

Original

# Frecuencia del Síndrome de anticuerpos Antifosfolípidos y su clasificación según los nuevos criterios EULAR 2023 en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, que consultaron en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Nacional, en el período 2020-2024

Dora Montiel<sup>1</sup>, Margarita Samudio<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Hospital Nacional de Itauguá. Itauguá, Paraguay.

<sup>2</sup>Universidad del Pacífico. Asunción, Paraguay.

## RESUMEN

### Fecha de envío

29/10/2024

### Fecha de aprobación

9/12/2024

### Palabras clave

Síndrome antifosfolipídico, anticuerpos antifosfolipídicos, clasificación Síndrome antifosfolipídico

**Introducción:** El síndrome antifosfolipídico (SAF), es una enfermedad autoinmune, sistémica, cuya expresión clínica se caracteriza por dos principales dominios, los eventos trombóticos, con trombosis venosa y/o arterial, y la morbilidad obstétrica, cuyas manifestaciones clínicas principales son la pérdida recurrente en el primer trimestre del embarazo, muerte fetal, pre-eclampsia, parto prematuro y restricción del crecimiento fetal, asociadas con la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (anticoagulante lúpico, anticuerpos anti-cardiolipina IgG/IgM, y/o anticuerpos anti- $\beta$  2-glicoproteína I IgG/IgM).

**Objetivo:** Determinar la frecuencia del SAF y su clasificación según los nuevos criterios ACR/EULAR 2023, en pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES).

**Materiales y Métodos:** Estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, de pacientes adultos con LES, que acudieron al Hospital Nacional, en el periodo comprendido entre enero-2020 y agosto-2024. El muestreo fue no probabilístico, por conveniencia. Fueron excluidos los pacientes con expedientes incompletos. Las variables analizadas fueron sociodemográficas, clínicas y de laboratorio.

**Resultados:** Se estudiaron 70 pacientes con diagnóstico de LES, entre 17 y 72 años de edad (media:  $33,1 \pm 12,3$ ), 58 (82,80%) eran mujeres, 44 (62,8%) procedentes del Departamento Central, 36 (59%) con estudios secundarios, 15 pacientes (26,3%) tenían nefritis. De los mismos, 13 pacientes (18,5%) presentaron anticuerpos antifosfolipídicos. De acuerdo a los nuevos criterios en la cohorte de validación clasificaron como SAF: 5 pacientes (7,1%). Las manifestaciones clínicas presentadas por los 5 pacientes con SAF fueron trombosis venosa profunda en miembros inferiores 3/5 (60%), accidente cerebrovascular isquémico 1/5 (20%), endocarditis de Libman Sacks 1/5 (20%).

**Conclusión:** La frecuencia de anticuerpos antifosfolipídicos fue del 18,5% en pacientes con LES. De éstos, fueron clasificados con SAF, 5 pacientes. Las manifestaciones clínicas fueron la trombosis venosa profunda de miembros inferiores, el accidente cerebrovascular isquémico, y endocarditis de Libman-Sacks.

### Autor para correspondencia

Correo electrónico:  
dradoramontiel@hotmail.com  
(D. Montiel)

**Editor Responsable:** Zoilo Morel

Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Reumatología Pediátrica, San Lorenzo, Paraguay.  
Universidad Católica Nuestra Señora de la Asunción, Instituto de Previsión Social, Hospital Central, Reumatología Pediátrica, Asunción, Paraguay.



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una licencia Creative Commons

# Frequency of Antiphospholipid Antibody Syndrome and its classification according to the new EULAR 2023 criteria in patients with Systemic Lupus Erythematosus Erythematosus, who consulted at the Internal Medicine Department of the National Hospital, in the period 2020-2024.

## ABSTRACT

### Keywords

Antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, classification of antiphospholipid syndrome

**Introduction:** Antiphospholipid syndrome (APS) is a systemic autoimmune disease, whose clinical expression is characterized by two main domains, thrombotic events, with venous and/or arterial thrombosis, and obstetric morbidity, whose main clinical manifestations are recurrent loss in the first trimester of pregnancy, fetal death, pre-eclampsia, premature birth and fetal growth restriction, associated with the presence of antiphospholipid antibodies (lupus anticoagulant, anticardiolipin IgG/IgM antibodies, and/or anti- $\beta$  2-glycoprotein I IgG/IgM antibodies).

**Objective:** To determine the frequency of APS and its classification according to the new ACR/EULAR 2023 criteria, in patients diagnosed with systemic lupus erythematosus (SLE).

**Materials and Methods:** Observational, descriptive, cross-sectional study of adult patients with SLE, who attended the National Hospital, in the period between January 2020 and August 2024. The sampling was non-probabilistic, for convenience. Patients with incomplete records were excluded. The variables analyzed were sociodemographic, clinical and laboratory.

**Results:** 70 patients diagnosed with SLE were studied, between 17 and 72 years of age (mean:  $33.1 \pm 12.3$ ), 58 (82.80%) were women, 44 (62.8%) from the Central Department, 36 (59%) with secondary studies, 15 patients (26.3%) had nephritis. Of these, 13 patients (18.5%) presented antiphospholipid antibodies. According to the new criteria in the validation cohort, 5 patients (7.1%) were classified as APS. The clinical manifestations presented by the 5 patients with APS were deep vein thrombosis in the lower limbs 3/5 (60%), ischemic stroke 1/5 (20%), and Libman-Sacks endocarditis 1/5 (20%).

**Conclusion:** The frequency of antiphospholipid antibodies was 18.5% in patients with SLE. Of these, 5 patients were classified with APS. The clinical manifestations were deep vein thrombosis of the lower limbs, ischemic stroke, and Libman-Sacks endocarditis.

### Corresponding author

Email: dradoramontiel@hotmail.com (D. Montiel)

## INTRODUCCIÓN

El síndrome anti fosfolipídico (SAF) es una enfermedad autoinmune, sistémica, cuya expresión clínica se caracteriza por dos principales dominios, los eventos tromboticos, con trombosis venosa y/o arterial, y la morbilidad obstétrica, cuyas manifestaciones clínicas principales son la pérdida recurrente en el primer trimestre del embarazo, muerte fetal, pre-eclampsia, parto prematuro y restricción del crecimiento fetal<sup>1-3</sup>, asociadas con la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina IgG/IgM y/o anticuerpos anti- $\beta$  2-glicoproteína I IgG/IgM), realizadas con al menos 12 semanas de diferencia<sup>1-8</sup>.

Los primeros criterios de clasificación para el SAF se llevaron a cabo en Sapporo en 1999. Para considerar SAF definitivo se necesitaba tener al menos un criterio clínico (trombosis vascular y/o morbilidad del embarazo) y un criterio de laboratorio (anticoagulante lúpico (ACL) y/o anticardiolipina (ACA) IgG y/o IgM en

valores medios-altos, detectados al menos dos veces en un intervalo de seis semanas<sup>9</sup>.

Posteriormente, los criterios de Sapporo fueron revisados en el 2006 en Sídney<sup>10</sup>, manteniendo el requisito tanto del criterio clínico como del criterio de laboratorio, con dos cambios. En primer lugar, el intervalo de tiempo entre dos determinaciones positivas se aumentó a 12 semanas para asegurar la determinación exclusiva de anticuerpos persistentes. En segundo lugar, se agregó a los criterios de laboratorio la anti- $\beta$  2-glicoproteína I (anti $\beta$ 2GPI) IgG y/o IgM. Los títulos medios de ACA o anti $\beta$ 2GPI se consideraron con valores superiores a 40 GPL o MPL o superiores al percentil<sup>9</sup>.

En junio 2023, el Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR), publicaron los últimos criterios de clasificación de SAF<sup>11</sup>. Con los nuevos criterios se necesita al menos un criterio clínico probado, combinado con una prueba positiva para anticuerpos antifosfolipídicos como cri-

terio de entrada obligatorio. Los criterios actualizados establecieron y ponderaron ocho dominios diferentes (seis clínicos y dos de laboratorio), con el objetivo de un reconocimiento más exacto del SAF, a partir de puntajes acumulativos (rango de puntuación de 1 a 7 puntos cada uno). Los dominios clínicos corresponden a: tromboembolia venosa macrovascular, trombosis arterial macrovascular, microvascular, obstétrica, de válvulas cardíacas, y hematológica; y 2 dominios de laboratorio (ensayos de coagulación funcional con anticoagulante lúpico y ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas en fase sólida para anticuerpos IgG/IgM anticardiolipina y/o IgG/IgM anti-β 2-glicoproteína I). Los pacientes que suman por lo menos 3 puntos de los dominios clínicos y de laboratorio, se clasifican como pacientes con SAF.

La frecuencia de anticuerpos antifosfolipídicos en el lupus eritematoso sistémico (LES) es alrededor del 40%<sup>1</sup>. El objetivo del estudio fue determinar la frecuencia del SAF según clasificación de criterios EULAR 2023, en pacientes con LES.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, de pacientes adultos con LES, con dosaje de anticuerpos antifosfolipídicos, que acudieron al Hospital Nacional en el periodo comprendido entre enero-2020 y agosto-2024. Fueron excluidos los pacientes con expedientes incompletos.

El muestreo fue no probabilístico, por conveniencia. Para la clasificación del SAF se utilizaron los nuevos criterios de ACR/EULAR 2023<sup>11</sup>.

Los anticuerpos anticardiolipina (ACA) y anti-β 2-glicoproteína I (aβ2GP1) fueron medidos por ELISA. Para los anticuerpos anticoagulante lúpico (ACL) se utilizaron ensayos funcionales de coagulación, 2 pruebas de screening sensibles, el dRVVT y el TTPA sensible a LA (ISTH 2009 - BCSH 2012 - CLSI 2014).

Las variables analizadas fueron sociodemográficas, características clínicas, y hallazgos de laboratorio. Los datos fueron cargados en una planilla electrónica Excel y posteriormente analizados con el paquete estadístico EPIINFO 2007. Para la descripción de las variables se utilizó estadística descriptiva, frecuencia y porcentaje para las cualitativas, y media y desviación estándar para las continuas.

## Aspectos Éticos

Se respetaron los tres principios de bioética establecidos para la investigación en seres humanos. No hubo discriminación hacia los pacientes en cuanto a género, raza o religión. Se respetó la privacidad y no se divulgaron datos personales.

## RESULTADOS

Se estudiaron 70 pacientes con diagnóstico de LES y con dosaje de anticuerpos antifosfolipídicos entre 17 y 72 años de edad (media: 33,1 ± 12,3), 58 (82,80%) eran mujeres, 44 (62,8%) procedentes del Departamento Central, 36 (59%) con estudios secundarios. 13 pacientes (18,5%) presentaron anticuerpos antifosfolipídicos positivos. De acuerdo a los nuevos criterios ACR/EULAR 2023, en la cohorte de validación clasificaron como SAF: 5 pacientes (7,1%), excluyéndose a los pacientes que no presentaban persistencia de los anticuerpos a las 12 semanas y los pacientes con títulos bajos o menor al punto de corte.

### Presentación clínica de los pacientes con SAF

**(5 pacientes):** Tenían una edad media de 33,9 ± 14,3, mujeres 3 (60%), varones 2 (40%). Las principales manifestaciones clínicas presentadas por los 5 pacientes con SAF fueron trombosis venosa profunda de miembros inferiores 3 (60%), accidente cerebrovascular isquémico 1 (20%), endocarditis de Libman-Sacks 1 (20%) (Tabla 1). Tenían nefritis lúpica asociada al SAF 2/5 pacientes, uno solo tenía biopsia renal clase IV. En cuanto a los anticuerpos antifosfolipídicos: Tenían triple positividad: 1 paciente (20%), doble positividad: 3 pacientes (60%), y anticoagulante lúpico persistente 1 (20%).

**Tabla 1** Características de los pacientes con Síndrome Antifosfolipídico. n=5

Características	n (%)
<b>Edad media años</b>	46.8
<b>Sexo</b>	
Mujeres	3 (60%)
Varones	2 (40%)
<b>Criterios clínicos</b>	
<b>Algún evento clínico</b>	5 (100%)
<b>Macrovascular</b>	
Accidente cerebrovascular isquémico	1 (20%)
Trombosis venosa profunda	3 (60%)
<b>Valvular</b>	
Endocarditis de Libman-Sacks	1 (20%)
<b>Nefritis</b>	2 (40%)
<b>Criterios de laboratorio</b>	
<b>Triple positividad</b>	
ACA + ACL + aβ2GP1	1 (20%)
<b>Doble positividad</b>	3 (60%)
ACL + aβ2GP1	2
ACA + ACL	1
<b>ACL persistente</b>	1

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio, la frecuencia de positividad de anticuerpos antifosfolipídicos fue del 18,5%. En pacientes con LES la positividad de anticuerpos anti fosfolípidos puede llegar hasta el 40% y forman parte de los criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico<sup>1</sup>.

De los pacientes con LES, cinco fueron clasificados como portadores de SAF con los nuevos criterios ACR/EULAR 2023<sup>11</sup>.

De los pacientes con SAF, 2 pacientes presentaron nefritis lúpica concomitante, solo un paciente contaba con biopsia renal, sin evidencia de lesiones asociadas al SAF. Amigo et al, reportaron la primera descripción de lesión vascular en las biopsias renales de 5 pacientes con SAF que no presentaban signos de LES. La microangiopatía trombótica fue el hallazgo principal en todos esos pacientes, junto con otros cambios vasculares<sup>13</sup>. Las lesiones por el SAF pueden superponerse a la nefritis lúpica, los médicos deberían estar alertas ante un paciente con nefritis lúpica y anticuerpos antifosfolipídicos asociados<sup>13</sup>.

En este trabajo, hallamos un paciente con triple positividad para anticuerpos antifosfolipídicos. Se ha reportado en la literatura que los pacientes que son triplemente positivos para anticuerpos antifosfolipídicos tienen mayor riesgo de presentar eventos trombóticos. La triple positividad puede dar lugar a trombosis recurrente, y en personas sanas se relacionan con un mayor riesgo de presentar un evento trombótico primario<sup>14</sup>.

Yang et al, evaluaron la efectividad de los criterios ACR/EULAR 2023 para el Síndrome Antifosfolipídico en una cohorte china y compararon con los criterios de Sapporo. Incluyeron una cohorte de 436 pacientes con diagnóstico de SAF y 514 sujetos de control, con 83 con SAF seronegativo y 86 clasificados como portadores de anticuerpos antifosfolipídicos. Evaluaron los anticuerpos anticardiolipinas IgG e IgM y los anticuerpos anti-β2-glicoproteína I IgM e IgG mediante ELISA, con los datos del anticoagulante lúpico. Compararon la sensibilidad y la especificidad de los tres criterios de clasificación. Los criterios ACR/EULAR 2023 mostraron una especificidad mejorada del 98%, superando los criterios Sapporo revisados (90%) y Sapporo original (91%). Sin embargo, se acompañó de una sensibilidad más baja (82%), en contraste con las sensibilidades más altas en los criterios Sapporo revisados (98%) y Sapporo original (91%)<sup>15</sup>.

La ventaja de los nuevos criterios es la mayor especificidad. La inclusión de una puntuación aditiva que

asigna valores específicos a cada criterio clínico y de laboratorio favorece una clasificación más precisa de los pacientes, disminuyendo los diagnósticos falsos positivos. Los nuevos criterios están diseñados para fines de clasificación y no de diagnóstico. Con una clasificación más precisa y una mejor estratificación del riesgo, los nuevos criterios pueden ayudar a identificar subgrupos de pacientes que se beneficiarían con tratamientos dirigidos<sup>16</sup>.

Las desventajas serían menor sensibilidad para casos atípicos, el valor de clasificación más bajo de los anticuerpos antifosfolipídicos del isotopo IgM pueden tener un impacto en los pacientes con SAF obstétrico. Los criterios ACR/EULAR 2023 introducen definiciones más estrictas para la morbilidad del embarazo, como 3 o más abortos espontáneos consecutivos antes de la décima semana de gestación o una o más pérdidas fetales morfológicamente normales después de la décima semana, que por sí solas son insuficientes para cumplir con los criterios clínicos para SAF. Varios estudios informan el impacto en la sensibilidad de los nuevos criterios, sobre todo en el ámbito obstétrico. La necesidad de calcular puntos basados en una variedad de criterios clínicos y de laboratorio pudiera dificultar su aplicación en la práctica clínica<sup>16-17</sup>.

Este estudio presenta limitaciones por ser un estudio de un solo centro, retrospectivo con una muestra muy pequeña que no puede servir como referencia para la generalización de los hallazgos a otras poblaciones. Entre las fortalezas del estudio se puede mencionar que se ha confirmado la especificidad de los nuevos criterios de clasificación y se trata del primer trabajo en nuestro país que investiga los nuevos criterios ACR/EULAR para SAF.

## CONCLUSIONES

La frecuencia de anticuerpos antifosfolipídicos fue del 18.5% en pacientes con LES. De éstos, fueron clasificados con SAF, 5 pacientes. Las manifestaciones clínicas fueron la trombosis venosa profunda de miembros inferiores, el accidente cerebrovascular isquémico, y endocarditis de Libman-Sacks.

## EDITOR RESPONSABLE

Dr. Zoilo Morel.

## CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

DM: recolección de datos, análisis, redacción del manuscrito. MS: análisis y redacción del manuscrito.

## FUENTE DE FINANCIAMIENTO

No se recibió financiación en la elaboración de este estudio.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Meroni PL, Tsokos GC. Editorial: Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome. *Front Immunol.* 2019 Feb 25; 10:199. doi: 10.3389/fimmu.2019.00199. PMID: 30858846; PMCID: PMC6398508.
2. Paredes-Ruiz D, Martín-Iglesias D, Ruiz-Iratorza G. Thrombotic antiphospholipid syndrome: From guidelines to clinical management. *Med Clin (Barc).* 2024 Aug;163 Suppl 1:S22-S30. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2024.02.010. PMID: 39174150.
3. Soto-Peleteiro A, Gonzalez-Echavarrri C, Ruiz-Iratorza G. Obstetric antiphospholipid syndrome. *Med Clin (Barc).* 2024 Aug;163 Suppl 1:S14-S21. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2024.05.001. PMID: 39174149.
4. Schreiber K, Lykke JA, Langhoff-Roos J, Nielsen HS, Jacobsen S. Antifosfolipidsyndrom og graviditet [Antiphospholipid syndrome and pregnancy]. *Ugeskr Laeger.* 2016 Jan 18;178(3):V09150730. Danish. PMID: 26815583.
5. De Simone E, Sciascia S, Fenoglio R, Oddone V, Barreca A, Roccatello D. Antiphospholipid Syndrome and Kidney Involvement. *Kidney Blood Press Res.* 2023;48(1):666-677. doi: 10.1159/000529229. Epub 2023 Sep 21. PMID: 37734329.
6. Schreiber K, Hunt BJ. Managing antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Thromb Res.* 2019 Sep;181 Suppl 1:S41-S46. doi: 10.1016/S0049-3848(19)30366-4. PMID: 31477227.
7. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024 Jan 2;83(1):15-29. doi: 10.1136/ard-2023-224762. PMID: 37827694.
8. Zuily S, Cervera R, Foret T, Bertocchi S, Tincani A. Thrombocytopenia in antiphospholipid syndrome: Is anticoagulation and/or anti-aggregation always required? *Autoimmun Rev.* 2024 Jan; 23(1):103417. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103417. Epub 2023 Aug 22. PMID: 37619905.
9. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42(7): 1309–11. doi:10.1002/1529-0131(199907)42:7<1309::AID-ANR1>3.0.CO;2-F.
10. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006 Feb;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
11. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, et al. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol.* 2023 Oct;75(10):1687-1702. doi: 10.1002/art.42624.
12. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Sep; 71(9):1400-1412. doi: 10.1002/art.40930.
13. Amigo MC, García-Torres R, Robles M, Bochicchio, Reyes Pensilvania. Afectación renal en el síndrome antifosfolípido primario. *J Reumatol* 1992;19(8): 1181–5.
14. Sciascia S, Montaruli B, Infantino M. Antiphospholipid antibody testing. *Med Clin (Barc).* 2024 Aug;163 Suppl 1:S4-S9. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2024.06.002. PMID: 39174152.
15. Yang Y, Jiang H, Tang Z, Pan H, Liu H, Cheng X, et al. Assessment of the 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria in a Chinese cohort: Impact on clinical practice. *J Autoimmun.* 2024 Jun;146:103237. doi: 10.1016/j.jaut.2024.103237.
16. Romero L. Pros y contras de los criterios EULAR SAF 2023. *Hematología.* 2024 (28). Número extraordinario. XVI Congreso Argentino de hemostasia y trombosis, 135-140.
17. Martínez-Taboada VM, Gómez AM, Merino A, López-Hoyos M, Del Barrio-Longarela S, Comins-Boo A, et al. Are the new 2023 ACR/EULAR classification criteria suitable for advancing the knowledge of obstetric antiphospholipid syndrome? *Autoimmun Rev.* 2024 Jul-Aug;23(7-8):103592. doi: 10.1016/j.autrev.2024.103592.