PS/PT and C. Anticuerpos IgM anti PS/PT. SAF: Síndrome antifosfolípido

### **Figura 2. Títulos séricos de aCL IgM y B2GP1 IgM de acuerdo con el diagnóstico de base**

A. Anticuerpos IgM aCL, B. Anticuerpos IgM B2GP1

### **Figura 3. Incidencia acumulada de thrombosis de acuerdo al estado de B2GP1 IgG**

**Tabla 1. Características clínicas y serológicas**

	<b>Cohorte total</b>	<b>SAF Primario</b>	<b>LES sin SAF</b>	<b>LES con SAF</b>
<b>Características clínicas</b>	N=156	N=23	N=88	N=45
Sexo (femenino) %	86	82	84	93
Edad actual (años ± DE)	33.9 ± 12.8	41.1 ± 16.4	30.4 ± 10.4	36.6 ± 13.1
<b>Manifestaciones criterio</b>				
Trombosis previa (arterial y/o venosa) %	35.7	86.4	0	70
Trombosis venosa profunda %	27	54.5	0	59
Tromboembolia pulmonar %	9.8	21.0	0	23
Trombosis arterial %	10.1	40.0	0	14
Morbilidad obstétrica %	22.9	54.5	0	51
<b>Manifestaciones no criterio</b>				
Valvulopatía %	21.5	28.6	0	8.3
Trombocitopenia %	31.6	42.8	23	41
Convulsiones %	12.1	4.8	5	25
<i>Livedo reticularis</i> %	6.7	19.0	6	2.3
<b>Manifestaciones serológicas</b>				
<b>aPL clásicos</b>				
Anticoagulante lúpico positivo %	55.9	60.9	34	65
IgG aCL positivo %	30.0%	60.0	26	30
IgM aCL positivo %	17.0%	40.0	10	12
IgG B2GP1 positivo %	24.0	55.0	15	27
IgM B2GP1 positivo %	14.5	30.0	6.7	12
Doble positivo (AL + cualquier aCL)	19.9	43.5	6.3	18
Triple positivo (AL + cualquier aCL + cualquier B2GP1)	8.3	0	2.8	7.5
<b>Nuevos aPL</b>				
Anti-D1 B2GP1 positivo %	19.9	43.0	9.6	26
IgG anti PS/PT positivo %	33.0	60.0	16	51
IgM anti PS/PT positivo %	40.0	75.0	36	42

**Tabla 2. Desempeño clínico de ensayos de anticuerpos anti D1 B2GP1 y anti PS/PT IgG e IgM en pacientes con características de SAF (tanto SAF primario como LES con SAF)**

	<b>Anti-D1 B2GP1 positiva (%)</b>	<b>Anti-D1 B2GP1 negativa (%)</b>	<b>OR</b>	<b>95% IC</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Trombosis (cualquiera arterial o venosa)</b>	65.5	34.5	4.9	2.0-11.7	<0.001
<b>TVP</b>	55.2	44.8	5.0	2.1-11.9	<0.001
<b>Trombocitopenia</b>	58.6	41.4	4.3	1.8-10.3	<0.001

	<b>IgG anti PS/PT positiva (%)</b>	<b>IgG anti PS/PT negativa (%)</b>	<b>OR</b>	<b>95% IC</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Trombosis (cualquiera arterial o venosa)</b>	54.8	22.9	4.0	1.7-9.3	<0.001
<b>TVP</b>	60.6	24.1	5.2	1.3-20.8	<0.001
<b>Trombocitopenia</b>	26.5	4.9	7.0	1.9-24.7	<0.001
<b>Morbilidad obstétrica</b>	64.7	22	6.4	2.0-20.0	<0.001

	<b>IgM anti PS/PT positiva (%)</b>	<b>IgM anti PS/PT negativa (%)</b>	<b>OR</b>	<b>95% IC</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Trombosis (cualquiera arterial o venosa)</b>	52.8	32.1	2.3	1.0-5.2	0.034
<b>Trombocitopenia</b>	26.5	4.9	7.0	1.9-24.7	<0.001

**Tabla 3. Correlación entre aPL nuevos y convencionales**

	<b>Anti-D1 B2GP1</b>		<b>IgG anti PS/PT</b>		<b>IgM anti PS/PT</b>		<b>IgG B2GP1</b>		<b>IgM B2GP1</b>		<b>IgG aCL</b>		<b>IgM aCL</b>	
	Rho	Valor de p	Rho	Valor de p	Rho	Valor de p	Rho	Valor de p	Rho	Valor de p	Rho	Valor de p	Rho	Valor de p
<b>Anti-D1 B2GP1</b>	1	--	0.651	0.0001	0.548	0.0001	0.604	0.0001	0.346	0.0001	0.645	0.0001	0.445	0.0001
<b>IgG IgM anti PS/PT</b>	0.651	0.0001	1	--	0.552	0.0001	0.554	0.0001	0.324	0.0001	0.657	0.0001	0.334	0.0001
<b>IgM IgM anti PS/PT</b>	0.548	0.0001	0.552	0.0001	1	--	0.504	0.0001	0.412	0.0001	0.592	0.0001	0.523	0.0001
<b>IgG B2GP1</b>	0.604	0.0001	0.554	0.0001	0.504	0.0001	1	--		0.0001	0.822	0.0001	0.592	0.0001
<b>IgM B2GP1</b>	0.346	0.0001	0.324	0.0001	0.412	0.0001	0.496	0.0001	1	--	0.456	0.0001	0.822	0.0001
<b>IgG aCL</b>	0.675	0.0001	0.657	0.0001	0.592	0.0001	0.822	0.0001	0.456	0.0001	1	--	0.542	0.0001
<b>IgM aCL</b>	0.445	0.0001	0.334	0.0001	0.523	0.0001	0.592	0.0001	0.823	0.0001	0.542	0.0001	1	--