

Grupo de Estudio Síndrome Antifosfolipídico (GESAF)

SOCIEDAD ARGENTINA DE REUMATOLOGÍA

**REGISTRO ARGENTINO DE
ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS**

Manual de Operaciones

Versión 2.03.04.19



ÍNDICE

1. Introducción.....	2
a. Definición y Criterios Clasificatorios de SAF.	
b. Subgrupos.	
c. Perfil de Anticuerpos Antifosfolípidos. Predictores de mal pronóstico.	
d. Situación actual.	
2. Grupo de Estudio de SAF (GESAF).....	6
a. Presentación y Objetivos.	
b. Organización.	
3. Registro Argentino de Anticuerpos Antifosfolípidos	7
a. Presentación.	
b. Objetivos.	
c. Características Generales y Diseño.	
d. Legalidad y Consentimiento informado.	
e. Gestión de datos y Confidencialidad.	
f. Autorías y publicaciones.	
g. Criterios de inclusión.	
h. Criterios de exclusión.	
i. Protocolo de recolección de datos.	
j. Plan de análisis estadístico.	
4. Manual de operaciones.....	15
a. Información General. ARTHROS web.	
b. Soporte y Ayuda.	
5. Bibliografía.....	17

1. INTRODUCCIÓN

Con este proyecto se inicia la formación del Grupo de Estudio del Síndrome Antifosfolipídico (GESAF) dentro de la Sociedad Argentina de Reumatología (SAR), ideado para ampliar y profundizar en los conocimientos de esta enfermedad en nuestro país.

GESAF aspira a ser abierto, dinámico y con rigor científico. Para sustentarse en esa base científica debe crearse un registro de pacientes potente de carácter nacional, que sea multicéntrico y que por las características de esta enfermedad, además sea multidisciplinario.

Por otro lado, este protocolo pretende servir como guía para los investigadores y miembros del grupo en relación a la creación del Registro Argentino de Anticuerpos Antifosfolípidos y sus objetivos. Así pues, para que el registro y los estudios resultantes sean exitosos y científicamente rigurosos, todas las personas involucradas en este registro deben familiarizarse con el manual de operaciones y adherirse a él.

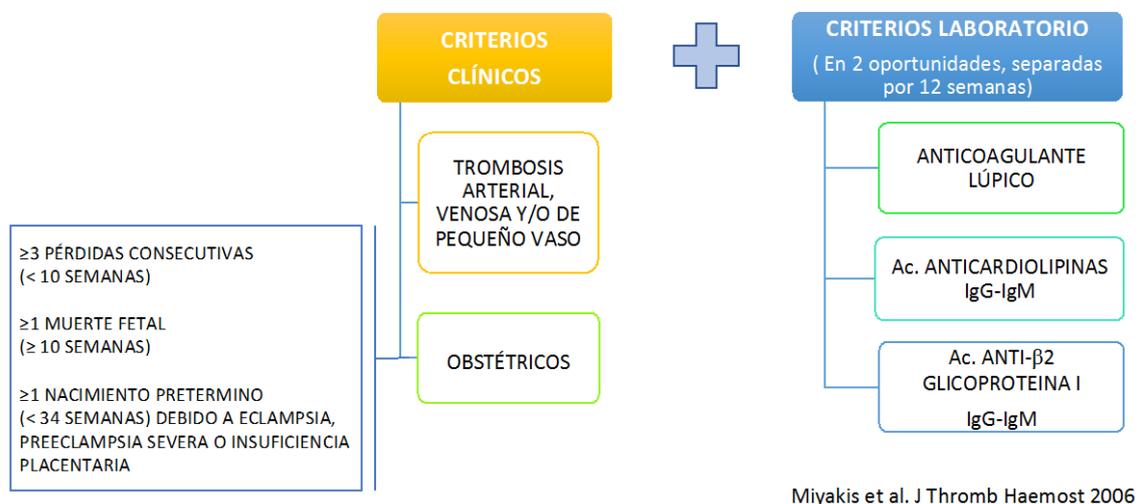
De manera introductoria, a continuación desarrollamos una pequeña revisión sobre los aspectos principales del Síndrome Antifosfolipídico (SAF) que merecen mención especial por su vinculación con el registro.

a. DEFINICIÓN Y CRITERIOS CLASIFICATORIOS DE SAF

El Síndrome Antifosfolipídico, descrito por primera vez en 1983 por el Dr. Graham Hughes [1], se caracteriza por la presencia de: trombosis, ya sea arterial o venosa, y/o comorbilidad obstétrica, asociada a anticuerpos antifosfolipídicos (AAF), los cuales deben estar presentes en 2 oportunidades separadas por 12 semanas [2].

A lo largo de las últimas 2 décadas, se han establecido unos criterios de clasificación (específicamente diseñados para trabajos de investigación) con su posterior actualización de Sapporo y Sídney, con el fin de permitir unificar criterios en ensayos clínicos y cohortes de estudio de SAF a nivel mundial (ver anexo 1).

Figura 1: Criterios de Clasificación de SAF. (Ver Anexo 1. Criterios de Sídney)



b. SUBGRUPOS

Si bien el estado protrombótico que caracteriza a este síndrome, se debe a la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra vasos sanguíneos y proteínas de la coagulación, dichos autoanticuerpos también pueden encontrarse en personas sanas que no han padecido ningún evento trombótico ni pérdidas fetales recurrentes. Es decir, las personas con AAF positivos, pueden no desarrollar manifestaciones clínicas relacionadas con los mismos. Por lo cual, la sola presencia de una prueba compatible con trombofilia adquirida, no es suficiente para confirmar el diagnóstico de SAF. Dichos pacientes serán clasificados como *portadores de AAF asintomáticos*, lo cual será tenido en cuenta en situaciones que aumenten el riesgo de trombosis, ya que su presencia es un factor de riesgo para la misma a fin de realizar la tromboprofilaxis adecuada.

Por otro lado, estos autoanticuerpos pueden estar presentes en pacientes con otros trastornos autoinmunes, como el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) o la Artritis Reumatoidea (AR), pudiendo asociarse o no a la presencia comorbilidad obstétrica y/o trombosis, es decir cumpliendo con los mencionados criterios de clasificación para trombofilia adquirida. En este caso, estamos en presencia de *SAF asociado*.

Aunque menos frecuente, se ha descrito una forma severa de SAF (*SAF catastrófico*), el cual se caracteriza por falla multiorgánica, debido a trombosis de la microvasculatura de forma simultánea en varios órganos (ver anexo 1.II)[3]. Dicho cuadro se presenta en un corto período de tiempo y se asocia con una alta tasa de mortalidad [4].

Además de la presencia de trombosis y comorbilidad obstétrica establecida en los criterios clasificatorios, en pacientes portadores de AAF, han sido descriptas otras manifestaciones asociadas a los AAF que no fueron incluidas en dichos criterios, las cuales han sido llamadas *manifestaciones no criterio*. En estos casos, además de la trombosis, se han observado otros mecanismos patogénicos involucrados [5].

Finalmente, también se han descripto otro grupo de pacientes con cuadro clínico compatible, no explicado por otra etiología o factor desencadenante, pero que no llegan a cumplir los clásicos criterios clasificatorios de laboratorio (*AAF incompleto*), ya sea por bajos niveles de AAF, altos niveles no reproducibles o bien por positividad para nuevos test de laboratorio involucrados en SAF [6].

El grupo de investigadores del St. Thomas' Hospital de Londres, publicó en el año 2012, una cohorte de pacientes que no cumplían con los criterios serológicos actuales para SAF, siendo clasificados como seronegativos, pero que presentaban además de los eventos trombóticos y/u obstétricos, dos o más de las siguientes manifestaciones: *livedo reticularis*, fenómeno de Raynaud, migraña, disfunción cognitiva, crisis epiléptica, corea, esclerosis múltiple like, alteraciones en la sustancia blanca evidenciadas por resonancia magnética nuclear de cerebro, enfermedad valvular mitral, enfermedad valvular aórtica, 1 o 2 abortos espontáneos de menos de 10 semanas de gestación, trombocitopenia menor a 100.000/mm³. Fueron excluidos de este estudio aquellos pacientes que tenían evidencia clínica o historia de vasculitis. Debido a que los pacientes que cumplían criterios de clasificación para SAF y aquellos con diagnóstico de SAF seronegativo, mostraron similar perfil clínico, los autores concluyeron que el manejo clínico en pacientes con SAF no debe basarse solo en la presencia de AAF [7].

De la misma manera, el grupo de Síndrome Antifosfolipídico Europeo, estudió las características clínicas, analíticas y tratamiento de pacientes con diagnóstico de SAF obstétrico y pacientes con morbilidad obstétrica relacionada con el síndrome, pero que no cumplían con los criterios actuales de clasificación. Los criterios de inclusión de este grupo fueron: prematuros <37 semanas de embarazo sin otra causa aparente que la insuficiencia placentaria, 2 abortos espontáneos consecutivos de <10 semanas de embarazo, inicio tardío preeclampsia (después de 34 semanas), restricción del crecimiento intrauterino tardío (después de 34 semanas), hematoma placentario (hemorragia subcoriónica o acumulación de sangre dentro de los pliegues del corion o entre el útero y la placenta), desprendimiento de placenta antes o después 34 semanas. A su vez, las pacientes podían cumplir criterios analíticos para SAF, o presentar títulos de AAF moderados-bajos o títulos elevados no persistentes positivos. Si bien se encontró una mayor tasa de tratamiento en el grupo SAF, no hubo diferencias significativas en cuanto a las complicaciones obstétricas, la tasa de hijos vivos, ni en la tasa de trombosis arterial y/o venosa gestacional y/o puerperal [8].

c. PERFIL DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS. PREDICTORES DE MAL PRONÓSTICO.

Aunque todos los AAF están relacionados con morbilidad trombótica y obstétrica, no todos confieren el mismo riesgo, siendo factores predictores de mal pronóstico la presencia de:

- Anticoagulante lúpico (AL) de forma persistente.
- Triple positividad, (AL + aCL + aB2GP-1) a valores moderados o altos.
- Anticuerpos anticardiolipinas (aCL) IgG y anti-beta2 Glicoproteína1 (anti-B2GPI) [9].

Al establecer el perfil de riesgo trombótico, no sólo debemos considerar los AAF, sino también valorar la presencia concomitante de LES y de otros factores de riesgo trombótico generales como la edad, el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, etc. [10].

En relación a la estratificación del riesgo obstétrico, también empobrece el pronóstico la asociación con LES, sobretodo en presencia de actividad de la enfermedad, historia de nefropatía y presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA y anti- La/SSB, así como la historia de trombosis y de complicaciones obstétricas previas además de los factores de riesgo generales descritos [11].

d. SITUACIÓN ACTUAL

A pesar del gran avance efectuado en la comprensión de la etiología y los mecanismos patogénicos del SAF, en la actualidad muchos aspectos aun no son bien conocidos. En reiteradas ocasiones, se observa que el tratamiento estandarizado basado en antiagregantes plaquetarios y/o anticoagulantes resulta insuficiente, lo que indica la implicancia de otras vías patogénicas y plantea que la estrategia terapéutica, además de atenuar el estado protrombótico, debe actuar en otros mecanismos, como la inmunomodulación, que requieren ser estudiados a mayor profundidad [12].

Así pues, hoy en día sigue siendo un importante desafío la mejoría del pronóstico de nuestros pacientes. En relación a ello ha sido recientemente desarrollado un score de daño (DIAPS) validado para pacientes con SAF trombótico y cuya extrapolación a nuestra población y su validación en ella podría suponer una interesante herramienta para el manejo de esta enfermedad [13].

Por otro lado, debido a la heterogeneidad en la expresión de esta enfermedad sistémica, diversos estudios han detectado grupos de pacientes con manifestaciones

clínicas y de laboratorio no establecidas por los criterios clasificatorios pero que en su análisis y en relación a la respuesta al tratamiento se comportan de forma similar al SAF definido. En base a esto, los últimos años está siendo planteada la conveniencia de revisar los clásicos criterios clasificatorios de SAF con el objetivo de ampliar la inclusión a determinados perfiles que actualmente no serían catalogados como SAF por dichos criterios. No obstante, para argumentar estos cambios, serían deseables más estudios epidemiológicos que apoyaran dichas observaciones [5-8].

Desde el punto de vista epidemiológico, considerando que se estima una incidencia aproximada de 5 casos nuevos de SAF por 100.000 habitantes/año y una prevalencia de unos 3-200 casos de SAF por 100.000 habitantes, resulta fundamental continuar ampliando el estudio de esta entidad [14]. Con esa finalidad, recientemente se han desarrollado varios registros de pacientes con SAF tanto a nivel nacional como regional [15]. Respecto Latinoamérica, únicamente contamos con datos epidemiológicos provenientes de Ecuador, Colombia y México [16]. Dado que existen múltiples factores, como por ejemplo medioambientales o genéticos, que pueden modificar el comportamiento de esta enfermedad, los datos obtenidos de dichos registros no siempre pueden ser extrapolados a nuestra población. Por lo tanto, creemos que es de suma importancia conocer las características del SAF en nuestro país.

2. GRUPO DE ESTUDIO DE SAF (GESAF)

a. PRESENTACIÓN Y OBJETIVOS

Con la finalidad de ampliar el conocimiento del SAF en Argentina y promover la investigación, se crea el Grupo de Estudio de SAF (GESAF) de la Sociedad Argentina de Reumatología (SAF Argentina). Uno de los objetivos principales es generar datos a partir de nuestra población de pacientes que nos permitan contribuir a la prevención, diagnóstico y tratamiento de las diferentes manifestaciones clínicas asociadas al SAF, mediante la investigación clínica de alta calidad.

El grupo pretende ser multidisciplinario y multicéntrico, permitiendo englobar miembros y centros de todo el país interesados en esta patología. Para ello se promueve la inclusión y se incentiva a que de forma abierta puedan contribuir todos los centros, unidades, servicios y profesionales que lo deseen. Por lo tanto quedan invitados a participar, los servicios de Obstetricia, Hematología, Bioquímica, Pediatría, Clínica Médica y Reumatología de todo el país, involucrados en el manejo pacientes con SAF.

b. ORGANIZACIÓN DEL GRUPO DE ESTUDIO

Con el fin de facilitar el funcionamiento del grupo de estudio, se ha establecido la siguiente estructura organizativa.

Coordinadores del Grupo de Estudio del Síndrome Antifosfolipídico (GESAF)

Paula Alba

Córdoba

Horacio Berman

Tucumán

Guillermo Pons-Estel

Rosario

Coordinadores del Registro Argentino de Anticuerpos Antifosfolípidos

Romina Nieto

Rosario

Sabrina Porta

Buenos Aires

Rosa Serrano

Rosario

Asesor Informático

Leonardo Grasso

Rosario

3. REGISTRO ARGENTINO DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

a. PRESENTACIÓN

El Registro Argentino de AAF es la base metodológica para un mejor conocimiento de la enfermedad y la realización de futuros estudios principalmente epidemiológicos. Surge de una colaboración nacional de centros participantes y de la creación de una base web de datos clínicos. Los pacientes serán reclutados de la población clínica existente en toda la nación Argentina.

b. OBJETIVOS

La creación de este registro tiene como objetivo primario conocer las características clínicas y serológicas, así como evolución y pronóstico de los pacientes con diagnóstico de SAF definido por criterios clasificatorios, así como también de aquellos portadores de AAF y probable SAF con criterios clasificatorios incompletos.

Por lo tanto, este registro nos permitirá:

1. Determinar la prevalencia en la Argentina de portadores asintomáticos y de pacientes diagnosticados de SAF según los subtipos descritos previamente.

2. Analizar las diferentes formas clínicas de presentación (primario vs. asociado a otras patologías autoinmunes), eventos trombóticos y no trombóticos; morbilidad obstétrica y perfil inmunológico.
3. Establecer factores predictores de mal pronósticos y/o de recurrencias.
4. Conocer las diferentes estrategias de profilaxis primaria y secundarias utilizadas en los diferentes escenarios clínicos y los resultados obtenidos con las mismas, así como las complicaciones secundarias al tratamiento.
5. Evaluar la morbi-mortalidad y perfiles serológicos en el seguimiento a largo plazo.
6. Contar con datos epidemiológicos, clínicos y serológicos a nivel local que nos permitan llevar a cabo futuros proyectos tanto de investigación clínica como de ciencia básica, a fin de profundizar nuestro conocimiento sobre marcadores serológicos, utilización de nuevos fármacos, etc.

c. CARACTERÍSTICAS Y DISEÑO

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo y prospectivo, y multicéntrico, con un seguimiento longitudinal, lo cual nos brindará la posibilidad de conocer la importancia que tienen los factores ambientales, étnicos, serológicos etc. en la expresión, curso y desenlace de la enfermedad.

Para la participación en el presente registro, se exigirá un mínimo de 5 pacientes incluidos por unidad investigadora (UI). Cada UI participante, estará constituida por al menos un investigador principal, que tendrá la posibilidad de designar a un investigador adjunto. Debido al carácter multidisciplinario de la enfermedad y del registro, podrán existir más de una UI dentro de un mismo centro, y diferentes especialidades entre los investigadores. Es indispensable que trabajen de forma conjunta en el seguimiento de los pacientes registrados y se comprometan a que, bajo ningún concepto, se dupliquen los datos de pacientes incluidos.

La recolección de los datos en la base se realizará a través de la plataforma on-line ARTHROS Web, a la cual se podrá acceder mediante la generación de un usuario y contraseña otorgada por GESAF. Cada uno de los miembros pertenecientes a una UI, compartirán el mismo usuario y contraseña. Los datos correspondientes a cada visita podrán ser ingresados por cualquiera de los investigadores en una sola oportunidad.

d. LEGALIDAD Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se deberán cumplimentar los requisitos legales que cada centro participante exija para estudios epidemiológicos o registro de datos, como puede ser la aprobación por el comité de ética correspondiente.

Todo paciente que se plantee incluir en el registro deberá ser previamente informado al respecto y éste debe haber manifestado su aceptación en ser incluido en el estudio mediante la firma voluntaria del paciente (o representante legal en caso de incapacidad) del correspondiente consentimiento informado.

e. GESTIÓN DE DATOS Y CONFIDENCIALIDAD

Los datos del estudio se recopilarán y administrarán utilizando la plataforma web ARTHROS. Este software tiene más de 25 años de trabajo junto a profesionales de la investigación médica, y ahora su nueva versión web agiliza y simplifica la labor del profesional. La información cargada deberá ser confidencial y únicamente gestionada por los investigadores involucrados. Para ello cada UI participante tendrá un usuario y contraseña de acceso, la cual deberá preservarse de forma segura con el fin de dar máxima protección a los datos registrados.

Los datos deberán ingresarse en esta base por los investigadores y/o personal involucrado en el registro bajo la supervisión de los mismos.

Se generará un único registro y la información de filiación de cada paciente únicamente será recopilada y conocida por cada UI de forma local, quedando codificados para en el análisis de datos. Mantener la seguridad y la integridad de la información del paciente es esencial.

Los datos de filiación de los investigadores, también deberán ser registrados al incorporarse al grupo de estudio.

Existirá un *Comité de control*, encargado de evaluar los datos recabados con el objetivo de minimizar errores, filtrar la posible duplicación de datos y mejorar la calidad final de la información cargada en la base de datos. Para un correcto control, el comité se podrá contactar personalmente con el investigador para corroborar datos, plantear errores u otras consultas.

La carga de datos en el sistema estará dividida por fases (visita basal, seguimiento T0-12, seguimiento T12-24, etc) y al finalizar la carga de cada fase, este comité será el encargado de bloquear la fase completada. Del mismo modo, el comité será el único

autorizado para abrir nuevamente la fase bloqueada para correcciones, siempre previo al análisis estadístico de datos de ese período.

f. RESPONSABILIDADES

- Coordinadores del GESAF: Dirección del grupo de estudio y coordinación de proyectos involucrados en la investigación del SAF. Supervisión y apoyo en el desarrollo del proyecto del Registro Argentino de AAF. Programación y planificación de reuniones del GESAF. Evaluación y aceptación de las publicaciones y propuestas de trabajos de investigación derivadas del Registro Argentino de AAF.
- Coordinadores del Registro Argentino de AAF: Desarrollo del protocolo del registro y manual de operaciones. Difusión, soporte y ayuda a los investigadores involucrados.
- Comité de control de datos: Revisión de los datos cargados para detectar duplicación de datos y otros errores con el fin de subsanarlos. Interpretación de datos controvertidos.
- Investigador principal: Se comprometerá al cumplimiento del protocolo, siguiendo el manual de instrucciones, y adecuándose a la programación establecida por los Coordinadores del GESAF y del registro. Corroborará la veracidad de los datos cargados en la base supervisión y se encargará de la supervisión del investigador adjunto. Será su responsabilidad tener en cuenta en el momento del ingreso de los pacientes que no hayan sido incluidos en el registro por otra UI de la misma institución, a fin de evitar duplicación de datos.
- Investigador adjunto: Apoyará al investigador principal en la recopilación y carga de los datos en la base, así como de obtener datos faltantes, ateniéndose a su supervisión.

g. AUTORÍAS Y PUBLICACIONES

Con el propósito de lograr una distribución equitativa en el derecho y responsabilidad de aparecer en las autorías, así como para asegurar una adecuada representatividad en las publicaciones que en adelante utilicen la base de datos del Registro Argentino de AAF, se contemplan las siguientes normativas:

- I. Todo trabajo que se envíe a publicación debe ser evaluado y aceptado previamente por los Coordinadores del GESAF.
- II. En todos los trabajos que se envíen para presentación o publicación, el número total de autores permitidos según la normativa de cada caso, será ocupado en su totalidad.

- III. Los investigadores que propongan un proyecto aceptado por los Coordinadores del GESAF serán los autores principales de la/s presentación/es y/o publicación/es que de este proyecto se originasen, ocupando los tres primeros lugares.
- IV. Del resto de unidades investigadoras que hayan aportado datos para dicho/s proyecto/s, inicialmente se seleccionará un investigador por unidad y aparecerán como coautores según la normativa de publicación. A ellos se le seguirán el resto de investigadores según las posibilidades y espacio disponible en cada caso o formando parte como colaboradores del “*Consortio GESAF*”.
- V. En caso de autorías limitadas, se establecerá un puntaje para cada UI en función del número de pacientes y calidad de la información aportada. Detrás de los autores principales del proyecto, seguirá un autor por cada UI con mejor posición en el listado de clasificación. En siguientes publicaciones irán accediendo sucesivamente el resto de unidades investigadoras del GESAF.
- VI. Cada UI será responsable de designar el investigador participante como autor.
- VII. Como condición asociada a las autorías, todos los coautores deberán implicarse en la revisión de los trabajos en tiempo y forma establecido por GESAF.
- VIII. El programa ARTHROS web y su versión utilizada deberá figurar en “Material y Métodos” de toda presentación y/o publicación que se origine de la base de datos del GESAF.

h. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Podrán incluirse aquellos pacientes que se encuentren en seguimiento activo en el momento de la inclusión al registro, por servicios de Reumatología, Clínica Médica, Pediatría, Hematología, Bioquímica y/o Obstetricia del país; cuyos datos clínicos, serológicos y demográficos permitan cargarlos adecuadamente en la base de datos, en tiempo y forma establecidos por este protocolo.

Los pacientes serán seleccionados de forma consecutiva con el fin de minimizar sesgos de inclusión. Además deberán tener realizado en algún momento de su evolución clínica y previo al ingreso a la visita basal, como mínimo dos determinaciones de AAF separadas al menos 12 semanas. Estas deberían ser realizadas en laboratorios de referencia que aseguren al máximo la fiabilidad de los resultados.

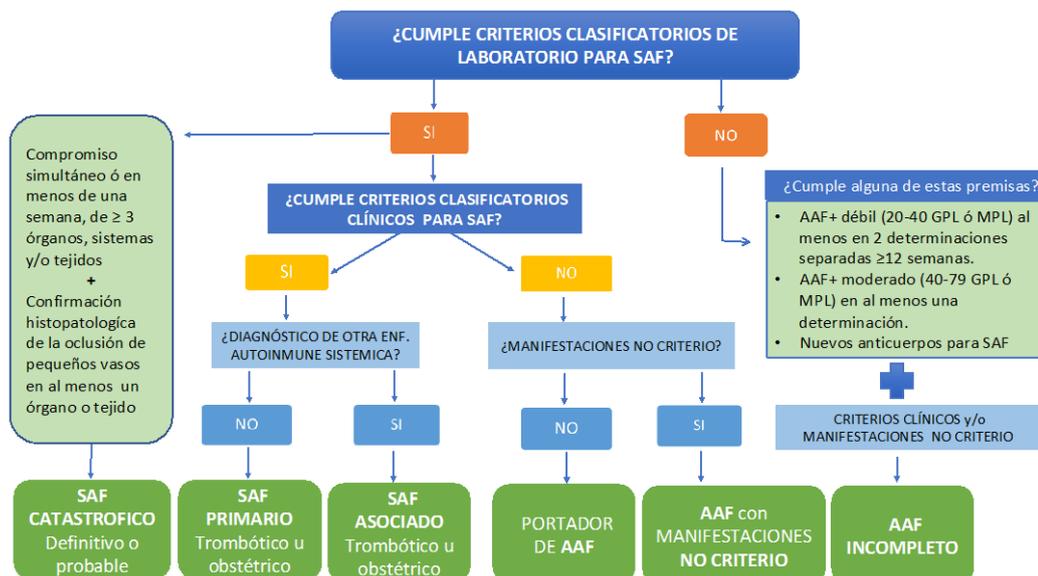
Se incluirán todos aquellos pacientes que tengan **AAF positivos** con alguna de las siguientes condiciones:

- > de 40 GPL ó MPL en al menos una determinación
- 20-40 GPL ó MPL en al menos dos determinaciones separadas 12 semanas
- Nuevos AAF con niveles positivos según las referencias del propio laboratorio.

Considerando los resultados de laboratorio , las manifestaciones clínicas y la forma de presentación estos pacientes podremos clasificarlos en los siguientes subgrupos (Figura2):

- SAF primario (trombótico y/u obstétrico): AAF positivos según criterios de Sídney de laboratorio y criterios clínicos trombóticos u obstétricos clasificatorios de SAF.
- SAF asociado (trombótico y/u obstétrico): AAF positivos según criterios Sídney de laboratorio y criterios clínicos trombóticos u obstétricos clasificatorios de SAF, asociados a otra enfermedad autoinmune sistémica (EAS).
- SAF catastrófico (definitivo o probable): según criterios clasificatorios.
- AAF con manifestaciones clínicas no criterio (primario o asociado a EAS): presencia de AAF positivos según los criterios clasificatorios de Sídney en pacientes que presentan manifestaciones clínicas no criterio asociado o no a otra EAS.
- AAF incompleto (primario o asociado a EAS): aquellos pacientes con criterios clínicos clasificatorios de Sídney y/o manifestaciones no criterio, asociados o no a otra EAS, pero con AAF que no llegan a cumplir los criterios de laboratorio para la clasificación de SAF según Sídney. Estos pacientes deberán presentar al menos una de las siguientes premisas:
 - AAF positivos débiles (entre 20-40 GPL ó MPL) en al menos dos determinaciones separadas 12 semanas o más.
 - AAF positivos moderados (40-79 GPL ó MPL) en al menos una determinación.
 - Nuevos anticuerpos y determinaciones de laboratorio asociados a SAF (aCL IgA, anti-B2GPI IgA, anti-fosfatidiletanolamina, anti-fosfatidilserina/protombina y anexina A5).
- Portador de AAF: pacientes que únicamente presentan AAF positivos según los criterios de laboratorio de Sídney y no cumplen ni criterios clínicos clasificatorios de SAF ni manifestaciones clínicas no criterio.

Figura 2: Subgrupos de AAF considerados con criterios para inclusión.



h. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que no tengan correctamente cumplimentado y firmado el consentimiento informado de participación en el registro.
- Pacientes con AAF negativos persistentemente o con valores < 20 GPL ó MPL.
- Pacientes que únicamente presenten datos retrospectivos, que carezcan de historia clínica activa, que estén perdidos en el seguimiento y/o fallecidos previos a la inclusión. No quedan excluidos pacientes que fallezcan en torno a la valoración de la visita basal.
- Pacientes sin estudios complementarios y/o datos clínicos suficientes para cumplimentar la base de datos en tiempo y forma pre-establecidos por este protocolo.

i. PROTOCOLO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La recolección de datos se realizará inicialmente al entrar al estudio (visita basal o T0) y posteriormente durante el seguimiento en períodos anuales (seguimiento T 0-12, seguimiento T 12-24, seguimiento T 24-36, etc.) (Figura 3). De esta manera el registro constara de dos fases o etapas:

I. *Primer Etapa (Basal Retrospectiva):*

Se llevará a cabo la recolección de datos acumulados en forma retrospectiva, desde el inicio de los síntomas, diagnóstico de SAF o detección de los AAF hasta el momento de la inclusión en la base. Dichos datos serán obtenidos a partir de las historias clínicas utilizadas durante la atención de los pacientes y/o por medio de la entrevista directa con el paciente en la *primera visita o visita basal* del registro, momento en el que los datos serán volcados a la base.

II. *Segunda Etapa (Seguimiento Prospectivo)*

Se realizará un seguimiento prospectivo de cada uno de los pacientes ingresados a la base por un período de tiempo sin límite establecido, salvo pérdida de seguimiento. Durante el seguimiento se realizarán análisis anuales de los datos, para ello será mandatorio que como mínimo que el paciente sea valorado anualmente, recopilando tanto datos clínicos de forma presencial como de laboratorio (AAF), con una cadencia de 12 +/- 3 meses. No obstante, durante ese período anual, podrán hacerse cuantas visitas se precise por nuevos eventos o cambios en tratamiento requeridos y podrán incorporarse esos datos progresivamente en cada visita o al final del periodo una vez transcurrido el año de seguimiento.

Este seguimiento longitudinal permitirá una amplia obtención de datos y la generación de diferentes subpoblaciones de pacientes factibles de ser estudiadas mediante múltiples proyectos de investigación que serán desarrollados por el grupo de estudio. En esta etapa, sólo se registrará la aparición de nuevas manifestaciones clínicas, cambios de tratamiento y datos de laboratorio. El objetivo será valorar la respuesta al tratamiento, predictores de nuevos eventos, etc. Además, al quedar registradas tanto la fecha de diagnóstico como la de comienzo de síntomas en la visita basal, durante este seguimiento prospectivo de pacientes podremos dividir nuestra población en:

- Casos prevalentes (≥ 1 año desde el diagnóstico)
- Casos incidentes (< 1 año desde el diagnóstico)

Figura 3. Protocolo de recolección de datos



j. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Al tratarse de un registro de pacientes, se realizará un estudio inicial descriptivo transversal siendo el N de pacientes una muestra de conveniencia no probabilística. Las variables numéricas serán expresadas como media y desvío estándar, si la distribución es normal; y como medianas y rango intercuartil, si la distribución no es normal. Para las variables categóricas se utilizarán frecuencia absoluta, frecuencia relativa, porcentajes.

4. MANUAL DE OPERACIONES

a. INFORMACIÓN GENERAL. ARTHROS WEB.

El propósito de este manual es analizar algunos de los items de recolección de datos que puedan requerir especial aclaración, no obstante, existirá un soporte informático para resolver aquellas dudas técnicas que tengan que ver con el sistema.

La recogida de datos va a estar sustentada por ARTHROS. Se trata de un sistema on-line ya utilizado por otros grupos de estudio de la SAR.

La dirección web para ARTHROS es: <https://www.arthrosoft.com>

- Después de que cada centro participante reciba la aprobación, se le enviará el usuario por correo electrónico (para el investigador principal y investigador adjunto). Es importante no compartir la contraseña con otros.
- Una vez iniciada la sesión en el sitio web, podrá abrir y acceder a los distintos formularios de recogida de datos (visita basal, seguimiento T 0-12, T 12-24, T 24-36, finalización temprana de seguimiento).
- En el caso de pérdida de seguimiento por cualquiera de las causas definidas, deberá de completarse de forma independiente el formulario de “finalización temprana de seguimiento”.
- Siempre debe “guardar” los datos insertados antes de salir y abandonar la página web.
- Podrá revisar si los formularios se encuentran en estado "completo/incompleto". Una vez que haya seleccionado “completo”, el investigador no podrá modificarlos. De ser necesario, únicamente podrá realizarlo bajo petición previa al comité de control de datos.
- El comité de control de datos controlará regularmente estos formularios. En caso de falta de información, controversias en los datos y/o estar completado erráticamente, contactará con el investigador involucrado.

b. SOPORTE Y AYUDA

- Asesor informático:
 - o Leonardo Grasso: leograsso@gmail.com
- Comité de control de datos: gesaf.sar@gmail.com
 - o Dra. Romina Nieto
 - o Dra. Sabrina Porta
 - o Dra. Rosa Serrano
- Coordinadores del Registro:
 - o Dra. Romina Nieto: rominaenieto@gmail.com
 - o Dra. Sabrina Porta: psachu@gmail.com
 - o Dra. Rosa Serrano: rsermor@gmail.com
- Coordinadores de GESAF:
 - o Dra. Paula Alba: paulaalba@yahoo.com
 - o Dr. Horacio Berman: horacioberman@yahoo.com.ar
 - o Dr. Guillermo Pons-Estel: gponsestel@hotmail.com

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Hughes, G.R., *Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant*. Br Med J (Clin Res Ed), 1983. **287**(6399): p. 1088-9.
2. Miyakis, S., et al., *International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)*. J Thromb Haemost, 2006. **4**(2): p. 295-306.
3. Cervera, R., et al., *Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome*. Ann Rheum Dis, 2005. **64**(8): p. 1205-9.
4. Cervera, R., et al., *Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the "CAPS Registry"*. J Autoimmun, 2009. **32**(3-4): p. 240-5.
5. Abreu, M.M., et al., *The relevance of "non-criteria" clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Technical Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Clinical Features*. Autoimmun Rev, 2015. **14**(5): p. 401-14.
6. Meroni, P.L., et al., *Antiphospholipid syndrome in 2014: more clinical manifestations, novel pathogenic players and emerging biomarkers*. Arthritis Res Ther, 2014. **16**(2): p. 209.
7. Rodriguez-Garcia, J.L., et al., *Clinical manifestations of antiphospholipid syndrome (APS) with and without antiphospholipid antibodies (the so-called 'seronegative APS')*. Ann Rheum Dis, 2012. **71**(2): p. 242-4.
8. Alijotas-Reig, J., et al., *Comparative study between obstetric antiphospholipid syndrome and obstetric morbidity related with antiphospholipid antibodies*. Med Clin (Barc), 2017.
9. Pengo, V., et al., *Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study*. Blood, 2011. **118**(17): p. 4714-8.
10. Ruiz-Irastorza, G., et al., *Antiphospholipid syndrome*. Lancet, 2010. **376**(9751): p. 1498-509.
11. Andreoli, L., et al., *EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome*. Ann Rheum Dis, 2017. **76**(3): p. 476-485.
12. Dobrowolski, C. and D. Erkan, *Treatment of antiphospholipid syndrome beyond anticoagulation*. Clin Immunol, 2018.
13. Amigo, M.C., et al., *Development and initial validation of a damage index (DIAPS) in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome (APS)*. Lupus, 2015. **24**(9): p. 927-34.
14. Cervera, R., et al., *Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients*. Ann Rheum Dis, 2015. **74**(6): p. 1011-8.
15. Cervera, R., et al., *The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe*. Lupus, 2009. **18**(10): p. 889-93.
16. Mejia-Romero, R., et al., *Primary antiphospholipid syndrome in Latin American mestizo patients: clinical and immunologic characteristics and comparison with European patients*. Clin Rheumatol, 2008. **27**(7): p. 891-7.