

## ARTÍCULO ORIGINAL

# Determinación de los niveles de anticuerpos antifosfolipídicos en pacientes con COVID-19

*Determination of antiphospholipid antibody levels in patients with COVID-19*

Ramos, Hernan Nicole <sup>1</sup>\*; Bevan, Thomas Benjamín <sup>1</sup>; Gerván, Natalia Nora <sup>1</sup>; Pedano, Valeria Cristina <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio Bioquímico, Nuevo Hospital San Roque. Córdoba, Argentina.

\*Contacto: Ramos, Hernan Nicole, Servicio Bioquímico, Nuevo Hospital San Roque. Lima 773 (5900), Córdoba, Argentina; hernanramos79@gmail.com

## Resumen

Introducción: El síndrome es una entidad caracterizada por trombosis y abortos recurrentes, asociada a títulos altos de anticuerpos antifosfolipídicos. Estos pueden surgir de manera transitoria en pacientes con enfermedad crítica e infecciones, incluyendo la COVID-19. Objetivos: Determinar los niveles de anticuerpos antifosfolipídicos y su asociación con parámetros de laboratorio en pacientes internados con diagnóstico de COVID-19. Materiales y métodos: Se realizó en el Nuevo Hospital San Roque un estudio analítico, prospectivo, correlacional y transversal de pacientes de género masculino y femenino mayores de 18 años, internados con diagnóstico de COVID-19 entre agosto de 2021 y agosto de 2022. Los niveles de anticuerpos antifosfolipídicos se determinaron con un kit comercial. Resultados: Para IgM anticardiolipinas, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes control y caso, pero sí, para IgM anti- $\beta$ 2-glicoproteína-I e IgG anticardiolipinas y anti- $\beta$ 2-glicoproteína-I. En cuanto al análisis de los anticuerpos antifosfolipídicos “no-criterio”, se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a IgM e IgG anticardiolipinas e IgM anti- $\beta$ 2-glicoproteína-I, pero no, para IgG anti- $\beta$ 2-glicoproteína-I. Al analizar el comportamiento a distintos intervalos de tiempo, se observaron diferencias estadísticamente significativas para IgM anticardiolipinas e IgM anti- $\beta$ 2-glicoproteína-I. Conclusiones: Los pacientes con COVID-19 presentan mayores niveles de anticuerpos antifosfolipídicos respecto de pacientes sin la afección.

**Palabras clave:** COVID-19; SARS-CoV-2; síndrome antifosfolipídico; anticuerpos antifosfolipídicos “no-criterio”.

## Abstract

Introduction: Antiphospholipid Syndrome is a condition characterized by thrombosis and recurrent abortions associated with high titers of antiphospholipid antibodies. These may arise transiently in patients with critical illness and infections, including COVID-19. Objectives: To determine the levels of antiphospholipid antibodies and their association with laboratory parameters in hospitalized patients with COVID-19 diagnosis. Materials and methods: Analytical, prospective, correlational, and cross-sectional study of male and female patients over 18 years of age, hospitalized with COVID-19 diagnosis at Nuevo Hospital San Roque (Córdoba, Argentina) between August 2021 and August 2022. Antiphospholipid antibody levels were determined with a commercial kit. Results: No statistically significant differences were observed between the control and case patients for anti-cardiolipin IgM, whereas significant differences were observed for anti- $\beta$ 2-glycoprotein-I IgM, and anti-cardiolipin and anti- $\beta$ 2-glycoprotein-I IgG. Regarding the analysis of “non-criteria” antiphospholipid antibodies, statistically significant differences were observed for anti-cardiolipin IgM and IgG, and anti- $\beta$ 2-glycoprotein-I IgM, but not for anti- $\beta$ 2-glycoprotein-I IgG. When analyzing the behavior at different time intervals, statistically significant differences were observed for anti-cardiolipin and anti- $\beta$ 2-glycoprotein-I IgM. Conclusions: Patients with COVID-19 have higher levels of antiphospholipid antibodies than patients without the condition.

**Key words:** COVID-19; SARS-CoV-2; Antiphospholipid syndrome; “Non-criteria” antiphospholipid antibodies.

## Introducción

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida, que es el resultado de la interacción entre factores ambientales, hormonales y genéticos. Actualmente, el SAF se define como la entidad clínica que se asocia con la presencia de eventos tromboticos (arteriales y/o venosos), abortos recurrentes, *livedo reticularis*, trombocitopenia, anemia hemolítica y alteraciones neurológicas con títulos altos de anticuerpos antifosfolípidos (aFL) circulantes<sup>1</sup>.

Los aFL son una familia heterogénea de inmunoglobulinas que reconocen diferentes factores o componentes proteicos (por ejemplo, aneXina V, protrombina, proteína C, proteína S, entre otros). De acuerdo con los nuevos criterios de clasificación desarrollados por el Colegio Americano de Reumatología junto con la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología en el año 2023, la clasificación de SAF requiere una puntuación mínima de 3 respecto de dominios clínicos (macrovascular venoso, macrovascular arterial, microvascular, obstétrico, cardíaco y hematológico) junto con una puntuación mínima de 3 respecto de dominios de laboratorio. Estos últimos incluyen la presencia de anti-coagulante lúpico (AL) positivo y/o la presencia de títulos moderados (40 a 79 unidades) a altos (>80 unidades) de anticuerpos IgM/IgG anticardiolipinas (aCL) y/o anticuerpos IgM/IgG anti- $\beta$ 2-glicoproteína-I (a $\beta$ 2GPI), en dos o más ocasiones, luego de 12 semanas entre cada determinación<sup>1,2</sup>. Al día de hoy, en la práctica clínica, existe una proporción de pacientes con manifestaciones clínicas típicas, altamente sugestivas de SAF, pero que permanecen persistentemente negativos para aFL, incluidos en los criterios actuales.

Estos pacientes han sido denominados SAF seronegativos (SAFSN)<sup>3,4</sup>.

Los pacientes SAFSN, al igual que aquellos pacientes clásicos, presentan un mayor riesgo de eventos tromboticos y de complicaciones obstétricas. Estos eventos pueden ocurrir durante el curso natural de la enfermedad y, en casos raros, pueden resultar en un estado trombotico que conduce a una disfunción multiorgánica conocida como *síndrome antifosfolípido catastrófico* (SAFC). La identificación de estos pacientes, manteniendo un seguimiento regular y proporcionando medicación terapéutica o preventiva, sigue siendo un desafío<sup>5</sup>.

La identificación, detección y la comprensión de los mecanismos del SAF han evolucionado con el desarrollo de ensayos que permiten la detección de aFL "no-criterio". Dentro de estos, se incluyen los anticuerpos IgM/IgG antifosfatidilserina (aFS), anticuerpos IgM/IgG antifosfatidilinositol (aFI) y anticuerpos IgM/IgG anti-ácido fosfatídico (aAF), entre otros<sup>5</sup>.

El SAF puede manifestarse de manera aislada, sin ninguna otra condición asociada (SAF primario) o en el contexto de otra enfermedad de base, particularmente autoinmune, siendo la principal asociación con lupus eritematoso sistémico (LES) (SAF secundario). Las diferencias entre SAF primario y secundario fueron consideradas en diversos reportes e involucran características clínicas y de laboratorio, y aspectos genéticos e histológicos. A pesar de que las principales manifestaciones clínicas y las características biológicas son similares en ambos tipos, corresponden a dos entidades diferentes con características específicas para cada uno<sup>6,7</sup>.

**Tabla I.** Resultados de IgM/IgG aCL e IgM/IgG a $\beta$ 2GPI según tipo de paciente.

Variable	Categorías	Control		Caso	
		N	%	N	%
IgM aCL	Negativo (<10 MPL-U/mL)	21	100%	46	96%
	Positivo ( $\geq$ 10 MPL-U/mL)	0	0%	2	4%
IgG aCL	Negativo (<10 GPL-U/mL)	21	100%	43	90%
	Positivo ( $\geq$ 10 GPL-U/mL)	0	0%	5	10%
IgM a $\beta$ 2GPI	Negativo (<5 U/mL)	21	100%	33	69%
	Borderline (5-8 U/mL)	0	0%	12	25%
	Positivo (>8 U/mL)	0	0%	3	6%
IgG a $\beta$ 2GPI	Negativo (<5 U/mL)	20	95%	41	85%
	Borderline (5-8 U/mL)	1	5%	5	10%
	Positivo (>8 U/mL)	0	0%	2	5%

► a $\beta$ 2GPI: anticuerpos anti- $\beta$ 2-glicoproteína I; aCL: anticuerpos anticardiolipinas; GPL: fosfolípidos IgG; IgG: inmunoglobulina G; IgM: inmunoglobulina M; MPL: fosfolípidos IgM.

En años recientes, los aFL y su cuadro clínico asociado han sido reconocidos gradualmente en diversas enfermedades autoinmunes y no autoinmunes. El vínculo entre los aFL y las trombosis venosas y/o arteriales recurrentes se ha analizado en numerosos estudios retrospectivos y prospectivos y, al parecer, tienen una función importante y directa en la patogénesis del estado trombofílico en el mencionado síndrome<sup>8</sup>. Estos anticuerpos pueden surgir de manera transitoria en pacientes con enfermedad crítica y en diversas infecciones. Su presencia de rara vez conduce a eventos que son difíciles de diferenciar de otras causas de trombosis multifocal en pacientes críticos, como la coagulación intravascular diseminada (CID), la trombocitopenia inducida por heparina y la microangiopatía trombótica<sup>9</sup>. Está bien documentado que diversos virus pueden gatillar una respuesta autoinmune, fenómeno que incluye tanto la producción de autoanticuerpos como el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Entre ellos, la infección por el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo (SARS-CoV-2) podría actuar de manera similar, dada la tendencia de los pacientes con COVID-19 a desarrollar diversos tipos de autoanticuerpos<sup>10</sup>. Los pacientes con COVID-19 presentan alteraciones en diversos parámetros de coagulación, que se correlacionan con la severidad de la enfermedad. Las primeras descripciones de la coagulopatía de esta enfermedad la identificaban como una CID. Sin embargo, la mayoría de los pacientes presentan niveles normales de factores de coagulación, fibrinógeno, y plaquetas, lo que sugiere que la COVID-19 induce un estado protrombótico único que difiere de las descripciones tradicionales de una coagulopatía inducida por sepsis<sup>11</sup>. Actualmente, hay un incremento en el reporte de aFL en pacientes con COVID-19 y su posible asociación con las manifestaciones trombóticas [arteriales y/o venosas]<sup>12</sup>. La correlación entre los aFL y los eventos trombóticos en pacientes con coronavirus es con-

trovertida, lo que indica una clara necesidad de caracterizar la relevancia clínica de estos anticuerpos y la asociación a una respuesta autoinmune ligada a la generación de estos.

El objetivo general del estudio fue determinar los niveles de aFL y su asociación con parámetros de laboratorio en pacientes con COVID-19 internados en el Nuevo Hospital San Roque en el período comprendido entre agosto de 2021 y agosto de 2022; y los objetivos específicos: describir los parámetros de laboratorio de rutina en pacientes con COVID-19 y analizar la relación entre los niveles de aFL y parámetros de laboratorio de rutina.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio analítico, prospectivo, correlacional y de corte transversal en el Servicio Bioquímico del Nuevo Hospital San Roque de la ciudad de Córdoba.

## Universo

Pacientes internados con diagnóstico de COVID-19 confirmado por técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o test rápido de antígeno SARS-CoV-2.

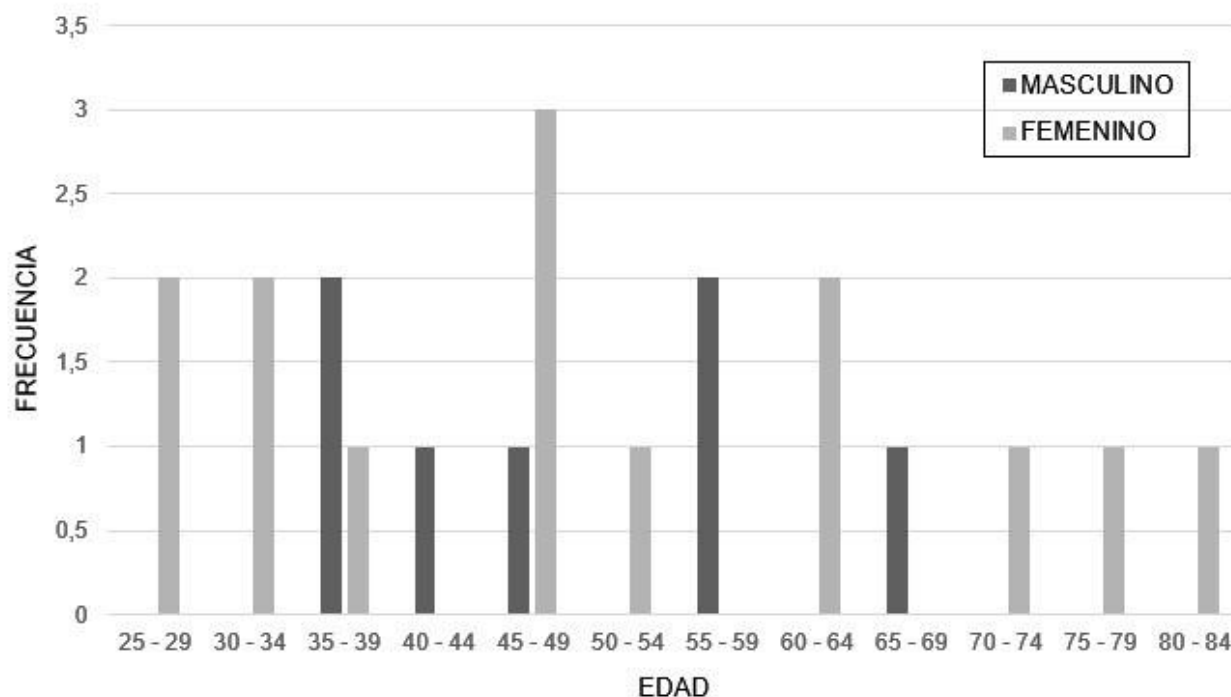
## Muestra

Se estudiaron pacientes con diagnóstico de COVID-19, hospitalizados en el período comprendido entre agosto de 2021 y agosto de 2022 en el Nuevo Hospital San Roque. Se recolectaron 2 muestras de suero por paciente en distintos intervalos de tiempo: día 0-1 y entre el día 5-7 de internación, obtenidas por venopunción y conservadas a -20 C° hasta el momento de su utilización. Se incluyeron pacientes sin diagnóstico de COVID-19, hospitalizados en el nosocomio durante el mismo período y seleccionados como población normal, de los cuales se recolectó 1 muestra de suero al día 0-1 de internación bajo las mismas condiciones.

**Tabla II.** Valores de IgM/IgG aCL e IgM/IgG a $\beta$ 2GPI de 9 pacientes caso positivos.

Pacientes caso	IgM aCL (MPL-U/mL)	IgG aCL (GPL-U/mL)	IgM a $\beta$ 2GPI (U/mL)	IgG a $\beta$ 2GPI (U/mL)
1	11	7	12	5
2	2	3	2	15
3	1	14	2	24
4	3	11	2	4
5	2	13	3	3
6	4	14	5	2
7	3	11	4	3
8	11	3	11	2
9	9	4	12	4

► a $\beta$ 2GPI: anticuerpos anti- $\beta$ 2-glicoproteína I; aCL: anticuerpos anticardiolipinas; GPL: fosfolípidos IgG; IgG: inmunoglobulina G; IgM: inmunoglobulina M; MPL: fosfolípidos IgM.

**Figura 1.** Distribución por edad y género para pacientes “control”.**Criterios de inclusión**

Pacientes de género masculino y femenino, mayores de 18 años, internados en Sala Común (SC) y Unidad de Terapia Intensiva (UTI) en el Nuevo Hospital San Roque, con diagnóstico de COVID-19 confirmado por PCR o test rápido de antígeno SARS-CoV-2, que firmaron el formulario de consentimiento informado, aprobado por el Comité de Ética.

**Criterios de exclusión**

Pacientes con enfermedad autoinmune de base, sin COVID-19 y menores de 18 años.

**Variables**

Edad, género, concentración de aFL, recuento de leucocitos, plaquetas, y medición de tiempo de protrombina (APP) y tiempo de tromboplastina parcial activada (KPTT).

**Técnicas e instrumentos de recolección de datos**

El estudio se llevó a cabo en el Servicio Bioquímico, Sección Inmunología del Nuevo Hospital San Roque de la ciudad de Córdoba. Del total de pacientes que ingresaron al nosocomio, se seleccionaron aquellos que cumplían con los criterios de inclusión propuestos.

Para la recolección de datos de los pacientes se utilizaron los programas THARSIS-IT® y Nobilis Wiener Lab®. Se recabó información de resultados de parámetros de laboratorio de interés asociados a la infección por SARS-CoV-2 y, en cuanto a datos socio-demográficos, solo se recabaron edad y sexo biológico. Una vez obtenida toda la información, la misma se registró en una planilla de Microsoft Excel versión 365. Posteriormente, los datos se proce-

saron en tablas y se realizaron los gráficos pertinentes empleando el programa estadístico InfoStat®.

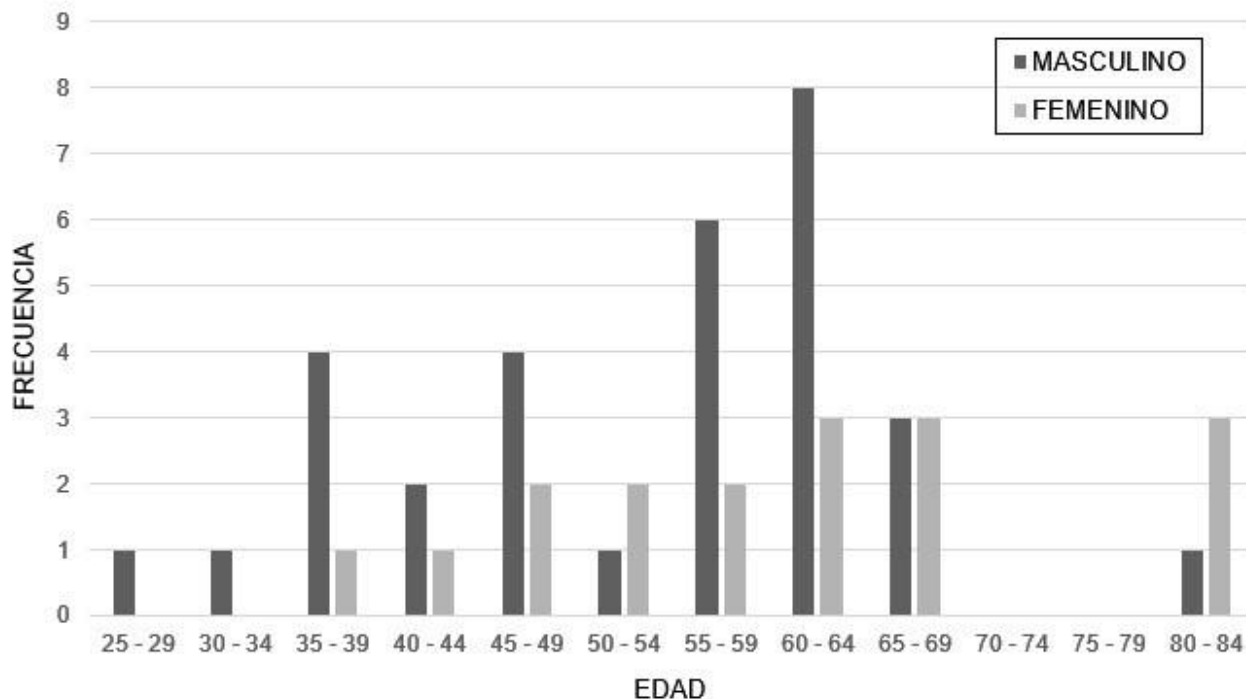
**Plan de análisis de datos**

Los datos cualitativos se describieron utilizando frecuencias absolutas (n) y relativas (%).

Para la asociación entre las variables, se realizaron test de Chi cuadrado. Para las variables cuantitativas, se analizó la distribución de las mismas mediante pruebas de Shapiro - Wilk y prueba de bondad de ajuste de Kolmogorov. Se utilizaron como medidas descriptivas media y desvío estándar. Para comparar entre grupos, se utilizaron test de Wilcoxon.

Para analizar asociaciones entre variables cuantitativas, se realizaron test de correlación de Spearman. Se utilizaron gráficos de dispersión y gráficos *box-plot* para las variables cuantitativas. En los gráficos de dispersión, se incluyeron los resultados de rho de Spearman y p-valor para la correlación graficada. En los gráficos *de box-plot*, el borde superior de la caja representa el tercer cuartil (percentil 0,75), y el borde inferior, el primer cuartil (percentil 0,25); la línea dentro de la caja es la mediana y el punto dentro de la caja representa la media. Los bigotes representan los percentiles 0,05 y 0,95. Los valores considerados como extremos se muestran como puntos por fuera de los extremos de los bigotes.

Se consideró estadísticamente significativo un p-valor < 0,05. En los gráficos de *box-plot*, estas diferencias se presentaron con asteriscos (en caso de que hubiese diferencias entre dos grupos). Se utilizó Excel e InfoStat como *softwares* estadísticos para la carga y el análisis de los datos.

**Figura 2.** Distribución por edad y género para pacientes “caso”.

#### Procedimientos del estudio

Se obtuvieron por venopunción muestras de 5 mL de sangre, en tubos BD Vacutainer®, a las que se dejó coagular a temperatura ambiente, y se centrifugaron a 3500 revoluciones por minuto (RPM) durante 10 minutos. En el suero obtenido, se determinaron los aFL por el ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA).

Se realizó la determinación de los aFL (IgG/IgM aCL, IgG/IgM aβ2GPI, IgG/IgM aFS, IgG/IgM aFI, IgG/IgM aAF) con un kit comercial (Orgentec®), basado en antígenos adsorbidos en la superficie de los pocillos de una microplaca. Se incubaron las muestras diluidas (dilución 1/100) de los pacientes, el control Positivo (+), el control Negativo (-) y los calibradores en los pocillos correspondientes. A continuación, se incubaron con anticuerpos anti-IgG humana conjugados con peroxidasa. Finalmente, se añadió el sustrato 3,3', 5,5'-tetrametilbencidina (TMB) en presencia de peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), que, al ser degradado por la peroxidasa, dio lugar a un producto de color azul. Luego, la reacción enzimática se detuvo con una solución de ácido sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y la formación de producto amarillo se midió a 450nm en un lector de ELISA (Mindray MR-96A – Bioars®). La concentración de anticuerpos en la muestra fue proporcional a la absorbancia del producto de la reacción.

Los resultados de laboratorio de rutina que acompañan este trabajo se obtuvieron de las áreas de Hematología y Hemostasia de nuestra institución. Para el recuento de leucocitos, se utilizó el contador hematológico Sysmex® XN-1000 y, en el caso de las pruebas de coagulación, se utilizó el analizador STA Compact Max de STAGO®.

#### Consideraciones éticas

El proyecto fue aprobado por la Comisión de Investigación de Capacitación y Docencia del Nuevo Hospital San Roque. El mismo cuenta con un procedimiento de consentimiento informado, aprobado por el CIEIS “Comité Institucional de Ética de la Investigación del Niño y el Adulto, Polo Hospitalario”.

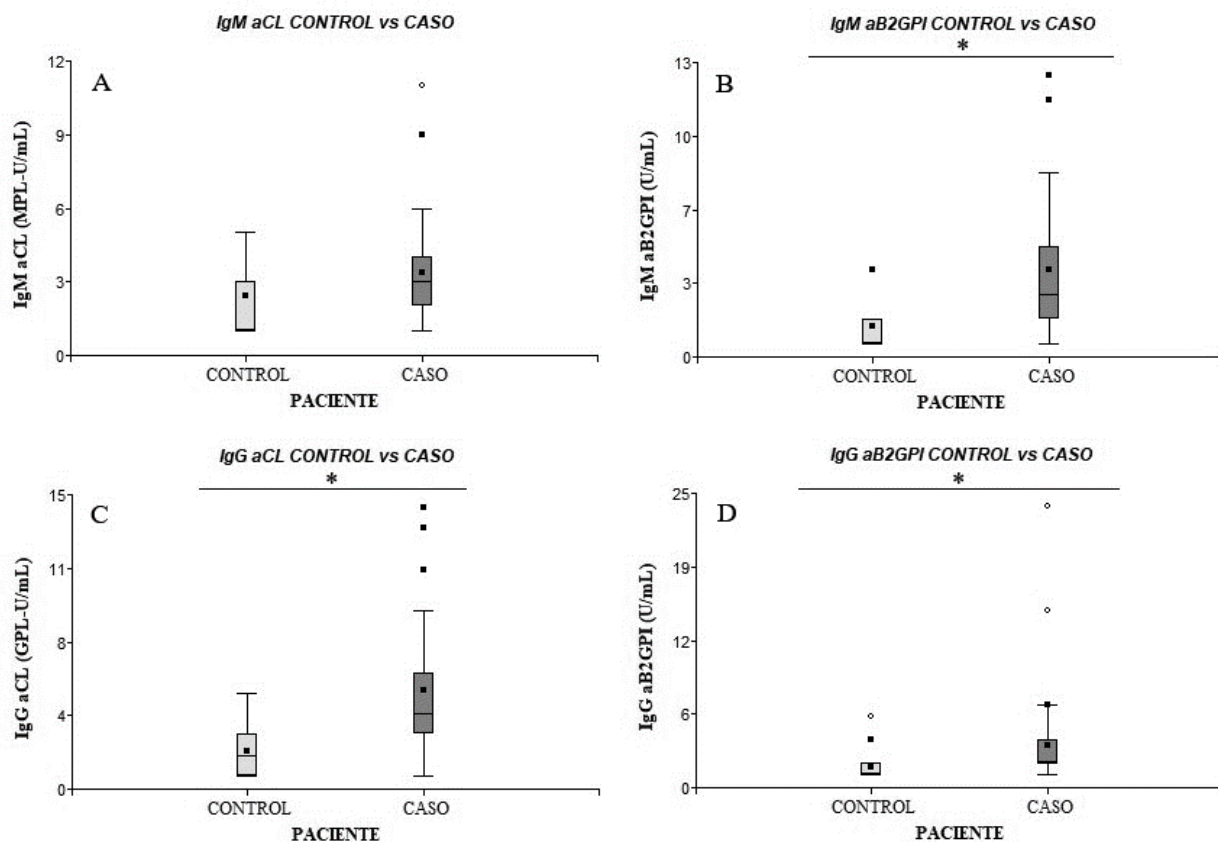
#### Recursos materiales

Kit comercial Orgentec® para la determinación de IgM/IgG aCL, IgM/IgG aβ2GPI, IgM/IgG aFS, IgM/IgG aFI, e IgM/IgG aAF, provisto por el Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba; lector de ELISA Mindray MR-96A – Bioars®, provisto por el Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba; contador hematológico Sysmex® XN-1000, provisto por el Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba; coagulómetro STA Compact Max de STAGO®, provisto por el Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba y computadora portátil, propiedad del investigador.

#### Resultados

##### Comparación de los niveles de aFL entre pacientes con COVID-19 y pacientes control

Se analizaron los datos de 48 pacientes internados con diagnóstico de COVID-19 (pacientes caso) y de 21 pacientes considerados como controles sanos (pacientes control). La edad media y desviación estándar de los pacientes caso y control fue de 55,75 ± 13,37 y 49,62 ± 16,36 años, respectivamente. En las Figuras 1 y 2, se puede observar la distribución por edad y género para los pacientes caso

**Figura 3.** Diagrama de cajas según valores observados para pacientes caso y control .

► A) IgM aCL; B) IgM a $\beta$ 2GPI; C) IgG aCL; D) IgG a $\beta$ 2GPI; a $\beta$ 2GPI: anticuerpos anti- $\beta$ 2-glicoproteína-I; aCL: anticuerpos anticardiolipinas; GPL: fosfolípidos IgG; IgG: inmunoglobulina G; IgM: inmunoglobulina M; MPL: fosfolípidos IgM.

y control, respectivamente. En los pacientes control, se midieron los niveles de IgM e IgG tanto para aCL como para a $\beta$ 2GPI y se compararon con los valores obtenidos de los pacientes caso. En la Figura 3, se pueden observar los resultados de estas comparaciones.

Para IgM aCL (Figura 3A), no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, a pesar de que los pacientes caso tuvieron un promedio de concentración más elevado que los controles ( $3,35 \pm 2,25$  MPL-U/mL y  $2,43 \pm 1,16$  MPL-U/mL, respectivamente) (p-valor: 0,1335).

IgM a $\beta$ 2GPI e IgG (tanto aCL como a $\beta$ 2GPI) mostraron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes casos y controles (Figuras 3B, 3C y 3D) (p-valor < 0,0001 para las tres comparaciones). IgM a $\beta$ 2GPI, en pacientes control, tuvo una concentración promedio de  $1,71 \pm 0,90$  U/mL, mientras que, en los pacientes caso, el promedio fue de  $4,00 \pm 2,57$  U/mL (con valores máximos de 4 U/mL y 12 U/mL, respectivamente).

Al medir IgG aCL, en pacientes control, el promedio observado fue de  $2,19 \pm 1,25$  GPL-U/mL (máximo = 5 GPL-U/mL) y, en los pacientes caso, el promedio fue de  $5,17 \pm 3,26$  GPL-U/mL (máximo = 14 GPL-U/mL). En IgG a $\beta$ 2GPI, los pro-

medios fueron de  $1,62 \pm 1,24$  U/mL (máximo = 6 U/mL) y de  $3,50 \pm 3,75$  U/mL (máximo = 24 U/mL) para pacientes control y pacientes caso, respectivamente.

De acuerdo con los puntos de corte determinados por el fabricante, de cada uno de los kits de detección, se clasificaron los valores observados para las cuatro variables analizadas en positivo, negativo o valores *borderline*, y se observó cuáles fueron los resultados para pacientes control y pacientes caso (Tabla I). Del total de 48 pacientes caso, solo 9 (18,8%) arrojaron resultados positivos, con una tasa de simple positivo de 66,7% (6 pacientes) y una tasa de doble positivo de 33,3% (3 pacientes). Sin embargo, ninguno de ellos superó los valores diagnósticos ( $\geq 40$  títulos) tanto para IgM/IgG aCL como para IgM/IgG a $\beta$ 2GPI. En la Tabla II, se puede observar el valor de los resultados de los 9 pacientes caso positivos. En los pacientes control, los resultados para los cuatro parámetros fueron en el 100% de los casos negativos (excepto para IgG a $\beta$ 2GPI, en donde se observó un paciente con resultado *borderline*). En los pacientes caso, para IgM aCL, se detectó un 4% de pacientes positivos; en IgG aCL, un 10% de positivos; en IgM a $\beta$ 2GPI, un 6% de positivos y un 25% *borderline*, y en IgG a $\beta$ 2GPI, un 4% de positivos y un 10% de resultados *borderline*. Las diferencias solo

**Tabla III.** Valores promedio de IgM/IgG aCL e IgM/IgG a $\beta$ 2GPI según el tiempo de medición en los pacientes.

Variable	Media	D.E	Min	Máx	p-valor
IgM aCL (0 – 1) (MPL-U/mL)	3,31	2,04	1	11	0,0156
IgM aCL (5 – 7) (MPL-U/mL)	4,43	3,12	2	16	
IgG aCL (0 – 1) (GPL-U/mL)	5,51	3,55	1	14	0,7252
IgG aCL (5 – 7) (GPL-U/mL)	4,77	2,57	2	13	
IgM a $\beta$ 2GPI (0 – 1) (U/mL)	3,94	2,35	2	12	0,0150
IgM a $\beta$ 2GPI (5 – 7) (U/mL)	3,26	2,98	1	17	
IgG a $\beta$ 2GPI (0 – 1) (U/mL)	3,74	4,30	1	24	0,0556
IgG a $\beta$ 2GPI (5 – 7) (U/mL)	3,91	7,68	1	39	

► a $\beta$ 2GPI: anticuerpos anti- $\beta$ 2-glicoproteína; aCL: anticuerpos anticardiolipinas; D.E.: desviación estándar; GPL: fosfolípidos IgG; IgG: inmunoglobulina G; IgM: inmunoglobulina M; Min: valor mínimo; Máx: valor máximo; MPL: fosfolípidos IgM.

fueron estadísticamente significativas para IgM a $\beta$ 2GPI; los restantes tres parámetros no tuvieron asociaciones significativas entre el tipo de paciente y el resultado categorizado observado.

#### Relación entre los niveles de aFL y parámetros de laboratorio de rutina

Se analizó la correlación entre los aFL y los valores de hemostasia -hematología. En la Figura 4 se pueden observar las correlaciones entre los valores de IgM aCL y las cinco variables de hemostasia - hematología. Las asociaciones entre todos los parámetros fueron no significativas, y los datos tuvieron una alta dispersión que no permitió detectar una relación entre las distintas duplas analizadas.

Al igual que con las correlaciones anteriores, las asociaciones entre IgG aCL y las variables de hemostasia - hematología (Figura 5) tampoco fueron estadísticamente significativas, y se observó una gran dispersión de datos. Estos patrones se repitieron para IgM a $\beta$ 2GPI (Figura 6) e IgG a $\beta$ 2GPI (Figura 7).

#### Relación entre aFL convencionales y aFL “no-criterio”

Para establecer la asociación entre los aFL incluidos dentro de los criterios de clasificación actuales y los aFL “no-criterio” se analizaron los datos de 40 de los 48 pacientes internados con COVID-19 y se compararon los valores de IgM/IgG aCL e IgM/IgG a $\beta$ 2GPI con cada uno de los valores obtenidos para IgM/IgG aAF, IgM/IgG aFS e IgM/IgG aFI. En la Figura 8, se pueden observar los resultados de estas comparaciones. De acuerdo con los puntos de corte determinados por el fabricante, solo 1 paciente presentó valores de IgM aAF por encima del corte (11 MPL-U/mL), 2 presentaron valores de IgM aFI por encima del corte (11 MPL-U/mL y 12 MPL-U/mL, respectivamente) y 2, valores de IgG aFI por encima del corte (10 GPL-U/mL y 58 GPL-U/mL, respectivamente). El resto de los pacientes presentó valores por debajo del corte.

Para IgM e IgG aCL, las diferencias fueron estadística-

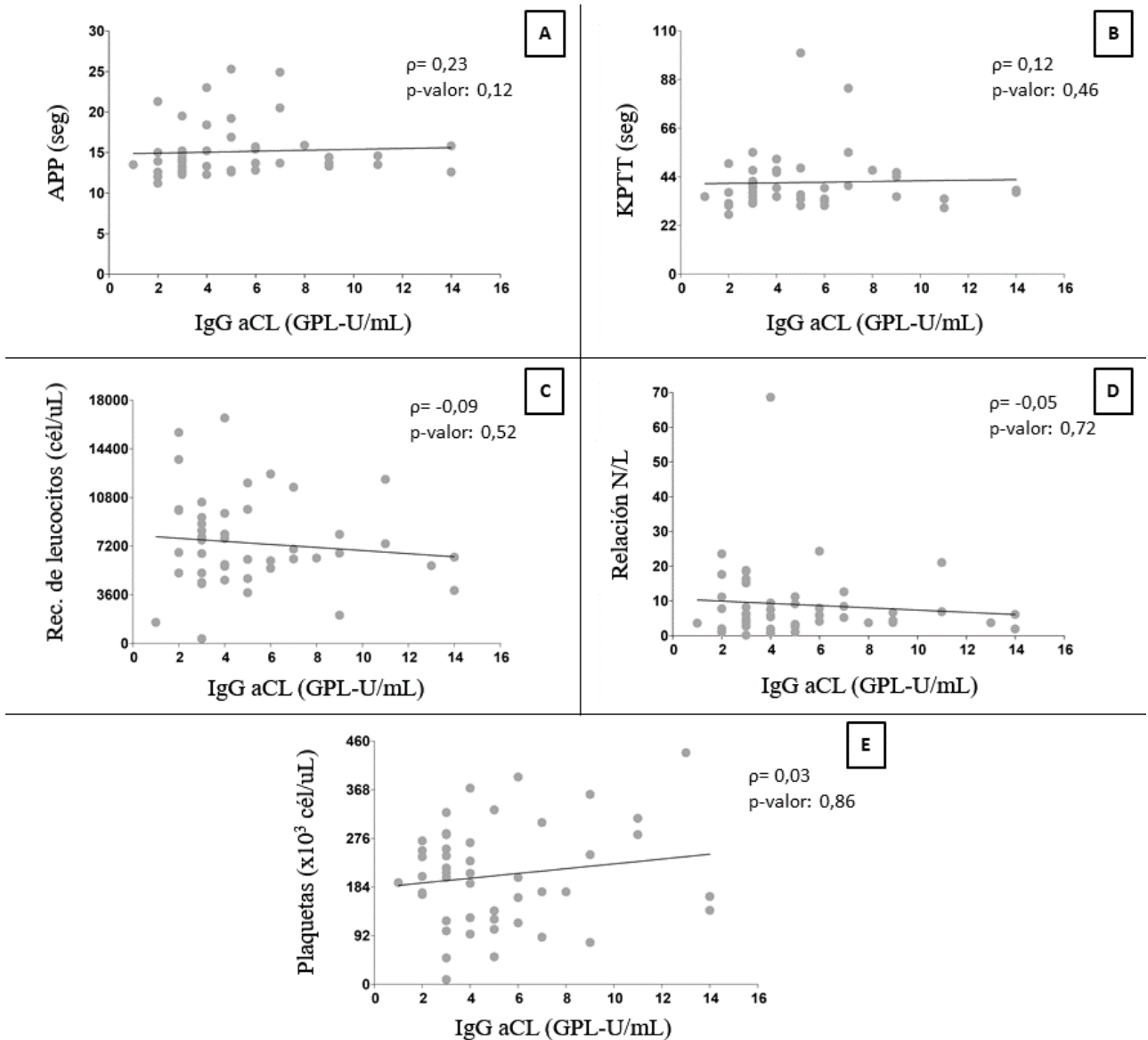
mente significativas con respecto a IgM aAF (Figura 8A) (p-valor: 0,0002); IgG aAF (Figura 8B) (p-valor < 0,0001); IgM aFS (Figura 8C) (p-valor: 0,0001); IgG aFS (Figura 8D) (p-valor: 0,0001); IgM aFI (Figura 8E) (p-valor: 0,015) e IgG aFI (Figura 8F) (p-valor < 0,0001), con un promedio más elevado que los aFL “no-criterio” (3,58  $\pm$  2,40 MPL-U/mL y 5,73  $\pm$  3,28 GPL-U/mL vs. 2,18  $\pm$  1,89 MPL-U/mL y 2,88  $\pm$  2,02 GPL-U/mL; 2,08  $\pm$  1,72 MPL-U/mL y 3,33  $\pm$  1,85 GPL-U/mL, y 2,53  $\pm$  2,57 MPL-U/mL y 4,45  $\pm$  8,96 GPL-U/mL, respectivamente).

En cuanto a IgM a $\beta$ 2GPI, las diferencias también fueron estadísticamente significativas con respecto a IgM aAF, IgM aFS, e IgM aFI (Figuras 8G-I) (p-valor < 0,0001 para todos los casos). Los valores promedio (4,18  $\pm$  2,76 U/mL) también fueron mayores en comparación con los aFL “no-criterio”. Por otro lado, al medir IgG a $\beta$ 2GPI, no se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a IgG aAF (Figura 8J) (p-valor: 0,2326), IgG aFS (Figura 8K) (p-valor: 0,6519) e IgG aFI (Figura 8L) (p-valor: 0,4673).

#### Comportamiento de los aFL a distintos intervalos de tiempo

Se compararon los valores de los parámetros de inmunoglobulinas en 35 pacientes, a quienes se les pudo realizar el seguimiento, para analizar cómo evolucionaron los valores de laboratorio. En la Tabla II, se pueden observar los valores promedio y valores de dispersión asociados a cada uno en los distintos tiempos. Los valores de IgM aCL presentaron diferencias estadísticamente significativas (p-valor: 0,0156). Se observó una media de 3,31  $\pm$  2,04 MPL-U/mL en la primera medición, y ese valor promedio aumentó a 4,43  $\pm$  3,12 MPL-U/mL en la segunda medición. Por el contrario, en los valores de IgM a $\beta$ 2GPI, se observó un descenso estadísticamente significativo en el promedio al comparar las dos mediciones: de 3,94  $\pm$  2,35 U/mL, los pacientes pasaron a un promedio de 3,26  $\pm$  2,98 U/mL en la segunda medición (p-valor: 0,0150).

Para los valores de IgG aCL, también se observó un des-

**Figura 4.** Correlaciones de anticuerpos IgM anticardiolipinas .

► Correlación de IgM aCL con: A) APP; B) KPTT; C) Recuento de leucocitos; D) Relación N/L; y E) Recuento de plaquetas; aCL, anticuerpos anticardiolipinas; APP, tiempo de Protrombina; GPL, fosfolípidos IgG; IgG, inmunoglobulina G; IgM, inmunoglobulina M; KPTT, tiempo de tromboplastina parcial activada; MPL, fosfolípidos IgM; N/L, neutrófilo/linfocito.

censo en el valor promedio ( $5,51 \pm 3,55$  GPL-U/mL y  $4,77 \pm 2,57$  GPL-U/mL respectivamente), mientras que los valores de IgG  $\alpha\beta$ 2GPI aumentaron en la segunda medición [de  $3,74 \pm 4,30$  U/mL a  $3,91 \pm 7,68$  U/mL, respectivamente]. En estos casos, las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas.

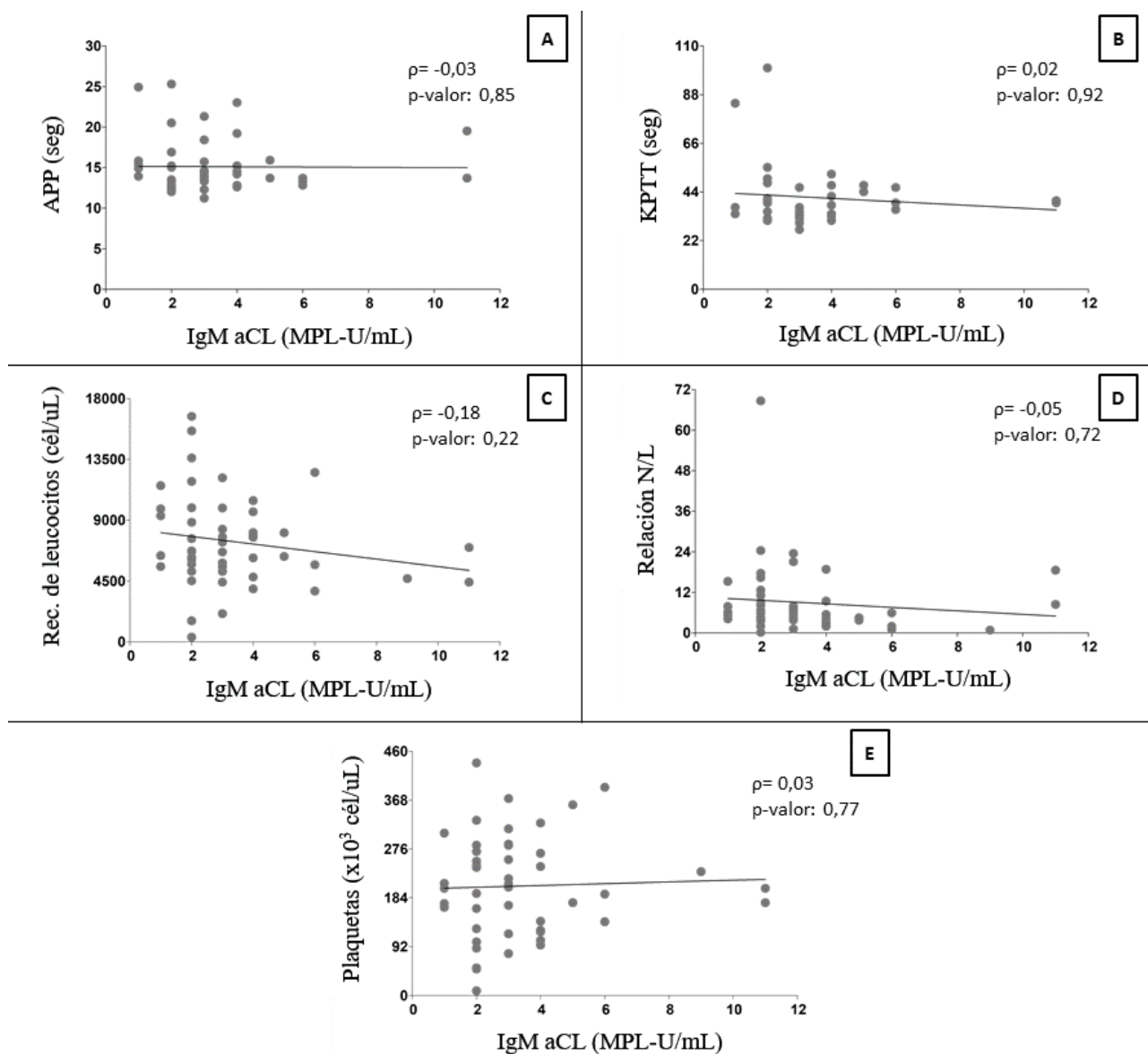
### Discusión

Está documentado que la presencia de aFL en el contexto de la COVID-19 puede ser un fenómeno secundario a la infección. La presencia de estos anticuerpos por sí solos no es suficiente para provocar un evento trombotico, sino que se necesita de una actividad inflamatoria intensa como la

de la COVID-19<sup>9</sup>.

De acuerdo con el trabajo de Espinoza y colaboradores<sup>13</sup>, los posibles mecanismos patogénicos de los aFL se pueden agrupar de manera general en los que causan: 1) efecto sobre los mecanismos procoagulantes y anticoagulantes que se llevan a cabo en las membranas de algunas células y 2) activación de células blanco e inducción de la expresión y secreción de diversas moléculas. Sin embargo, dada la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas, es probable que más de un mecanismo fisiopatológico participe en el desarrollo de la enfermedad<sup>1</sup>.

Se ha observado una prevalencia inusualmente elevada de eventos tromboembólicos durante el curso de la CO-

**Figura 5.** Correlaciones de anticuerpos IgG anticardiolipinas.

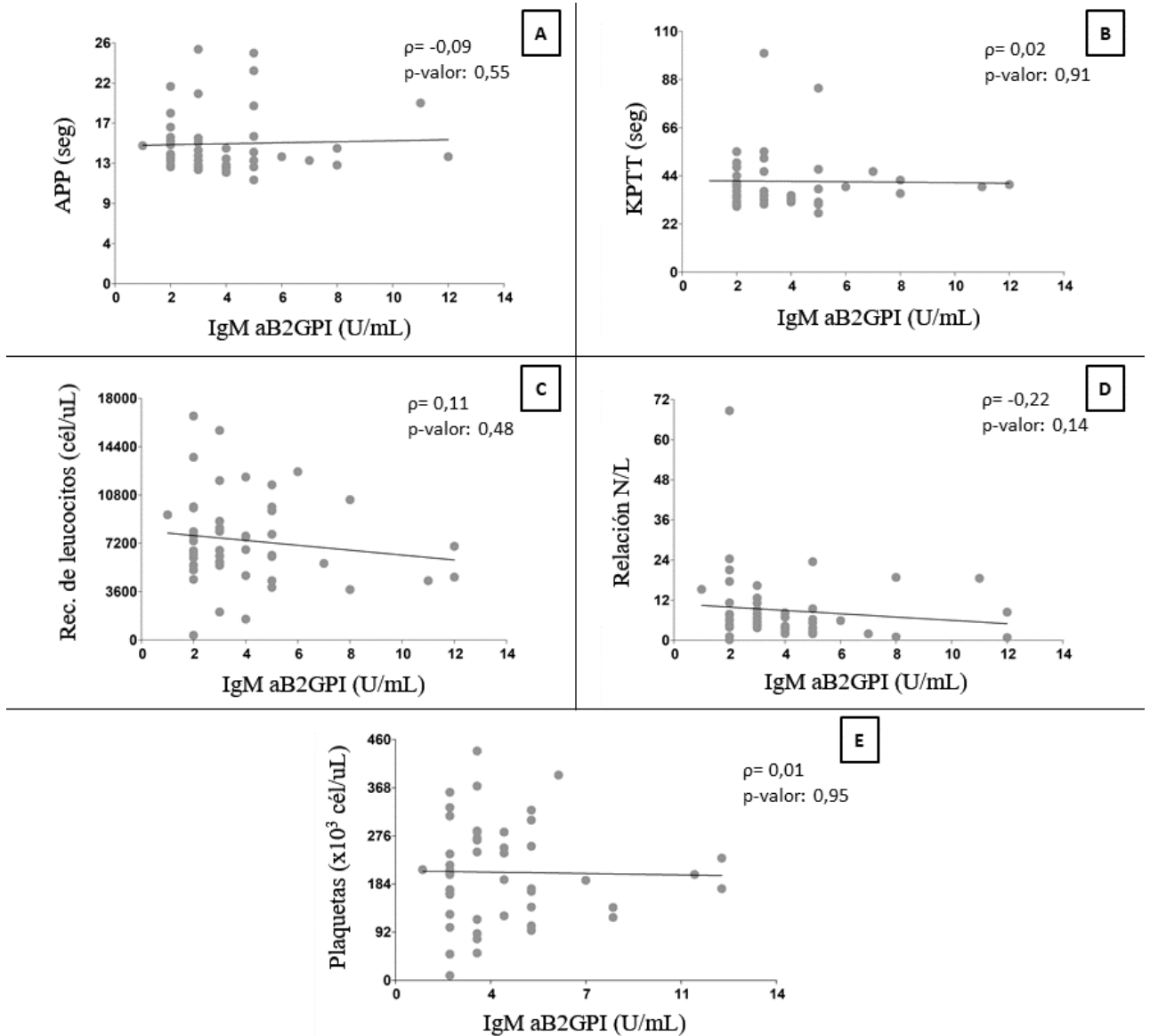
► Correlación de IgG aCL con: A) APP; B) KPTT; C) Recuento de leucocitos; D) Relación N/L; y E) Recuento de plaquetas; aCL, anticuerpos anticardiolipinas; APP, tiempo de Protrombina; GPL, fosfolípidos IgG; IgG, inmunoglobulina G; IgM, inmunoglobulina M; KPTT, tiempo de tromboplastina parcial activada; MPL, fosfolípidos IgM; N/L, neutrófilo/linfocito.

VID-19. Mientras que los mecanismos involucrados en el estado hipercoagulable que pueden llevar a una coagulopatía en pacientes con COVID-19 permanecen sin ser del todo claros, ha sido reportado un incremento en la prevalencia de aFL en estos pacientes por diversos grupos de investigación. Esto es importante dado que la presencia de aFL puede resultar en anomalías que incluyen prolongación de los tiempos de coagulación y/o manifestaciones clínicas que van desde trombocitopenia hasta un SAF, en donde el estado protrombótico adquirido generado por los aFL es el responsable de un incremento significativo en el riesgo de trombosis venosa, arterial, y microvascular<sup>14</sup>.

En el caso de la infección por SARS-CoV-2, los primeros es-

tudios identificaron de manera inesperada una alta incidencia de aFL en pacientes con COVID-19<sup>15-17</sup> internados en UTI<sup>18</sup>, con una tasa acumulada de 27,6% dentro de las primeras 24 horas de admisión al nosocomio<sup>19</sup>. Además, las autopsias revelaron trombosis venosas profundas hasta en un 58% de pacientes con COVID-19 severa en los que no se sospechaba previamente de tromboembolismo venoso<sup>20</sup>.

En una serie de 21 pacientes hospitalizados en UTI con COVID-19 severa o crítica, 67% de ellos presentaba positividad para al menos uno de los aFL: 25% presentaba doble positividad y 8%, triple positividad (AL, aCL, y  $\alpha\beta$ GPI). IgM aCL estaba presente en el 14% de los pacientes e IgG aCL, en el 10%<sup>21</sup>. En otra investigación con 31 pacientes con COVID-19 en UTI,

**Figura 6.** Correlaciones de anticuerpos IgM anti- $\beta$ 2-glicoproteína-I.

► Correlación de IgM a $\beta$ 2GPI con: A) APP; B) KPTT; C) Recuento de leucocitos; D) Relación N/L; y E) Recuento de plaquetas; aCL, anticuerpos anticardiolipinas; APP, tiempo de Protrombina; GPL, fosfolípidos IgG; IgG, inmunoglobulina G; IgM, inmunoglobulina M; KPTT, tiempo de tromboplastina parcial activada; MPL, fosfolípidos IgM; N/L, neutrófilo/linfocito.

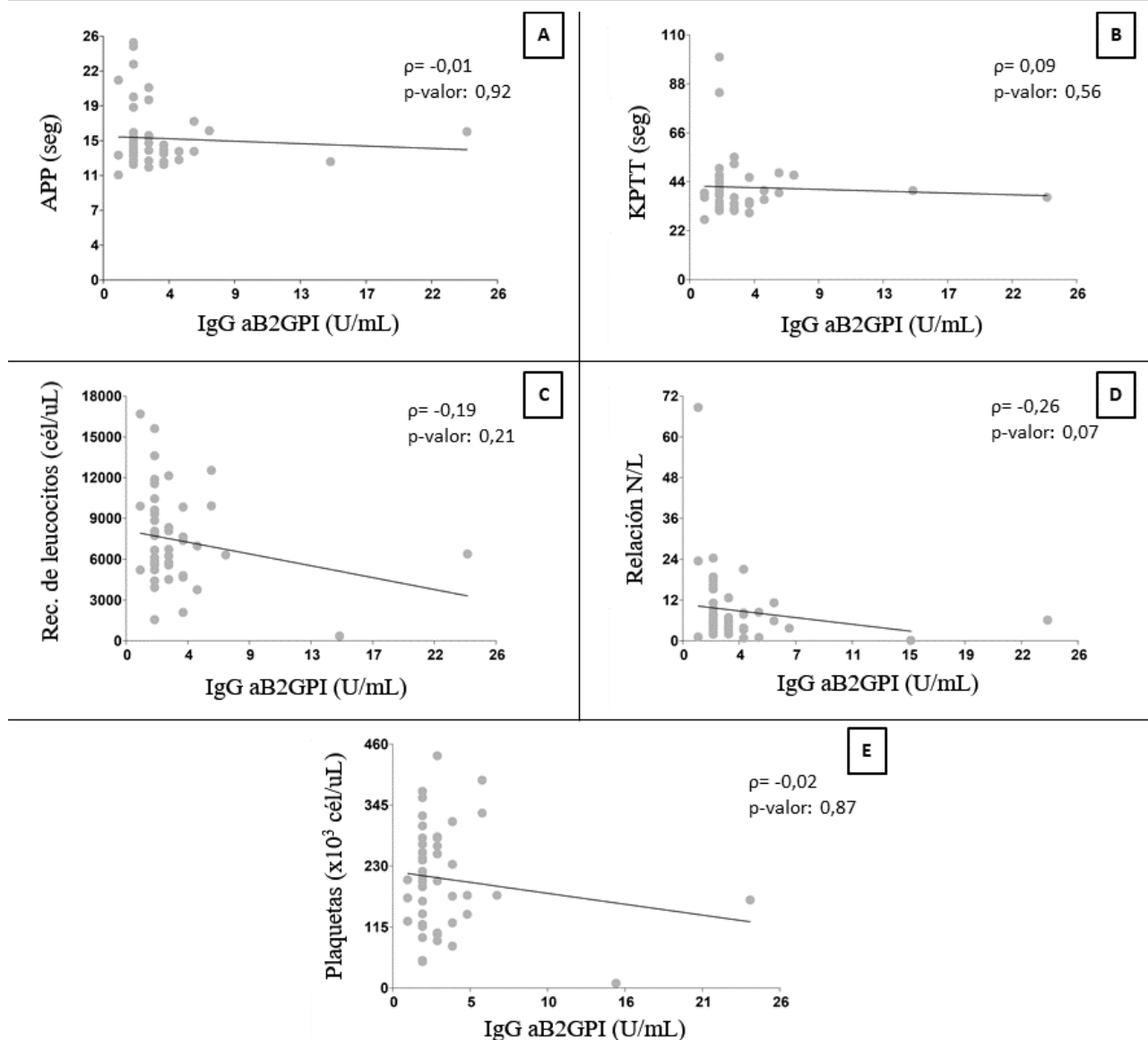
7 de 9 pacientes con manifestaciones tromboticas presentaban al menos 1 aFL, y 16 de 22 pacientes sin trombosis también presentaban positividad para estos<sup>22</sup>. Otro estudio demostró la presencia de aFL en el 52% de 172 pacientes hospitalizados con COVID-19 e incluyó 23% de IgM aCL, 24% de IgM antifosfatidilserina/protrombina (aFS/PT), y 18% de IgG aFS/PT<sup>13</sup>. El hallazgo de que otro trabajo encontró alrededor del 12% de prevalencia de IgM/IgG aCL e IgG a $\beta$ 2GPI<sup>23</sup> indica la variabilidad que existe entre cohortes de pacientes y lugares donde se realiza la determinación.

Con base en los resultados de este estudio, encontramos una baja prevalencia de aFL en la cohorte de pacientes estudiados (4% IgM aCL, 5% IgG aCL, 6% IgM a $\beta$ 2GPI y 4% IgG a $\beta$ 2GPI), lo que condice con la gran variabilidad existente

entre la población de estudio y el lugar donde se lleva a cabo el análisis. La principal diferencia puede deberse a que la mayoría de los casos estudiados en la literatura corresponden a pacientes críticos o con enfermedad muy severa, mientras que los pacientes analizados en nuestro trabajo son, en su mayoría, pacientes con enfermedad leve a moderada.

En otro estudio con pacientes con COVID-19 sin enfermedad crítica (por ejemplo, sin ingreso a UTI), la presencia de aFL fue un hallazgo común, con una prevalencia de IgM e IgG a $\beta$ 2GPI de 8,7% y 2,9%, respectivamente<sup>24</sup>. Esto corresponde a resultados similares a los obtenidos en nuestro trabajo con una población similar.

De acuerdo con los resultados obtenidos, observamos

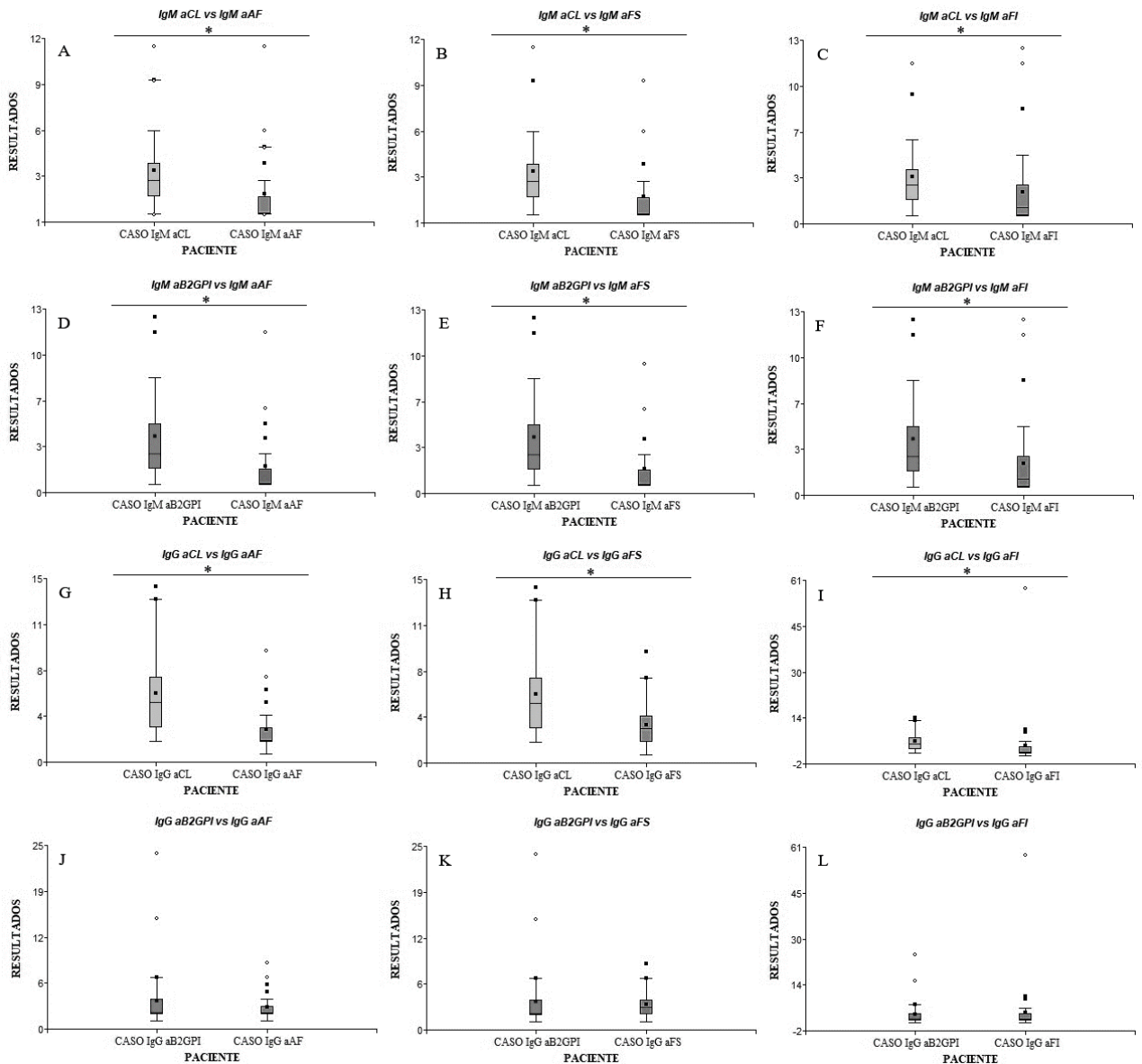
**Figura 7.** Correlaciones de anticuerpos IgG anti- $\beta$ 2-glicoproteína-I.

► Correlación de IgG a $\beta$ 2GPI con: A) APP; B) KPTT; C) Recuento de leucocitos; D) Relación N/L; y E) Recuento de plaquetas; aCL, anticuerpos anticardiolipinas; APP, tiempo de Protrombina; GPL, fosfolípidos IgG; IgG, inmunoglobulina G; IgM, inmunoglobulina M; KPTT, tiempo de tromboplastina parcial activada; MPL, fosfolípidos IgM; N/L, neutrófilo/linfocito.

que no existe relación entre los aFL convencionales (IgM/IgG aCL e IgM/IgG a $\beta$ 2GPI) y parámetros de laboratorio de rutina, tales como tiempo de protrombina (APP), tiempo de tromboplastina parcial activada (KPTT), recuento de leucocitos, recuento de plaquetas y relación neutrófilo/linfocito (R N/L). Si bien la principal alteración observada en estos pacientes es el aumento de la R N/L, propia de la neutrofilia característica de la enfermedad, esta es independiente de la presencia o ausencia de los aFL.

En cuanto al análisis de los aFL “no-criterio”, la literatura acerca de su comportamiento en pacientes internados con COVID-19 es escasa. Sin embargo, su utilidad en el diagnóstico de SAF en pacientes seronegativos ha sido ampliamente estudiada<sup>5,13,25</sup>.

Con base en nuestros resultados, encontramos que la determinación de IgG tanto para aAF como para aFS y aFI respecto de IgG aCL y a $\beta$ 2GPI no representa ventaja alguna en la identificación de pacientes de riesgo para manifestaciones trombóticas o SAF. La misma situación se replica para la determinación de IgM, en donde encontramos valores aún más bajos con respecto a los aFL convencionales. Un estudio longitudinal llevado a cabo durante 15 años demostró que el riesgo de sufrir alguna manifestación trombótica se incrementa progresivamente con el número de aFL positivos<sup>26</sup>. Los pacientes que desarrollan SAF presentan el mayor número de aFL “no-criterio”, por lo tanto, el perfil de aFL es más importante que la determinación aislada de ellos tanto para el diagnóstico como para la estratificación

**Figura 8.** Comparación entre aFL convencionales y aFL “no-criterio”.

► A) IgM aCL vs. IgM aAF; B) IgM aCL vs. IgM aFS; C) IgM aCL vs. IgM aFI; D) IgM a $\beta$ 2GPI vs. IgM aAF; E) IgM a $\beta$ 2GPI vs. IgM aFS; F) IgM a $\beta$ 2GPI vs. IgM aFI; G) IgG aCL vs. IgG aAF; H) IgG aCL vs. IgG aFS; I) IgG aCL vs. IgG aFI; J) IgG a $\beta$ 2GPI vs. IgG aAF; K) IgG a $\beta$ 2GPI vs. IgG aFS; L) IgG a $\beta$ 2GPI vs. IgG aFI; aCL, anticuerpos anticardiolipinas; aAF, anticuerpos anti-ácido fosfatídico; aFS, anticuerpos antifosfatidilserina; aFI, anticuerpos antifosfatidilinositol; IgG, inmunoglobulina G; IgM, inmunoglobulina M.

de riesgo de SAF<sup>25,27</sup>. En este estudio, la ausencia de aFL convencionales y “no-criterio” en títulos moderados o altos ( $\geq 40$  títulos) se correlaciona con la ausencia de desarrollo de SAF o SAFc en la población de estudio.

Para cumplir con los criterios de clasificación de SAF, la positividad de los aFL debe confirmarse en 2 oportunidades con al menos 12 semanas de diferencia entre cada determinación, dado que estos pueden aparecer de manera transitoria y no específica durante episodios infecciosos agudos<sup>28</sup>. Sin embargo, la mayoría de los estudios realizados solo han llevado a cabo una única determinación, y aquellos que realizaron una segunda lo hicieron en un tiempo menor

que el de las 12 semanas. Solo dos estudios confirmaron de manera sistemática la positividad de los aFL de acuerdo con los criterios de clasificación<sup>29,30</sup>.

Los aFL pueden negativizarse en la segunda determinación. Este fenómeno es más común para el AL<sup>22, 29-32</sup>, pero también se ha observado lo mismo para el resto de los aFL<sup>32</sup>. Según la literatura, los niveles de aCL y a $\beta$ 2GPI no presentan variaciones significativas en la segunda medición<sup>22,29</sup>.

Con base en los resultados obtenidos, no observamos cambios significativos en la segunda determinación (antes de la semana 12) de IgG aCL e IgG a $\beta$ 2GPI respecto de la primera, lo que coincide con la bibliografía. Sin embargo, sí

observamos variaciones significativas para IgM aCL e IgG  $\alpha\beta$ 2GPI, aunque esta variación no permitió diferenciar a aquellos pacientes con riesgo de SAF, dado que no se obtuvieron valores que cumplieran con los criterios de clasificación actuales.

Los pacientes con COVID-19 presentan mayores niveles de aFL con respecto a pacientes sin la afección (pero siempre dentro de los valores de referencia), lo que sugiere que, en aquellos individuos genéticamente susceptibles, ciertas infecciones, así como también procesos inflamatorios, podrían inducir una respuesta autoinmune. Sin embargo, este aumento no es suficiente para clasificar a estos pacientes con SAF, ya que no se cumple con los criterios de clasificación actuales. Los resultados del presente estudio no muestran correlación entre la infección por SARS-CoV-2 y el desarrollo del síndrome, dada la falta de asociación entre resultados positivos de aFL (por encima del valor de corte, pero por debajo del valor diagnóstico) y parámetros de laboratorio de rutina. También observamos que la determinación de aFL “no-criterio” no aporta información adicional al diagnóstico de SAF, por lo que no se justifica su medición.

Será necesario realizar un estudio a gran escala, con una mayor cohorte de pacientes con COVID-19 donde la composición de los aFL sea puesta en contexto con el curso de la enfermedad y, esencialmente, con los eventos tromboticos, así como también sería ideal realizar una mayor cantidad de determinaciones en el tiempo para llegar a conclusiones más determinantes.

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

### Referencias bibliográficas

- Núñez-Álvarez CA, Cabiedes J. Mecanismos patogénicos de los anticuerpos antifosfolípidos. *Reumatol Clin*. 2011; 7(1):72–76, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2009.10.005>
- Funke A, Staub HL, Monticeli OA, Balbi GGM, Danowski A, Santiago MB, et al. Non-criteria Antiphospholipid Antibodies: a narrative review. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 1992; 66(11):1595–1601, <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.66.11.1595>
- Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Khamashta MA. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheumatol*. 1999;42(7):1309–11, [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199907\)42:7<1309::AID-ANR1>3.0.CO;2-F](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199907)42:7<1309::AID-ANR1>3.0.CO;2-F)
- Hughes GR, Khamashta MA. Seronegative antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(12):1127, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.006163>
- Liu T, Gu J, Wan L et al. “Non-criteria” antiphospholipid antibodies add value to antiphospholipid syndrome diagnoses in a large Chinese cohort. *Arthritis Res Ther*. 2020; 22(33), <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-020-2131-4>
- Piette JC, Wechsler B, Frances C, Papo T, Godeau P. Exclusion criteria for primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1993; 20:1802–4.
- Belizna C, Stojanovich L, Cohen-Tervaert JW, Fassot C, Henrion D, Loufrani L, et al. Primary antiphospholipid syndrome and antiphospholipid syndrome associated to systemic lupus: Are they different entities? *Autoimmunity Reviews* 2020; 17(8):739–745, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2018.01.027>
- Pouymiró Pubillones PO, Pouymiró Brooks Y, Pouymiró Brooks I. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. *Medisan*. 2012; 16(3):429–44.
- Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382(17):e38, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2007575>
- Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, et al. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmunity reviews*. 2021; 20(4), <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102792>
- Iba T, Di Nisio M, Thachil J, Wada H, Asakura H, et al. A Proposal of the Modification of Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis (JSTH) Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) Diagnostic Criteria for Sepsis-Associated DIC. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018; 24(3):439–445, <http://dx.doi.org/10.1177/1076029617720069>
- Zuo Y, Estes SK, Gandhi AA, Yalavarthi S, Ali RA, et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Science Translational Medicine*. 2020; 12(570), <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.abd3876>
- Espinoza G, Cervera R, Font J, Shoenfeld Y. Antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanism. *Autoimmunity Rev*. 2003;2:86–93, [http://dx.doi.org/10.1016/s1568-9972\(02\)00144-1](http://dx.doi.org/10.1016/s1568-9972(02)00144-1)
- Chock YP, Moulinet T, Dufrost V, Erkan D, Wahl D, et al. Antiphospholipid antibodies and the risk of thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2019; 18(11):102395, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102395>
- Tvito A, Zimmerman FS, Asher E, Helviz Y. Lupus anticoagulant in patients with COVID-19. *Int J Lab Hematol*. 2021; 43(1):17–18, <http://dx.doi.org/10.1111/ijlh.13334>
- Harzallah I, Debliquis A, Drénou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(8):2064–2065, <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14867>
- Pineton de Chambrun M, Frere C, Miyara M, Amoura Z, Martin-Toutain I, et al. High frequency of antiphospholipid antibodies in critically ill COVID-19 patients: a link with hypercoagulability? *J Intern Med*. 2021; 289(3):422–424, <http://dx.doi.org/10.1111/joim.13126>
- Middelcorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(8):1995–2002, <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14888>
- Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020; 191:9–14, <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024>
- Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann Intern Med* 2020; 173(4):268–277, <http://dx.doi.org/10.7326/M20-2003>
- Amezcu-Guerra LM, Rojas-Velasco G, Brianza-Padilla M, Vázquez-Rangé A, Márquez-Velasco R, et al. Presence of antiphospholipid antibodies in COVID-19: case series study. *Ann Rheum Dis*. 2021; 80(5):e73, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218100>
- Devreese KMJ, Linskens EA, Benoit D, Peperstraete H. Antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19: a relevant observation? *J Thromb Haemost*. 2020; 18(9):2191–2201, <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14994>
- Siguret V, Voicu S, Neuwirth M, Delrue M, Gayat E, et al. Are antiphospholipid antibodies associated with thrombotic complications in critically ill COVID-19 patients? *Thromb Res* 2020; 195:74–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2020.07.016>
- Le Joncour A, Frere C, Martin-Toutain I, Gougis P, Ghillani-Dalbin P, et al. Antiphospholipid antibodies and thrombotic events in COVID-19 patients hospitalized in medicine ward. *Autoimmun Rev* 2021; 20(2):102729, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102729>
- Liu X, Zhu L, Liu H, Cai Q, Yun Z, et al. Non-criteria antiphospholipid antibodies in antiphospholipid syndrome: Diagnostic value added. *Front Immunol*. 2022; 13:972012, <http://dx.doi.org/10.3389/fimm.2022.972012>

[fimmu.2022.972012](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.972012)

26. Bizzaro N, Ghirardello A, Zampieri S, Iaccarino L, Tozzoli R, et al. Antithrombin antibodies predict thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus: A 15-year longitudinal study. *J Thromb Haemost.* 2007; 5(6):1158–1164, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02532.x>
27. Litvinova E, Darnige L, Kirilovsky A, Burnel Y, de Luna G, et al. Prevalence and significance of non-conventional antiphospholipid antibodies in patients with clinical APS criteria. *Front Immunol.* 2018; 9:2971, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.02971>
28. Male C, Foulon D, Hoogendoorn H, Vegh P, Silverman E, et al. Predictive value of persistent versus transient antiphospholipid antibody subtypes for the risk of thrombotic events in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Blood* 2005;106(13):4152–4158, <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2005-05-2048>
29. Vollmer O, Tacquard C, Dieudonne Y, Nespola B, Sattler L, et al. Follow-up of COVID-19 patients: LA is transient but other aPLs are persistent. *Autoimmun Rev.* 2021; 20(6):102822, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102822>
30. Espinosa G, Zamora-Martinez C, Perez-Isidro A, Neto D, Bravo-Gallego LY, et al. Persistent antiphospholipid antibodies are not associated with worse clinical outcomes in a prospective cohort of hospitalised patients with SARS-CoV-2 infection. *Front Immunol.* 2022; 13:911979, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.911979>
31. Xiao M, Zhang Y, Zhang S, Qin X, Xia P, et al. Antiphospholipid antibodies in critically ill patients with COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72(12):1998–2004, <http://dx.doi.org/10.1002/art.41425>
32. Sciascia S, Radin M, Bazzan M, Montaruli B, Cosseddu D, et al. Antiphospholipid antibodies and infection: non Nova Sed Nove. *Front Immunol.* 2021; 12:687534, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.687534>



Esta obra está bajo la licencia Creative Commons Atribución - No Comercial - Compartir Igual 4.0 Internacional - Permite compartir (copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato) y adaptar (remezclar, transformar y crear, a partir del material, otra obra) siempre que: se cite la autoría y la fuente original de su publicación (revista, editorial y URL de la obra), no sean utilizados para fines comerciales y que se respeten los mismos términos de la licencia.