

Recomendaciones SER sobre síndrome Antifosfolípido primario

Índice

1. Introducción
2. Metodología
3. Diagnóstico y Evaluación
 - 3.1 Detección de anticuerpos antifosfolípidos
 - 3.2 Anticuerpos antifosfolípidos no incluidos en los criterios de clasificación
 - 3.3 Paciente con síndrome antifosfolípido primario anticoagulado
4. Tromboprofilaxis primaria
5. Tratamiento del síndrome antifosfolípido primario. Tromboprofilaxis secundaria
 - 5.1 Síndrome antifosfolípido primario y trombosis venosa
 - 5.2 Síndrome antifosfolípido primario y trombosis arterial
 - 5.3 Síndrome antifosfolípido primario y recurrencia
 - 5.4 Nuevos anticoagulantes orales
6. Tratamiento síndrome antifosfolípido obstétrico
 - 6.1 Embarazo y síndrome antifosfolípido primario
 - 6.2 Síndrome antifosfolípido obstétrico refractario
 - 6.3 Posparto y puerperio
 - 6.4 Reproducción asistida
 - 6.5 Después del embarazo
7. Situaciones especiales
 - 7.1 Trasplante de órgano sólido
 - 7.2 Anticuerpos antifosfolípidos y neoplasias
 - 7.3 Suspensión temporal de la anticoagulación
 - 7.4 Síndrome antifosfolípido catastrófico
8. Anexos

Abstract

Objective

Methods

Results

Conclusions

Keywords

Recommendations, ... , treatment, Spanish Society of Rheumatology

1. Introducción

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por el desarrollo de trombosis venosa o arterial y/o morbilidad durante el embarazo, asociadas a la presencia confirmada de anticuerpos antifosfolípidos (AAF). Los AAF incluidos actualmente en los criterios de clasificación son el anticoagulante lúpico (AL), los anticuerpos anticardiolipina (aCL) y los anti- β 2 glicoproteína I (a β 2GPI)¹⁻³. **(Tabla 1)**.

El SAF puede presentarse de forma aislada, denominándose SAF primario, o estar asociado a otras enfermedades autoinmunes, principalmente al LES. De forma excepcional se puede presentar como múltiples trombosis en un corto espacio de tiempo, lo que se denomina síndrome antifosfolípido catastrófico (SAF catastrófico), situación clínica grave y con alta mortalidad⁴ **(Tabla 2)**.

El SAF primario es la causa más común de trombofilia adquirida, siendo el causante del 10-15% de todos los episodios de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin embolia pulmonar; de un tercio de accidentes cerebrovasculares nuevos en pacientes menores de 50 años y del 10-15% de los casos de pérdidas fetales recurrentes⁵.

En el momento actual, siguen existiendo dudas razonables sobre si las complicaciones trombóticas y la morbilidad obstétrica aislada, son manifestaciones de una sola enfermedad, o bien si son dos entidades diferenciadas que tienen en común la presencia de los AAF. Mientras que parece clara la asociación de los AAF con el desarrollo de los fenómenos trombóticos, la asociación de algunas manifestaciones obstétricas con dichos autoanticuerpos, sigue siendo objeto de debate⁵.

Otro de los aspectos todavía por definir con exactitud es la relevancia de la presencia de los AAF en pacientes asintomáticos o sin manifestaciones incluidas en los criterios de la enfermedad. Por una parte, en estas situaciones clínicas es clave el estratificar el riesgo de desarrollar complicaciones del SAF en el futuro, y por lo tanto de adoptar medidas de profilaxis primaria en esta población. Los principales factores de riesgo identificados en estos individuos son el perfil de AAF, la presencia de factores de riesgo cardiovascular, la presencia de otras manifestaciones asociadas al SAF (no incluidas en los criterios), y el padecer otra enfermedad autoinmune asociada, especialmente LES. Mientras que estos factores de riesgo han mostrado su posible utilidad a la hora de estratificar el riesgo de trombosis en este grupo de individuos portadores de AAF, su papel en el riesgo de desarrollar manifestaciones obstétricas no está tan claro⁶.

El tratamiento óptimo del SAF continúa suscitando dudas entre los expertos⁷. Estas dudas surgen fundamentalmente de la falta de ensayos clínicos adecuados que nos permitan contestar a las

preguntas clave en la enfermedad: cuando iniciar la profilaxis primaria y cuanto se debe mantener, cuál es el tratamiento óptimo de los fenómenos trombóticos y de las diferentes manifestaciones obstétricas, qué hacer en caso de recurrencias, cuál es el papel de los nuevos anticoagulantes (ACOD), o cuál es el tratamiento de otras manifestaciones no trombóticas del SAF, entre otras muchas preguntas abiertas.

Por todo ello, es preciso establecer unas recomendaciones, basadas en la evidencia más reciente y en la opinión de expertos de diferentes especialidades, sobre el manejo y tratamiento del SAF. El propósito de estas recomendaciones es que sirvan de apoyo al clínico en el manejo de la enfermedad, tanto a la hora de interpretar la presencia de estos AAF como en la elección de la estrategia terapéutica más adecuada.

Tabla 1. Criterios revisados de clasificación del síndrome antifosfolípido³

Criterios clínicos
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Trombosis vascular</i>: uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o de pequeño vaso en cualquier órgano o tejido del organismo, confirmado por pruebas de imagen apropiadas y/o análisis histopatológico (debiendo estar presente la trombosis sin evidencia de inflamación de pequeño vaso). • <i>Morbilidad durante el embarazo</i>: <ul style="list-style-type: none"> - Una o más muertes de un feto morfológicamente normal de al menos 10 semanas de gestación, con morfología normal del feto documentada mediante ecografía o examen directo del feto. - Uno o más partos prematuros de un neonato morfológicamente normal antes de la semana 34 de gestación debido a: 1) eclampsia o preeclampsia grave, o 2) características reconocibles de insuficiencia placentaria. - Tres o más abortos espontáneos consecutivos antes de la semana 10 de gestación, habiendo descartado anomalías anatómicas y hormonales de la madre y anomalías tanto maternas como paternas.
Criterios de laboratorio
<p>Se deben obtener resultados positivos en suero o plasma en dos o más ocasiones separadas al menos 12 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulante lúpico (AL) determinado de acuerdo con las recomendaciones de la International Society of Thrombosis and Hemostasis. • Anticuerpos anticardiolipina (aCL) tipo IgG y/o IgM medidos por ELISA a títulos medios o elevados (>40 GPL o MPL o > percentil 99). • Anticuerpos anti-β2 glicoproteína I (aβ2GPI) tipo IgG y/o IgM medidos por ELISA a títulos medios o elevados (> percentil 99).

SAF definitivo: es la presencia de al menos un criterio clínico y uno de laboratorio. La prueba de laboratorio debe ser positiva en dos o más ocasiones separadas 12 semanas.

Tabla 2. Criterios preliminares para la clasificación del síndrome antifosfolípido catastrófico⁸

Criterios diagnósticos
<ol style="list-style-type: none"> 1. Evidencia de la afectación de tres o más órganos, sistemas o tejidos. 2. Desarrollo de las manifestaciones de forma simultánea o en menos de una semana. 3. Confirmación histopatológica de la oclusión de pequeño vaso en al menos un órgano o tejido. 4. Confirmación analítica de la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico y/o anticuerpos anticardiolipina y/o antiβ2 glicoproteína I).
SAF catastrófico definitivo
<ul style="list-style-type: none"> - Los cuatros criterios.
SAF catastrófico probable
<ul style="list-style-type: none"> - Los cuatros criterios, pero solo dos áreas afectadas. - Los cuatro criterios, en ausencia de confirmación analítica. - Criterios 1,2 y 4. - Criterios 1,3 y 4 y el desarrollo de un tercer episodio entre una semana y un mes después de su presentación, a pesar de anticoagulación; pero menos de un mes, a pesar de la anticoagulación.

2. Metodología

Diseño

En este proyecto se ha utilizado una síntesis cualitativa de la evidencia científica y técnicas de consenso que recogen el acuerdo de expertos en base a su experiencia clínica y la evidencia científica.

Fases del proceso

En el desarrollo del documento de Recomendaciones se han seguido una serie de pasos que se describen a continuación:

1. Creación del grupo de trabajo. La elaboración del documento se inició con la constitución de un panel de expertos formado por 4 reumatólogos miembros de la SER, una hematóloga y una ginecóloga. Los reumatólogos fueron elegidos mediante una convocatoria abierta a todos los socios de la SER. La Comisión de Guías de Práctica Clínica (GPC) y Recomendaciones SER valoró el currículum vitae de todos los solicitantes de acuerdo a criterios objetivos de aportación al conocimiento del SAF, principalmente, por la participación en publicaciones en revistas de impacto en los últimos 5 años. La coordinación de los aspectos clínicos y metodológicos se realizó, respectivamente, por uno de estos reumatólogos, como investigador principal (IP) y una especialista en metodología, técnico de la Unidad de Investigación (UI) de la SER.

2. Identificación de las áreas claves. Todos los miembros del grupo de trabajo participaron para estructurar el documento y establecer los contenidos y aspectos claves. Primero se identificaron las preguntas clínicas de investigación que podrían tener más impacto para ofrecer información sobre el manejo del SAF. Después se fijaron cuáles de ellas precisaban responderse mediante formulación de pregunta PICO. Se definió también la metodología a seguir en el proceso de elaboración de las recomendaciones.

3. Búsqueda bibliográfica. Las preguntas clínicas se reformularon en cuatro preguntas con formato PICO. Para responder a las preguntas se diseñó una estrategia de búsqueda y se realizó una revisión de la evidencia científica de estudios publicados hasta mayo de 2017. Se utilizaron las bases de datos: PubMed (MEDLINE), EMBASE, y Cochrane Library (Wiley Online). Se completó el proceso con una búsqueda manual de referencias y pósteres y resúmenes de congresos que consideraron de interés los revisores y expertos. Las estrategias de búsquedas bibliográficas de las siete RS pueden consultarse en el material suplementario.

4. Análisis y síntesis de la evidencia científica. Varios reumatólogos, del grupo de trabajo de revisores de la evidencia de la SER, se encargaron de revisar sistemáticamente la evidencia científica disponible. Tras la lectura crítica del texto completo de los estudios seleccionados para cada revisión, elaboraron un resumen mediante el uso de un formulario homogeneizado

incluyendo tablas y texto para describir la metodología, resultados y calidad de cada estudio. Se detallaron los motivos de exclusión de los artículos no incluidos en la selección. Se evaluó el nivel global de la evidencia científica utilizando los niveles de evidencia del SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network).

5. *Formulación de recomendaciones.* Finalizada la lectura crítica, el IP y los componentes del grupo de expertos procedieron a la formulación de recomendaciones específicas basadas en la evidencia científica. Esta formulación se ha basado en la “evaluación formal” o “juicio razonado”, resumiendo previamente la evidencia para cada una de las preguntas clínicas. Se tuvo en cuenta también, la calidad, cantidad y consistencia de la evidencia científica, la generalidad de los resultados, su aplicabilidad y su impacto clínico. La graduación de las recomendaciones se ha realizado con el sistema de SIGN (ver anexo 1). Las recomendaciones se han dividido en cinco áreas principales: diagnóstico y evaluación, trombopprofilaxis primaria, tratamiento del síndrome antifosfolípido primario o trombopprofilaxis secundaria, tratamiento del síndrome antifosfolípido obstétrico y situaciones especiales.

6. *Revisión externa.* Finalizadas las fases anteriores se elaboró un borrador final del documento, enviado a profesionales seleccionados por su conocimiento sobre el SAF, para llevar a cabo una fase de revisión externa independiente. El objetivo final fue aumentar la validez externa del documento y asegurar la exactitud de las recomendaciones.

7. *Exposición pública.* El borrador de este documento de Recomendaciones SER fue sometido a un proceso de Exposición Pública por parte de socios miembros de la SER y de distintos grupos de interés (industria farmacéutica, otras sociedades científicas y asociaciones de pacientes), con objeto de recoger la valoración y su argumentación científica de la metodología o las recomendaciones. La información completa de este proceso se encuentra en un anexo en la página web de la SER: www.ser.es, en el apartado de Investigación y Recomendaciones SER.

Estructura

El documento recoge todas las recomendaciones formuladas subdivididas en las diferentes áreas ya referidas. A partir de las recomendaciones se han elaborado algoritmos de manejo que presentan de forma resumida la aproximación al tratamiento del SAF.

Tabla 3. Recomendaciones SER sobre síndrome Antifosfolípido primario

Recomendaciones	G R
Diagnóstico y evaluación	
Recomendación: En los pacientes con SAF, se recomienda la detección simultánea de los tres anticuerpos antifosfolípidos incluidos en los criterios de clasificación (AL, aCL y aβ2GPI) para establecer el riesgo de trombosis o de complicaciones obstétricas.	C
Recomendación: El riesgo de presentar manifestaciones clínicas del SAF es mayor cuando se detecta anticoagulante lúpico (AL) o más de un anticuerpo antifosfolípido (AAF) diferente (doble y, en particular, triple positividad) en el mismo paciente.	B
Recomendación: En la práctica clínica habitual, en la población general con sospecha de SAF o en pacientes ya diagnosticados de la enfermedad, no se recomienda realizar la detección de los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) no incluidos en los criterios de clasificación.	D
Recomendación: No se recomienda realizar la detección de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) si el paciente está anticoagulado y diagnosticado.	✓
Recomendación: En pacientes con trombosis provocada, perfil de bajo riesgo trombótico y sin factores de riesgo cardiovascular convencionales se puede considerar la repetición de los anticuerpos para valorar la necesidad de anticoagulación indefinida.	✓
Recomendación: Se recomienda repetir la determinación de los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) incluidos en los criterios de clasificación (excepto el anticoagulante lúpico, AL), al menos a las 12 semanas.	✓

<p>Recomendación: Si el anticoagulante lúpico (AL) hubiera sido positivo en el diagnóstico inicial y se desea confirmar, individualizando cada paciente según el riesgo de trombosis, es recomendable suspender la anticoagulación oral al menos 1 o 2 semanas antes de la determinación, utilizando heparina a dosis terapéuticas (asociada a ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis antiagregantes en caso de trombosis arterial previa) y suspendiéndola la noche anterior para evitar interferencias en los resultados de laboratorio.</p>	<p>✓</p>
<p>Tromboprofilaxis primaria</p>	
<p>Recomendación: En pacientes portadores de anticuerpos antifosfolípidos (AAF), sin clínica asociada a SAF, se recomienda el tratamiento profiláctico puntual con heparina de bajo peso molecular (HBPM) en situaciones de alto riesgo trombótico (inmovilización prolongada, cirugía reciente, puerperio, estimulación ovárica, etc.).</p>	<p>C</p>
<p>Recomendación: En pacientes con perfil de riesgo bajo solo se recomienda el tratamiento profiláctico cuando hay factores de riesgo cardiovascular asociados. Debe hacerse con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) y con la corrección o tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular.</p>	<p>C</p>
<p>Recomendación: En pacientes portadores de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) y trombopenia asociada se recomienda el tratamiento profiláctico con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS).</p>	<p>C</p>
<p>Recomendación: En pacientes con perfil de riesgo medio/alto se recomienda el tratamiento profiláctico con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) de forma indefinida.</p>	<p>C</p>
<p>Recomendación: En pacientes portadores de anticuerpos antifosfolípidos (AAF), sin clínica asociada a SAF, con deseo concepcional se recomienda valorar el tratamiento profiláctico con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) de acuerdo al perfil de riesgo.</p>	<p>C</p>

Tratamiento del síndrome Antifosfolípido primario. Tromboprolifaxis secundaria	
Recomendación: Los pacientes con anticuerpos antifosfolípidos y un primer episodio de trombosis venosa deben ser tratados con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular (HBPM) y posteriormente antagonistas de la vitamina K (AVK).	D
Recomendación: En la prevención secundaria de la trombosis venosa, se recomienda la anticoagulación a rango terapéutico para un INR 2-3.	D
Recomendación: En la prevención secundaria de la trombosis venosa, se recomienda que la anticoagulación se mantenga indefinidamente.	D
Recomendación: Los pacientes con SAF primario y eventos tromboticos arteriales previos, deben ser tratados con anticoagulación estándar (INR 2-3) para prevenir recurrencias de trombosis arteriales.	B
Recomendación: En el SAF trombotico refractario al tratamiento convencional se recomienda asociar a la terapia convencional dosis antiagregantes de ácido acetilsalicílico (AAS), hidroxycloquina o estatinas.	D
Recomendación: Cuando hay una contraindicación formal a anticoagulantes orales se recomienda como terapia alternativa el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM).	D
Recomendación: En el caso de presentar recurrencias tromboticas arteriales recibiendo anticoagulación estándar, el tratamiento se puede optimizar asociando antiagregación o aumentando la dosis de anticoagulación (INR 3-4).	D

<p>Recomendación: En el SAF trombótico refractario al tratamiento convencional se recomienda el control estricto de los factores de riesgo cardiovascular y el evitar las situaciones predisponentes a nuevos eventos trombóticos.</p>	D
<p>Recomendación: Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) podrían ser una buena alternativa en pacientes con trombosis venosa que presentan alergia a dicumarínicos y/o dificultad para mantener el INR en rango terapéutico con los antagonistas de la vitamina K (AVK).</p>	V
Tratamiento del SAF obstétrico	
<p>Recomendación: Se sugiere el uso preconcepcional de ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis de 100 mg/día en todas las pacientes con SAF obstétrico que quieran quedarse embarazadas y su mantenimiento durante todo el embarazo.</p>	C
<p>Recomendación: En las pacientes con SAF obstétrico se recomienda como tratamiento profiláctico secundario añadir al AAS la heparina de bajo (HBPM peso molecular en el momento que se confirme el embarazo y mantenerlo durante toda la gestación. Se debe individualizar la dosis de heparina según el riesgo de cada paciente.</p>	C
<p>Recomendación: En el SAF obstétrico refractario al tratamiento convencional se recomienda iniciar hidroxicloroquina previa al embarazo, y mantenerla durante toda la gestación, sola o asociada a prednisona o equivalente desde el inicio del embarazo (≤ 10 mg/día durante el primer trimestre).</p>	D
<p>Recomendación: En pacientes que desarrollan complicaciones relacionadas con insuficiencia placentaria (preeclampsia y/o retraso crecimiento intrauterino) a pesar del tratamiento convencional se recomienda asociar pravastatina (20 mg/día) desde el inicio de la complicación.</p>	C

<p>Recomendación: No se recomienda el uso inicial de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y plasmaféresis, si bien podría considerarse en ausencia de respuesta a otros tratamientos.</p>	<p>✓</p>
<p>Recomendación: En pacientes con SAF trombótico previamente anticoaguladas se debe reintroducir los antagonistas de la vitamina K (AVK) en el posparto inmediato.</p>	<p>✓</p>
<p>Recomendación: En mujeres con SAF obstétrico se recomienda después del parto realizar tromboprolifaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis profilácticas al menos durante 6 semanas.</p>	<p>✓</p>
<p>Recomendación: En pacientes con SAF trombótico, que por algún motivo no están no anticoaguladas a largo plazo, se recomienda tromboprolifaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM), a dosis intermedias e individualizando por riesgo durante al menos 6 a 12 semanas después del parto.</p>	<p>D</p>
<p>Recomendación: En las pacientes con SAF que van a realizar técnicas de reproducción asistida, se recomienda individualizar el riesgo para asociar, como anticoagulante de elección, heparina de bajo peso molecular (HBPM), en dosis profilácticas o terapéuticas.</p>	<p>D</p>
<p>Recomendación: Las pacientes con SAF y anticoagulación oral cambiarán a heparina de bajo peso molecular (HBPM), a dosis terapéuticas, antes de la estimulación ovárica y lo continuarán durante todo el embarazo.</p>	<p>D</p>
<p>Recomendación: Para las pacientes con SAF sin anticoagulación crónica se aconseja que realicen tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis antiagregantes y heparina de bajo peso molecular (HBPM), a dosis individualizadas, desde el inicio de la estimulación ovárica y lo mantengan durante toda la gestación.</p>	<p>D</p>

<p>Recomendación: En mujeres con anticuerpos antifosfolípidos (AAF) con triple positividad o altos niveles de AAF, tanto por riesgo de trombosis como por aparición de complicaciones obstétricas, se recomienda utilizar heparina de bajo peso molecular (HBPM) más ácido acetilsalicílico (AAS).</p>	<p><i>D</i></p>
<p>Recomendación: Se recomienda evitar el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), que es un factor de riesgo de trombosis secundario a las técnicas de reproducción asistida (TRA), mediante el uso de protocolos hormonales de bajo riesgo de esta complicación.</p>	<p><i>D</i></p>
<p>Recomendación: En las pacientes con SAF obstétrico aislado se recomienda realizar seguimiento después del embarazo y puerperio debido a que tienen un riesgo trombótico más elevado que la población general.</p>	<p><i>C</i></p>
<p>Recomendación: En dicho seguimiento se recomienda individualizar el riesgo cardiovascular (identificar la presencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus, sedentarismo, obesidad, hábito tabáquico, dislipemias, etc.) e informar, eliminar o controlar los factores de riesgo cardiovascular existentes.</p>	<p><i>B</i></p>
<p>Recomendación: Durante el seguimiento conviene individualizar el consejo sobre el uso de ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis bajas como profilaxis antitrombótica primaria. No hay pruebas concluyentes sobre si debe administrarse solo a las pacientes de mayor riesgo trombótico (aquellas con positividad del anticoagulante lúpico o pacientes con triple positividad de anticuerpos).</p>	<p><i>B</i></p>
<p>Recomendación: Se recomienda el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) subcutánea en situaciones de alto riesgo de trombosis venosa.</p>	<p><i>V</i></p>

Situaciones especiales	
Recomendación: <i>Se recomienda un control riguroso de la anticoagulación antes y después de un trasplante de órgano sólido, especialmente en caso de trasplante renal.</i>	✓
Recomendación: <i>Se recomienda el despistaje rutinario de anticuerpos antifosfolípidos antes del trasplante de órgano sólido en todos los pacientes con antecedentes de eventos tromboembólicos.</i>	✓
Recomendación: <i>Se recomienda realizar trombopprofilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) en pacientes con perfil serológico de alto riesgo y neoplasias, especialmente en aquellas situaciones de aumento de riesgo tromboembólico (cirugía, implantación de catéter, inicio de quimioterapia).</i>	✓
Recomendación: <i>Se recomienda suspender la anticoagulación en caso de procedimientos invasivos con moderado o alto riesgo hemorrágico y realizar terapia puente.</i>	D
Recomendación: <i>Como terapia puente se recomienda utilizar heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis individualizadas ajustadas por peso y función renal y suspenderla al menos 24 horas antes del procedimiento invasivo.</i>	D
Recomendación: <i>En pacientes embarazadas con SAF que utilizan heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis terapéuticas o intermedias, se recomienda suspenderla al menos 24 horas antes del parto u otros procedimientos. Durante el parto, no es necesario suspender el tratamiento en las pacientes que están utilizando ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis de 100 mg.</i>	D

<p>Recomendación: En un paciente con SAF catastrófico el tratamiento inicial debe incluir la denominada triple terapia, que comprende: anticoagulación, preferentemente con heparina no fraccionada i.v., asociada a glucocorticoides a dosis altas, plasmaféresis y/o gammaglobulinas intravenosas.</p>	<p>D</p>
<p>Recomendación: En los casos refractarios a la triple terapia se puede considerar asociar rituximab o eculizumab.</p>	<p>D</p>

Abreviaturas. SAF: síndrome antifosfolípido; AL: anticoagulante lúpico; aCL: anticuerpos anticardiolipina; aβ2GPI: anti-b2-glicoproteína I; AAF: anticuerpos antifosfolípido, AAS: ácido acetilsalicílico; HBPM: heparina de bajo peso molecular; ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; TRA: técnicas de reproducción asistida; IGIV: inmunoglobulina intravenosa; GR: grado de recomendación (ver anexo 1).

Resultados

El total de recomendaciones formuladas sobre síndrome antifosfolípido primario es de 46 (Tabla 3).

3. Diagnóstico y Evaluación

3.1 Detección de anticuerpos antifosfolípidos

De los anticuerpos antifosfolípidos, incluidos en los criterios de clasificación (AL, aCL y aβ2GPI), ¿cuáles son los que tienen mayor riesgo de desarrollar trombosis venosas y/o arteriales y complicaciones obstétricas?

Recomendación: *En los pacientes con SAF, se recomienda la detección simultánea de los tres anticuerpos antifosfolípidos incluidos en los criterios de clasificación (AL, aCL y aβ2GPI) para establecer el riesgo de trombosis o de complicaciones obstétricas (Recomendación de grado C).*

Recomendación: *El riesgo de presentar manifestaciones clínicas del SAF es mayor cuando se detecta anticoagulante lúpico (AL) o más de un anticuerpo antifosfolípido (AAF) diferente (doble y, en particular, triple positividad) en el mismo paciente (Recomendación de grado B).*

Las manifestaciones clínicas de SAF se asocian con la detección de AAF. Los AAF pueden ser detectados a través de la prolongación de pruebas de coagulación dependiente de fosfolípidos, lo que se denomina anticoagulante lúpico (AL) o mediante ensayos en fase sólida como los ELISA para los anticuerpos anticardiolipina (aCL) Ig G y/o Ig M o anti-β2 glicoproteína I (aβ2GPI), Ig y/o Ig M. Actualmente, los criterios de clasificación del SAF solo incluyen la detección de estos AAF. Un paciente cumple el criterio de laboratorio cuando se detecta al menos uno de estos AAF en suero o plasma, en dos o más ocasiones separadas al menos 12 semanas. No obstante, el riesgo de trombosis o de complicaciones obstétricas puede ser diferente según se detecte uno solo de estos anticuerpos o sus combinaciones.

Los abortos recurrentes son más frecuentes en los pacientes con anticuerpos anticardiolipina de clase IgG y/o IgM^{9, 10} (*NE 2++*) o AL^{11, 12} (*NE 2-*). Los anticuerpos aβ2GPI de clase IgG y/o IgM se asocian con una mayor tasa de pérdidas fetales^{10, 13, 14} en comparación con aCL y AL¹⁵, en especial

un mayor riesgo de pérdidas fetales tardías¹¹ (2-). La mayoría de los estudios encuentran que la detección de más de un AAF en la misma paciente, aumenta el riesgo de abortos recurrentes^{9, 12, 14-18} (NE 2++, 2+, 2-, 3).

Las trombosis venosas y/o arteriales recurrentes son más frecuentes en los pacientes con AL¹⁹⁻²⁷ (NE 2++, 2+, 2-), anticuerpos aCL^{15, 20, 21, 25, 28-34} (NE 2++, 2+, 2-, 3) o anticuerpos aβ2GPI^{20, 21, 23, 26, 27, 32, 35-38} (NE 2++, 2+, 2-). La detección de más de un AAF en el mismo paciente aumenta el riesgo de trombosis venosas y/o arteriales recurrentes^{23, 24, 36, 38} en particular la triple positividad AL, aCL y aβ2GPI^{15, 22, 23} (NE 2++, 2+).

A la vista de estos estudios, el grupo elaborador considera que en los pacientes con SAF, el riesgo de abortos y trombosis venosas y/o arteriales recurrentes es mayor cuando se detectan diferentes AAF en el mismo paciente. Los resultados de los diferentes estudios son consistentes y la mayoría sugieren la detección conjunta de los AAF incluidos en los criterios de clasificación (AL, aCL y aβ2GPI).

El grupo elaborador entiende también que los resultados de los estudios evaluados son de aplicación directa a nuestro sistema sanitario ya que la detección de los AAF incluidos en los criterios de clasificación (AL, aCL y aβ2GPI) está al alcance de todos los hospitales y centros de especialidades.

La detección de más de un AAF permite seleccionar al subgrupo de pacientes con SAF y mayor riesgo de abortos recurrentes y trombosis venosas y/o arteriales recurrentes, con las consiguientes implicaciones en el pronóstico y tratamiento de los pacientes.

3.2 Anticuerpos antifosfolípidos no incluidos en los criterios de clasificación

¿Cuándo es necesario realizar la detección de los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) no incluidos en los actuales criterios de clasificación del SAF?

Recomendación: *En la práctica clínica habitual, en la población general con sospecha de SAF o en pacientes ya diagnosticados de la enfermedad, no se recomienda realizar la detección de los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) no incluidos en los criterios de clasificación (Recomendación de grado D).*

Los criterios de clasificación de Sídney solo incluyen tres de los AAF conocidos: AL, los aCL (IgM e IgG) y los a β 2GPI (IgM e IgG). La detección del resto de los AAF aún no está indicada en la práctica asistencial. No hay suficiente información sobre cuál es su significado clínico, pero muchos de los nuevos AAF descritos son potencialmente importantes en la fisiopatología del SAF y en el momento actual no se sabe si deben incluirse en el algoritmo diagnóstico y estudio rutinario de los pacientes con SAF.

Entre los nuevos AAF se describen a continuación los más relevantes en cuanto a su implicación en trombosis o problemas obstétricos.

Dominio 1 de los anticuerpos a β 2GPI

Estudios recientes han descrito una mayor prevalencia y mayores títulos del dominio 1 de los anticuerpos a β 2GPI en pacientes con múltiples AAF y varios estudios multicéntricos los asocian a trombosis, sobre todo venosa. Se ha postulado su detección para evaluar el riesgo trombótico de los pacientes con AAF, pero se necesitan estudios para validarlo³⁹⁻⁴¹ (NE 3, 4).

Isotipo IgA aCL y a β 2GPI

Los isotipos Ig A de los aCL y a β 2GPI podrían ser útiles en el diagnóstico de SAF seronegativo, definido como manifestaciones clínicas de SAF en ausencia repetida de AAF detectados con las técnicas rutinarias. Por ello, aunque hay controversia, algunos expertos internacionales aconsejan solicitarlos en su estudio en pacientes con sospecha de SAF seronegativo⁴² (NE 4).

Anticuerpos anti-protrombina y anti-complejo fosfatidilserina/protrombina

La detección de los anticuerpos anti-protrombina se realiza directamente en placa, bien contra la protrombina, bien contra el complejo fosfatidilserina-protrombina (aPS-PT). Aunque pueden coexistir en el mismo paciente son anticuerpos diferentes. La detección de anticuerpos aPS-PT se asocia con más riesgo de trombosis y, en especial, con un mayor riesgo de complicaciones obstétricas, pero no se ha definido aún su papel en el diagnóstico del SAF^{43, 44}. Datos recientes de un estudio multicéntrico han demostrado que los anticuerpos frente al complejo fosfatidilserina-protrombina IgG son uno de los candidatos para en un futuro ser incluido en los criterios de clasificación del SAF⁴⁵.

Anticuerpos anti-fosfatidiletanolamida (aPE)

La presencia de aPE se ha encontrado asociada tanto a manifestaciones trombóticas como con morbilidad obstétrica. En un estudio multicéntrico donde se evaluó tanto la prevalencia como el significado clínico y biológico de los aPE en 270 pacientes con eventos tromboembólicos. Se analizó su asociación con aquellos pacientes que presentaban los AAF incluidos en los criterios y cumplían los criterios de clasificación de SAF. El 15 % de los pacientes con trombosis

presentaban aPE en comparación con 3% de los controles ($p < 0.01$). En el 63 % de los pacientes con aPE y trombosis, los test para determinación de AAF fueron negativos. Los autores de este trabajo concluyeron la fuerte asociación de aPE con riesgo de trombosis, sugiriendo la posible utilidad de la determinación de este anticuerpo en pacientes con trombosis en los que los AAF son negativos⁴⁶⁻⁴⁹. Sin embargo, y como ocurre con los demás anticuerpos no incluidos en los criterios de clasificación, aún no se ha definido claramente su papel en el diagnóstico del SAF⁴⁶⁻⁴⁹.

Anticuerpos anti-vimentina

Estos anticuerpos activan las plaquetas y leucocitos, aumentan la P-selectina y son capaces de unirse a la cardiolipina^{50, 51}. Los pacientes con anticuerpos contra el complejo cardiolipina/anti-vimentina pueden presentar manifestaciones clínicas de SAF, pero también se detectan en pacientes con otras enfermedades autoinmunes.

Anticuerpos anti-anexina A5 y anti-anexina 2.

Los anticuerpos anti-anexina A5 se han relacionado con complicaciones obstétricas⁵²⁻⁵⁴ y, en algunos estudios, con trombosis, pero no se ha establecido su papel en el SAF⁵³.

La anexina 2 es un cofactor de la generación de plasmina y tiene actividad fibrinolítica⁵⁵⁻⁵⁷. Se han detectado anticuerpos anti-anexina 2 en pacientes con SAF y pueden tener un papel patogénico⁵⁵⁻⁵⁷.

Anticuerpos anti-proteína S.

Alteran la función de la proteína S, y hay estudios que los relacionan con un mayor riesgo de trombosis venosa, pero no se han realizado estudios de calidad en pacientes con SAF⁵⁸.

La evidencia actual existente con respecto a los AAF no incluidos en los criterios de clasificación está basada en estudios observacionales o de cohortes con pocos pacientes y por ello es difícil establecer recomendaciones sobre su detección para incluirlos de forma definitiva en el panel de los AAF. Para conocer su aplicabilidad clínica se deberá estandarizar su determinación a nivel de laboratorio. A nivel clínico, se necesitan estudios con mayor evidencia clínica para establecer si deben ser incluidos en los criterios diagnósticos de SAF^{58, 59}.

3.3 Paciente con síndrome antifosfolípido primario anticoagulado

¿Cuáles son los anticuerpos antifosfolípidos que se pueden realizar y cuándo para el diagnóstico y el seguimiento de un paciente con SAF anticoagulado?

Recomendación: No se recomienda realizar la detección de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) si el paciente está anticoagulado y diagnosticado (*Recomendación de grado v*).

Recomendación: En pacientes con trombosis provocada, perfil de bajo riesgo trombotico y sin factores de riesgo cardiovascular convencionales se puede considerar la repetición de los anticuerpos para valorar la necesidad de anticoagulación indefinida (*Recomendación de grado v*).

Recomendación: Se recomienda repetir la determinación de los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) incluidos en los criterios de clasificación (excepto el anticoagulante lúpico, AL), al menos a las 12 semanas (*Recomendación de grado v*).

Recomendación 4: Si el anticoagulante lúpico (AL) hubiera sido positivo en el diagnóstico inicial y se desea confirmar, individualizando cada paciente según el riesgo de trombosis, es recomendable suspender la anticoagulación oral al menos 1 o 2 semanas antes de la determinación, utilizando heparina a dosis terapéuticas (asociada a ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis antiagregantes en caso de trombosis arterial previa) y suspendiéndola la noche anterior para evitar interferencias en los resultados de laboratorio (*Recomendación de grado v*).

En la mayoría de los pacientes que hacen trombosis se realiza, al menos, una determinación de los AAF, pero una vez anticoagulados los expertos coinciden en la necesidad de realizar una nueva determinación a las 12 semanas, para cumplir los criterios Sídney y que el diagnóstico de SAF sea correcto. Para los anticuerpos aCL y a β 2GPI no existen interferencias con los anticoagulantes y es posible su repetición estando bajo anticoagulación. Pero en el caso de AL si hay interferencias a nivel de medición en el laboratorio, y por ello su interpretación puede ser errónea en presencia de anticoagulantes. De ahí que los consensos internacionales recomienden realizar la determinación de AL sin la presencia de anticoagulantes por lo que en pacientes con AVK se debería suspender la anticoagulación entre 1 y 2 semanas, pasándose durante este periodo a HBPM a dosis terapéutica y suspendiéndola 12 horas antes de realizar la prueba^{60, 61}.

Hay también dos estudios, realizados para validar pruebas de detección del AL en pacientes anticoagulados, que concluyen que en la situación clínica en la que el paciente anticoagulado con riesgo elevado de trombosis precise de la confirmación de la positividad del AL, se podría considerar realizar el tiempo de veneno de víbora de Taipan con tiempo de Ecarina para confirmar su positividad y así poder evitar la suspensión de la coagulación. Sin embargo, a pesar de su alta especificidad, su sensibilidad es baja, y no está disponible en todos los laboratorios de coagulación para su determinación rutinaria. En cualquier caso, el criterio clínico debe prevalecer, y ante un paciente con elevado riesgo de trombosis, el panel considera que no es imprescindible la confirmación del AL para el diagnóstico de la enfermedad^{62, 63}.

La monitorización de los antagonistas de la vitamina K (AVK) en pacientes con SAF también es un punto importante, ya que diferentes estudios muestran que en los pacientes con SAF existe un fenómeno de resistencia a la warfarina y que dadas las interferencias a nivel de detección del INR, se considera importante en el manejo del paciente que ya recibe anticoagulación mantener un INR ≥ 3 . La determinación de este parámetro debe realizarse utilizando un tubo citratado en el laboratorio. En caso de recurrencias de eventos trombóticos, los estudios concluyen que se debe realizar la determinación de un anti-Xa para valorar los niveles reales de anticoagulación. Además, los controles por punción digital, a día de hoy, no son tan fiables como la punción venosa^{60, 64-68}.

En cuanto al significado clínico de la determinación de los AAF, en seguimiento del SAF en pacientes anticoagulados, la evidencia es escasa⁶⁴⁻⁶⁸. En un estudio prospectivo de pacientes anticoagulados por enfermedad arterial se comparan warfarina y aspirina en la prevención de recidiva de ictus, con seguimiento de dos años⁶⁸. No hay diferencias significativas entre los pacientes con AAF positivo o no, pero los pacientes con AAF tienen una mayor tasa de eventos (31,7%) frente a los que no los tienen (24%). Los autores concluyen que una detección de AAF sin una confirmación posterior no identifica pacientes de alto riesgo, pero la doble positividad identifica a estos pacientes de alto riesgo. Concluyen también que en jóvenes con ictus deben estudiarse los AAF⁶⁸.

La relevancia de estos estudios se basa en mejorar el conocimiento de la complejidad de la monitorización de la anticoagulación en pacientes con SAF. No está indicado realizar las pruebas de AAF en pacientes anticoagulados de manera indefinida para el seguimiento, ni durante tratamiento anticoagulante. No existen datos de que ello suponga un cambio en la actitud terapéutica; tan sólo identifica los pacientes de alto riesgo de recidiva⁶⁹.

Tampoco existen datos en cuanto a su utilidad en determinar los AAF en pacientes con trombosis provocada, pero dado el riesgo hemorrágico asociado a los AVK, en algunos casos se puede individualizar el seguimiento para determinar si precisan tratamiento anticoagulante indefinido o no^{70, 71}.

En resumen, hay estudios que muestran la dificultad de medir el AL en presencia de anticoagulantes, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento. Se pueden medir los otros AAF (IgM e IgG y IgM e IgG), pero no existe evidencia consistente en cuanto a su utilidad en el seguimiento a largo plazo, ni que ello suponga un mayor riesgo ni un cambio de actitud terapéutica.

4. Tromboprolifaxis primaria

En pacientes con AAF que no cumplen los criterios SAF, ¿cuál es la profilaxis más eficaz?

Recomendación: *En pacientes portadores de anticuerpos antifosfolípidos (AAF), sin clínica asociada a SAF, se recomienda el tratamiento profiláctico puntual con heparina de bajo peso molecular (HBPM) en situaciones de alto riesgo trombótico (inmovilización prolongada, cirugía reciente, puerperio, estimulación ovárica, etc.) (Recomendación de grado C).*

Recomendación: *En pacientes con perfil de riesgo bajo solo se recomienda el tratamiento profiláctico cuando hay factores de riesgo cardiovascular asociados. Debe hacerse con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) y con la corrección o tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular (Recomendación de grado C).*

Recomendación: *En pacientes portadores de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) y trombopenia asociada se recomienda el tratamiento profiláctico con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) (Recomendación de grado C).*

Recomendación: *En pacientes con perfil de riesgo medio/alto se recomienda el tratamiento profiláctico con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) de forma indefinida (Recomendación de grado C).*

Recomendación: *En pacientes portadores de anticuerpos antifosfolípidos (AAF), sin clínica asociada a SAF, con deseo concepcional se recomienda valorar el tratamiento profiláctico con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) de acuerdo al perfil de riesgo (Recomendación de grado C).*

En el momento actual, el riesgo trombótico en individuos portadores de AAF (cumpliendo los criterios serológicos), sin clínica asociada, no está bien establecido. Los datos obtenidos de series de pacientes con características muy heterogéneas oscilan en incidencias anuales que van desde un 0% hasta un 7,4%^{6, 72}. Los AAF son frecuentes en la población general, y no todos los portadores presentan el mismo riesgo de desarrollar manifestaciones de la enfermedad en el futuro⁷³. De entre todos los factores de riesgo para desarrollar clínica de SAF los expertos coinciden en que 4 de ellos son fundamentales, y son los que deben guiar la estratificación de los individuos portadores de AAF a la hora de decidir la necesidad o no de profilaxis primaria^{33, 73-76}. Estos cuatro factores son el perfil de AAF, la presencia de factores de riesgo cardiovascular, la presencia de otras manifestaciones asociadas al SAF (no incluidas en los criterios), y el padecer otra enfermedad autoinmune asociada, especialmente LES. (Ver tabla 4). Mientras que estos factores de riesgo han mostrado su posible utilidad a la hora de estratificar el riesgo de trombosis en este grupo de individuos portadores de AAF, su papel en el riesgo de desarrollar manifestaciones obstétricas no está tan claro⁶.

Tabla 4. Factores de riesgo clínicos y serológicos para desarrollar manifestaciones clínicas en pacientes portadores de anticuerpos antifosfolípidos*.

Factores de riesgo	
Clínicos	<p>Factores de riesgo cardiovascular clásicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tabaquismo - HTA - Dislipemia <p>Enfermedad autoinmune asociada:</p> <ul style="list-style-type: none"> - LES <p>Manifestaciones asociadas al SAF:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trombopenia
Serológicos	<p>Perfil de alto riesgo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - AL positivo - Triple positividad (AL + aCL + aβ2GPI) - aCL positivo de forma persistente a título medio-alto <p>Perfil de bajo riesgo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - aCL o aβ2GPI positivo de forma intermitente a títulos medio-bajo

*Elaboración propia. Factores serológicos modificado de Ruiz-Irastorza G⁷³

HTA: hipertensión arterial, LES: lupus eritomatoso sistémico; AL: anticoagulante lúpico; aCL: anticuerpos anticardiolipina; aβ2GPI: anti-β2 glicoproteína I.

Aunque existe una clara controversia sobre qué pacientes con AAF positivos deben recibir profilaxis primaria, la mayoría de los expertos coinciden en que se debe administrar profilaxis a todos estos pacientes durante situaciones de alto riesgo protrombótico (inmovilización prolongada, cirugía reciente, embarazo y puerperio, estimulación ovárica, síndrome nefrótico, etc.)^{6, 73}. Esta recomendación, está basada en los datos de dos estudios observacionales en los que los pacientes con AAF positivos sin clínica asociada, presentaron una reducción significativa de los eventos trombóticos durante el seguimiento, cuando se les administró profilaxis únicamente durante las situaciones de riesgo (cirugía o inmovilización)^{24, 77} (*NE 2+*).

En el momento actual, sólo existe un ensayo clínico que aborda la profilaxis primaria en pacientes portadores de AAF. El ensayo clínico de Erkan et al.⁷⁸, incluyó 98 pacientes con AAF positivos, con o sin enfermedad sistémica autoinmune, que fueron aleatorizados a recibir AAS (81 mg/día) o placebo y fueron seguidos durante 3 años. Este ensayo no encontró un resultado favorable para la profilaxis primaria con AAS. Tres de los 48 pacientes con AAS presentaron trombosis (2,75 casos por 100 pacientes años) frente a ninguno de los 50 controles, lo que se traduce en un HR de 1,04 (IC95% 0,69 a 1,56; p=0,830) (*NE 1+*). Sin embargo, este estudio ha sido ampliamente criticado por los expertos, y presenta numerosas limitaciones. El número reducido de pacientes incluidos, el seguimiento escaso de los mismos, el perfil de AAF de los pacientes, y la elevada proporción de pacientes con LES, hacen que los resultados de este trabajo se deban interpretar con suma cautela⁶. A pesar de sus limitaciones, la mayoría de los expertos consideran que en individuos portadores de AAF y con un perfil de bajo riesgo el tratamiento con dosis profilácticas de AAS de forma crónica no está justificado^{6, 73}.

Arnaud et al.⁷⁹ llevaron a cabo un metaanálisis de estudios observacionales, solicitando a los autores de los estudios datos de pacientes individuales, para determinar si la AAS tiene un efecto protector sobre el riesgo de primera trombosis en pacientes con AAF positivos sin criterios clínicos de SAF. Se incluyeron 5 estudios de cohortes internacionales que sumaban 497 sujetos y 79 primeras trombosis (3.469 pacientes-años de seguimiento). Tras ajustar por factores de riesgo cardiovascular, perfiles de AAF y por el tratamiento con HCQ, el HR para una primera trombosis de cualquier tipo en personas tratadas con AAS a dosis bajas frente a las no tratadas fue de 0,43 (IC95% 0,25 a 0,75). El análisis por subgrupos según el tipo de trombosis, mostró un efecto protector de la AAS frente a trombosis arterial (HR: 0,43; IC95%: 0,20 a 0,93) pero no venosa (HR: 0,49; IC95%: 0,22 a 1,11). El análisis por subgrupos según la enfermedad subyacente reveló un efecto protector de la AAS frente a la trombosis arterial en pacientes con LES (HR: 0,43; IC95%: 0,20 a 0,94) y en portadores asintomáticos (HR: 0,43; IC95% 0,20 a 0,93) (*NE 2++*). En un estudio observacional prospectivo⁸⁰ que incluía individuos portadores asintomáticos de

AAF, y tras un seguimiento de 9 años, se identificaron como principales factores asociados al desarrollo de trombosis la doble/triple positividad de los AAF, la presencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos (tabaquismo), y la presencia concomitante de otras enfermedades autoinmunes. En este estudio, también la profilaxis durante las situaciones de riesgo se asoció con un menor desarrollo de trombosis⁸⁰ (NE 3).

Así pues, y aunque no se puede recomendar profilaxis primaria en todos los individuos portadores de AAF, de acuerdo a la escasa evidencia disponible, todos los expertos coinciden en la necesidad de estratificar el riesgo trombótico de acuerdo a los parámetros antes definidos, en la corrección y tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular clásicos, y en la necesidad de profilaxis primaria indefinida con dosis antiagregantes de AAS en aquellos individuos considerados de riesgo^{6,73}. En este grupo de riesgo deben incluirse los pacientes que presenten una enfermedad autoinmune asociada, especialmente el LES⁷³.

De las diversas manifestaciones clínicas asociadas al SAF pero que no están incluidas en los criterios de clasificación de la enfermedad, la trombopenia es la única que ha demostrado de manera más concluyente su asociación con un mayor riesgo trombótico^{74, 81-83}. En otras manifestaciones como la afectación cardíaca o cutánea, no se ha podido comprobar de forma concluyente una asociación tan clara con el desarrollo de trombosis o clínica obstétrica.

En el momento actual, no existe ningún estudio bien diseñado que evalúe la eficacia de la anticoagulación en pacientes con AAF sin clínica asociada. Únicamente, un estudio realizado en una población diferente (SAF obstétrico puro y pacientes con LES) ha comparado el tratamiento con AAS asociado a anticoagulación de baja intensidad (INR de 1,5) frente a dosis antiagregantes de AAS para la profilaxis primaria de fenómenos trombóticos⁷². A pesar de las limitaciones del estudio, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la prevención de eventos trombóticos entre ambos grupos de tratamiento, pero sí que el grupo que incluía la anticoagulación de baja intensidad presentó un mayor número de episodios de sangrado.

Mientras que la información sobre tromboprofilaxis primaria en individuos portadores de AAF es reducida, los estudios publicados hasta la fecha respecto a la profilaxis de complicaciones obstétricas en esta población son todavía, si cabe, más escasos. En el momento actual, se considera que las mujeres con SAF obstétrico presentan un mayor riesgo de desarrollar trombosis en el futuro⁸⁴. Mientras que el tratamiento con heparina asociado a AAS parece eficaz en la prevención de pérdidas fetales tempranas^{85, 86}, dicha combinación no ha demostrado su eficacia en la prevención de complicaciones tardías de la enfermedad⁸⁵⁻⁸⁷. La situación clínica que nos ocupa, profilaxis primaria en mujeres portadoras de AAF, es difícil de contestar en el momento actual debido a la falta de estudios en esta población. Por un lado, la solicitud de AAF

no suele realizarse en mujeres que no hayan presentado previamente clínica obstétrica, y por otro, en los escasos estudios disponibles, se incluye una población de estudio sumamente heterogénea, y en varios de ellos se incluyen pacientes con LES u otras enfermedades autoinmunes⁸⁸ (NE 1+).

El estudio de Amengual et al.⁸⁸, una revisión sistemática reciente, donde se analizan 154 embarazos (92 con tratamiento profiláctico y 62 sin tratamiento) concluyó que no hay evidencia actualmente que demuestre que el uso de AAS a dosis profilácticas sea superior a placebo o a la atención habitual para prevenir resultados obstétricos desfavorables durante el primer embarazo en mujeres sanas portadoras de AAF⁸⁹⁻⁹¹. En un estudio reciente publicado únicamente en forma de abstract⁹², se realizó una revisión de 70 embarazos en 62 mujeres portadoras de AAF. Los factores asociados con un peor pronóstico obstétrico fueron la triple positividad para AAF, la presencia de factores de riesgo adquiridos (fundamentalmente factores de riesgo cardiovascular), la presencia de manifestaciones asociadas al SAF, y de manifestaciones “lupuslike”. Curiosamente, las pacientes con peor pronóstico obstétrico, también recibieron con mayor frecuencia terapia combinada con dosis bajas de AAS y heparina.

5. Tratamiento del síndrome antifosfolípido primario. Trombofilaxis secundaria.

5.1 SAF primario y trombosis venosa

¿Cuál es el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa?

Recomendación: *Los pacientes con anticuerpos antifosfolípidos y un primer episodio de trombosis venosa deben ser tratados con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular (HBPM) y posteriormente antagonistas de la vitamina K (AVK) (Recomendación de grado D).*

Recomendación: *En la prevención secundaria de la trombosis venosa, se recomienda la anticoagulación a rango terapéutico para un INR 2-3 (Recomendación de grado D).*

Recomendación: *En la prevención secundaria de la trombosis venosa, se recomienda que la anticoagulación se mantenga indefinidamente (Recomendación de grado D).*

La forma más frecuente de trombosis venosa en el SAF es la trombosis venosa profunda (TVP) con o sin embolia de pulmón asociada (TEP). Las recomendaciones de los grupos de expertos concluyen que el tratamiento de la trombosis venosa (TV) aguda en el SAF es el mismo que en otros pacientes con TV, y consiste en anticoagulación con heparina no fraccionada o HBPM durante al menos 5 días, seguido de antagonistas de la vitamina K⁹³ (NE 4).

El tratamiento a largo plazo, duración e intensidad de la anticoagulación son aspectos esenciales que han sido revisados en la literatura, aunque la evidencia científica publicada es escasa⁹⁴⁻¹⁰⁰.

En un primer momento, estudios retrospectivos realizados en pacientes con SAF sugirieron que la anticoagulación intensa (INR ≥ 3) es más efectiva que las pautas con rangos inferiores estándar¹⁰¹. Dos ECA posteriores no confirmaron que este rango de anticoagulación sea mejor que el estándar para obtener un INR 2-3^{102, 103}. Ambos estudios fueron diseñados para intentar demostrar que la anticoagulación con warfarina para obtener rangos elevados era mejor que a con rango más moderado en la prevención de trombosis recurrentes. En el primer ensayo, 114 pacientes con SAF (74% con TV previa) fueron aleatorizados y seguidos durante una media de 2,7 años. La incidencia de trombosis recurrente fue 10,7% en los pacientes tratados con rango alto de anticoagulación frente a 3,4% en el grupo tratado con rango moderado (HR 3,1, 95% CI 0,6-15). El riesgo de sangrado fue comparable entre ambos grupos (5,4% en el grupo tratado con rango elevado y 6,9% en el tratado con rango moderado de anticoagulación, HR 1, 95%CI 0,2-4,8). Globalmente, la proporción de complicaciones hemorrágicas fue también similar, 25% y 19% de los pacientes, respectivamente (HR 1,9; 95%CI 0,8-4,2). Sin embargo, el estudio incluyó un grupo de pacientes muy heterogéneo, la mayoría de ellos solo tenían aCL IgG o AL positivo aislados, y con un amplio rango de edad. Por tanto, pocos pacientes con elevado riesgo por presentar más de un subtipo de AAF fueron incluidos. En el segundo ensayo, 109 pacientes con SAF (89% con TV previa) fueron aleatorizados y seguidos durante una media de 3,6 años. La incidencia de trombosis recurrente fue 11,1% en los pacientes tratados con rango alto de anticoagulación frente al 5,5 % en el grupo tratado con rango moderado (HR 1,97; IC95% 0,49-7,89). Tampoco el riesgo de sangrado fue diferente en los dos grupos (27,8% vs 14,6%; HR 2,18; IC95% 0,92-5,15). Cuando los resultados de ambos ensayos se combinaron en un metaanálisis utilizando el método Peto¹⁰⁴, se observó un aumento significativo del riesgo de sangrado leve en los pacientes tratados con altas dosis de anticoagulación (OR 2,3; IC95% 1,16-4,58, $p=0,02$). Los datos acumulados no demostraron diferencias en el riesgo de recurrencia de trombosis (rango alto vs moderado, OR 2,49; IC95% 0,93-6,67), sangrado global (OR 1,73; IC95% 0,93-3,31), o sangrado importante (OR 0,73; IC95% 0,23-2,31). Estos resultados fueron refrendados

posteriormente con las recomendaciones de expertos tras celebrarse el 13º Congreso Internacional de AAF⁷³.

La revisión sistemática realizada por Ruiz-Irastorza y col.¹⁰⁵ incluye 16 artículos, 9 retrospectivos y cohortes prospectivas^{77, 101, 106-111}, cinco análisis de subgrupos^{69, 112-115} y dos ECA^{102, 103} (NE 1+, 2+). Aunque tiene las limitaciones propias de incluir estudios con diseños diferentes, al ser menos restrictiva en los criterios de inclusión establece unas conclusiones más generalizables. Las conclusiones principales de esta revisión son que, en el caso de TV, la profilaxis secundaria debe realizarse con anticoagulación en rango estándar para alcanzar un INR 2-3. Sólo en el caso de TV recurrentes, de acuerdo con los resultados de los estudios de cohortes, se recomienda anticoagular a dosis suficientes para mantener $\text{INR} \geq 3$. Por otra parte, un estudio demostró que una anticoagulación de baja intensidad con $\text{INR} < 1,9$ no previene adecuadamente el riesgo de recurrencias¹¹⁰. El riesgo de sangrado importante por la anticoagulación es de 2-3% por año⁹⁹, concluyendo que la recurrencia de trombosis es más frecuente y conlleva una mayor mortalidad que las complicaciones hemorrágicas provocadas por la warfarina.

Todos los trabajos publicados en la literatura acerca del tratamiento de la trombosis venosa en el SAF hacen referencia a la warfarina. Sin embargo, en nuestro entorno, el fármaco utilizado preferentemente es el acenocumarol. Aunque no hay ningún estudio que compare específicamente su eficacia en el SAF, sí hay publicaciones en otras situaciones clínicas de las que se puede extrapolar que son similares ya que tienen el mismo mecanismo de acción, pero con distinta farmacocinética^{116, 117}.

Respecto a la duración del tratamiento anticoagulante, se deben considerar diferentes aspectos como son si la TV es espontánea o provocada por otros factores de riesgo (p. ej.: inmovilización, anticonceptivos orales, etc.), la localización de la TV y su extensión (TV profunda con o sin embolia pulmonar), o el perfil de los AAF, entre otros.

A pesar de la variabilidad en las recomendaciones publicadas para prevención secundaria de la TV en los pacientes con SAF, todos los autores coinciden en que el riesgo de recurrencia es elevado en los pacientes con SAF no anticoagulados, por lo que se recomienda anticoagulación prolongada.

En un estudio prospectivo¹¹⁵, 105 pacientes con una sola determinación positiva de aCL fueron aleatorizados al grupo en el que se suspendía la warfarina tras 6 meses de tratamiento y presentaron 23 recurrencias frente a 3 en el grupo de 106 pacientes tratados indefinidamente (HR 7,7, 95%CI 2,4-25). Todos los pacientes que sufrieron recurrencias en el grupo tratado indefinidamente habían suspendido el tratamiento antes del evento. Sin embargo, el estudio

tiene importantes limitaciones como que la determinación de aCL se realizó en una sola ocasión y que los títulos fueron bajos en el 88%. Por tanto, puede que algunos pacientes no presentaran criterios de clasificación de SAF. En un segundo estudio observacional prospectivo¹¹⁸, en el que se determinó la presencia de aCL y AL tras el primer episodio de TV, el HR para recurrencia a los tres meses fue 4 (95%CI 1,2-13) en los pacientes con AAF positivos frente a los que eran AAF negativos. Aunque estos pacientes recibieron tratamiento anticoagulante, la incidencia de trombosis recurrente fue superior en los pacientes con AAF positivos frente a los que no los tenían. Estudios prospectivos en pacientes con SAF tratados con terapia antitrombótica, reflejan una incidencia de recurrencia de trombosis de 3-24% por año^{30, 69, 102, 103}, mientras que en otros retrospectivos el rango fue superior (53-69%)^{101, 110}. En las últimas recomendaciones ACCP (American College of Chest Physicians), se concluye que en pacientes con TV profunda proximal o embolia pulmonar no provocados (ausencia de factores como embarazo, terapia hormonal, reposo, o cirugía reciente) se debe mantener indefinidamente la anticoagulación¹¹⁹. Por tanto, el consenso general es tratar a los pacientes con SAF y TV con anticoagulación indefinida⁹³. Sin embargo, la fortaleza de estas recomendaciones es limitada según algunos autores debido a la baja calidad de los estudios y sus limitaciones metodológicas¹²⁰. Un escenario diferente es el caso de los pacientes en los que los AAF son persistentemente negativos durante años tras sufrir un evento trombotico y se desconoce si en esta situación es seguro suspender la anticoagulación^{121, 122}.

5.2 SAF y trombosis arterial

¿Cuál es el tratamiento de la enfermedad tromboembólica arterial en un paciente con SAF?

Recomendación: *Los pacientes con SAF primario y eventos tromboticos arteriales previos, deben ser tratados con anticoagulación estándar (INR 2-3) para prevenir recurrencias de trombosis arteriales (Recomendación de grado B).*

El manejo de la trombosis arterial en los pacientes con SAF continúa siendo controvertido en cuanto a si se debe realizar con antiagregación plaquetaria, anticoagulación o ambas. Y, en el caso de la anticoagulación, existe el debate sobre si debe realizarse a dosis para mantener un INR 2-3 o que sea más intensa.

Existe mucha controversia en cuanto al manejo de la trombosis arterial, y específicamente de la isquemia cerebral en pacientes con SAF. La dificultad es consecuencia de diversos factores como: la ausencia de estudios bien diseñados prospectivos y aleatorizados; el que en la mayoría de los trabajos no diferencian entre trombosis venosas y arteriales; heterogeneidad metodológica y terapéutica; y, por último, que el diagnóstico de laboratorio de SAF no siempre se ha realizado de forma estricta de acuerdo a los criterios de clasificación. Así pues, como la evidencia científica encontrada para esta pregunta es escasa y no se han identificado estudios primarios que hayan sido diseñados específicamente para responderla, a la estrategia de búsqueda inicial se añadió una búsqueda paralela; pero los artículos obtenidos con ella tampoco respondían a la pregunta clínica por lo que no han sido incluidos. En los estudios encontrados, no se pueden obtener datos individualizados según el tipo de trombosis venosa o arterial, sino que son estudios diseñados para valorar la eficacia del tratamiento de la trombosis, en general, de pacientes con SAF primario.

A la vista de esto el grupo elaborador decidió al final incluir, por tanto, aquellos estudios en los que o bien no hay distinción entre trombosis venosa y arterial, o que incluyen solo pacientes con trombosis venosa, o pacientes con trombosis arterial, pero que no distinguen entre SAF primario o secundario a LES^{69, 102, 103, 123}.

El subestudio APASS (*The Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study*), realizado en el contexto del ensayo clínico WARSS (*Warfarin vs Aspirin Recurrent Stroke Study*) no encontró diferencias significativas entre el uso de antiagregación con AAS y warfarina en la prevención de eventos trombóticos, si bien no hizo distinción entre trombosis venosas y arteriales. Incluso en este trabajo, los autores no encontraron que la presencia de AAF fuera un factor predictor de recurrencia trombótica⁶⁹ (NE 1+).

En un primer momento, estudios retrospectivos realizados en pacientes con SAF sugirieron que la anticoagulación intensa (INR ≥ 3) es más efectiva que las pautas con rangos inferiores estándar¹⁰⁵. Tampoco se han encontrado diferencias entre la anticoagulación con warfarina en rango alto (para un INR 3-4) o estándar (INR 2-3) en dos ensayos clínicos que tampoco discriminaban entre trombosis arteriales y venosas y con la limitación de que la evidencia de estos estudios no puede extenderse a pacientes con eventos trombóticos arteriales previos pues excluyeron pacientes con ictus previo y aquellos con trombosis recurrentes estando con anticoagulación^{102, 103}. Un análisis secundario de estos ensayos muestra que la anticoagulación en rango elevado (INR 3-4) podría disminuir el riesgo de recurrencia de eventos trombóticos en pacientes con SAF. No obstante, esta conclusión resulta controvertida. Por una parte, cuando se analizan en conjunto los resultados de los dos únicos ensayos clínicos^{102, 103}, paradójicamente se

observa un ligero incremento de recurrencias en los pacientes tratados con anticoagulación en rango alto (INR 3-4) sin alcanzar la significación estadística (NE 1+). Pero en la revisión sistemática de Ruiz-Irastorza y col¹⁰⁵, se presenta un subanálisis sobre el INR en el momento de la recurrencia trombótica de los trabajos que recogen este dato. Son estudios heterogéneos y el autor concluye que la mayoría de las recurrencias ocurren con un INR inferior a 3 y propone que la anticoagulación intensa podría ser una mejor opción para evitar dichas recurrencias (NE 1+). Específicamente, las conclusiones relativas al manejo de la isquemia cerebral se basan en estudios que incluyen pacientes con ictus de cualquier origen, análisis conjunto de terapia y no realizan distinción entre SAF primario o secundario a LES. De forma global, no se han encontrado diferencias significativas entre la utilización de antiagregación con AAS y la anticoagulación con warfarina en rango estándar. Sin embargo, en los pacientes con SAF primario y antecedentes de evento cerebrovascular isquémico, la terapia combinada con AAS y anticoagulación en rango estándar (INR 2-3) es eficaz en la prevención secundaria de las recurrencias¹²³ (NE 1-).

Aunque la evidencia es limitada los estudios muestran también que el riesgo de trombosis recurrente y mortalidad por trombosis es mayor que el riesgo de mortalidad por hemorragia en los pacientes con SAF que reciben anticoagulación incluso en rango INR 3-4^{101-103, 105, 106, 110, 115}.

Por último, se ha identificado además un documento de recomendaciones elaborado por la asociación americana para el estudio del ictus¹²⁴, del que se destacan dos de las directrices que formulan para los pacientes con ictus o accidente isquémico transitorio (AIT) que reúnen criterios de SAF: a) se debe considerar la anticoagulación teniendo en cuenta el riesgo de recurrencia de eventos trombóticos y de sangrado; b) cuando la anticoagulación aún no se ha iniciado, está indicado el tratamiento con antiagregación (NE 4).

A la vista de los resultados, no se puede confirmar la efectividad de ninguna terapia específica en pacientes con SAF primario y trombosis arterial. No se ha podido demostrar que existan diferencias significativas en la efectividad entre antiagregación y anticoagulación y tampoco entre utilizar dosis altas y estándar de anticoagulación en la prevención secundaria de trombosis arteriales.

Al no identificarse estudios primarios que evalúen la eficacia de terapias en pacientes con SAF primario y trombosis arterial, no podemos generalizar los resultados de los estudios utilizados como evidencia científica a la población diana a la que van dirigidas las recomendaciones. No obstante, el panel de expertos después de revisar la evidencia ha considerado que en pacientes con SAF definido por criterios clínicos y analíticos, particularmente en aquellos con otros factores de riesgo vascular o de elevado riesgo por presentar triple positividad de AAF, se podría recomendar anticoagulación en rango estándar (INR 2-3). Finalmente, el grupo elaborador ha

decidido también emitir una recomendación para valorar la asociación de antiagregación en casos de haber presentado más de una recurrencia o de mal control de la anticoagulación.

5.3 SAF y recurrencia

En pacientes con SAF trombótico que presentan una recurrencia a pesar del tratamiento convencional, ¿cuál debe ser la actitud terapéutica?

Recomendación: *En el SAF trombótico refractario al tratamiento convencional se recomienda asociar a la terapia convencional dosis antiagregantes de ácido acetilsalicílico (AAS), hidroxicloroquina o estatinas. [Recomendación de grado D.](#)*

Recomendación: *Cuando hay una contraindicación formal a anticoagulantes orales se recomienda como terapia alternativa el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) [\(Recomendación de grado D\).](#)*

Recomendación: *En el caso de presentar recurrencias trombóticas arteriales recibiendo anticoagulación estándar, el tratamiento se puede optimizar asociando antiagregación o aumentando la dosis de anticoagulación (INR 3-4) [\(Recomendación de grado D\).](#)*

Recomendación: *En el SAF trombótico refractario al tratamiento convencional se recomienda el control estricto de los factores de riesgo cardiovascular y el evitar las situaciones predisponentes a nuevos eventos trombóticos [\(Recomendación de grado D\).](#)*

El tratamiento convencional del SAF trombótico continúa basado en el tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K^{99, 125}. El tratamiento con anticoagulación de moderada intensidad (INR entre 2 y 3) reduce el riesgo de un nuevo episodio trombótico venoso, y probablemente de nuevos episodios arteriales. En pacientes con accidente cerebrovascular agudo (ACVA), tanto AAS a dosis antiagregante como la anticoagulación de moderada intensidad han demostrado su eficacia a la hora de prevenir nuevos eventos^{73, 99}. Sin embargo, y a pesar de un tratamiento convencional correcto, un porcentaje no despreciable de los pacientes con SAF trombótico desarrolla nuevos episodios trombóticos¹²⁶. En el momento actual el tratamiento de los pacientes con SAF trombótico refractario sigue siendo controvertido y no existen estudios bien diseñados que aborden esta situación clínica.

Aunque se ha propuesto que el aumento en la intensidad de la anticoagulación (INR >3,0) puede ser una opción en pacientes con SAF trombótico refractario, dos ECA han demostrado la ineficacia de esta opción y un mayor riesgo de hemorragia^{102, 103}. A pesar de estos estudios, la intensidad de la anticoagulación en pacientes con eventos trombóticos arteriales sigue siendo controvertida^{127, 128}. En cualquier caso, en primer lugar, se debe comprobar si la recurrencia trombótica se produjo en un rango subterapéutico de INR para considerar el evento como refractario o no a la terapia anticoagulante¹²⁹. En un documento elaborado por expertos, se ha recomendado el uso de tratamiento con HBPM como alternativa a la anticoagulación oral convencional en pacientes con SAF trombótico refractario⁷³. Esta recomendación está basada únicamente en series de pacientes con un limitado número de individuos tratados^{130, 131} y en el aceptable perfil de seguridad de la HBPM (*NE 3*). La necesidad de inyección s.c. diaria, y las consideraciones sobre el riesgo de trombocitopenia inducida por heparina (poco frecuente con HBPM) y especialmente de osteoporosis con su uso prolongado, son las principales limitaciones de esta opción terapéutica¹³². En pacientes con SAF trombótico refractario, se ha sugerido la posibilidad de añadir AAS a dosis antiagregante al tratamiento con anticoagulantes orales^{126, 133}. Aunque la combinación de ambos tratamientos puede ser más eficaz que la monoterapia a la hora de evitar la recurrencia de ACVA, también se asocia a un mayor riesgo de sangrado^{69, 123}. Aunque sólo publicado en forma de abstract, un estudio realizado en Japón ha sugerido la posible eficacia de la doble antiagregación en pacientes con SAF arterial recurrente¹³⁴.

La hidroxiclороquina (HCQ) es un agente antimalárico de conocidas propiedades antiinflamatorias y antitrombóticas en pacientes con LES¹³⁵. De igual modo, tanto en modelos experimentales de SAF como en estudios *in vitro* e *in vivo* la HCQ ha demostrado su capacidad antitrombótica^{132, 135}. Además, en un estudio retrospectivo, la HCQ ha demostrado su capacidad para reducir los niveles de AAF y la incidencia de trombosis arterial en pacientes con SAF primario¹³⁶ y de reducir los niveles de AAF en pacientes con LES¹³⁷. En un estudio prospectivo no aleatorizado¹³⁸, la HCQ asociada a anticoagulantes orales ha demostrado su capacidad de reducir el riesgo de recurrencia trombótica venosa comparado con anticoagulación en pacientes con SAF primario.

Las estatinas poseen una gran cantidad de propiedades que pueden ser de utilidad en la prevención y tratamiento de los pacientes con trombosis¹³⁹. En un estudio reciente que incluía diversos grupos de pacientes con AAF positivos, se demostró como la asociación de fluvastatina disminuía significativamente los biomarcadores proinflamatorios y protrombóticos asociados a la presencia de AAF¹⁴⁰.

El uso de terapia biológica en pacientes con SAF y SAF refractario está limitado a pequeñas series de pacientes y casos individuales. En una revisión de la literatura reciente se ha descrito la posible utilidad de rituximab en algunas manifestaciones como las alteraciones hematológicas, la afectación cutánea, deterioro cognitivo o la afectación renal, aunque su papel en el SAF trombotico estrictamente no está bien aclarado^{141, 142}. El uso de eculizumab ha sido descrito de forma anecdótica y habitualmente fuera de las indicaciones de SAF trombotico refractario. La posible utilidad de las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) en pacientes con SAF trombotico refractario también ha sido sugerida en pequeñas series de pacientes, aunque a día de hoy no existen estudios correctamente diseñados que lo demuestren^{143, 144}.

Como es bien sabido, tanto los factores de riesgo cardiovascular tradicionales como determinadas situaciones protrombóticas (fármacos, cirugía, enfermedades concomitantes, etc.) pueden jugar un papel fundamental en el desarrollo de trombosis en pacientes con AAF y/o SAF^{133, 145, 146}. Aunque no existen estudios que evalúen de forma adecuada el impacto del control estricto de los factores de riesgo cardiovascular y/o la prevención adecuada en determinadas situaciones protrombóticas, parece razonable pensar que el control adecuado de ambas situaciones clínicas puede contribuir a una disminución del riesgo de recurrencia de trombosis en pacientes con SAF¹²⁵.

5.4 Nuevos anticoagulantes orales

¿Cuál es el papel de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en el tratamiento de los pacientes con SAF trombotico?

Recomendación: *Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) podrían ser una buena alternativa en pacientes con trombosis venosa que presentan alergia a dicumarínicos y/o dificultad para mantener el INR en rango terapéutico con los antagonistas de la vitamina K (AVK) (Recomendación de grado v).*

La anticoagulación de elección en pacientes con SAF trombotico continúa siendo con antagonistas de la vitamina K (AVK), dada la falta de estudios aleatorizados de los nuevos anticoagulantes (ACOD) para estos pacientes y a pesar del uso de estos fármacos en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica^{71, 147-150}.

Los ACOD tienen frente a la warfarina una eficacia similar en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica y una mayor seguridad en cuanto a la aparición de sangrados. Estos fármacos pueden ser útiles en el tratamiento del SAF, pero aún no se han establecido recomendaciones para su utilización frente a los AVK. Esta modalidad terapéutica resulta muy atractiva al no ser necesaria la monitorización y porque tiene menos interacciones con otros fármacos o con los alimentos. Sin embargo, los resultados en pacientes con SAF continúan siendo poco concluyentes.

Hay 4 ensayos clínicos fase II/III, de los cuales dos han presentado datos sobre pacientes con SAF (EINSTEIN y RAPS^{147, 151}, y dos están en fase de reclutamiento^{149, 152} (TRAPS y ASTRO-APS).

El objetivo del estudio EINSTEIN-TVP de fase III era evaluar la no inferioridad de rivaroxaban frente a enoxaparina/AVK en el tratamiento de la TVP sintomática aguda sin EP sintomática y en la prevención de acontecimientos tromboembólicos venosos recurrentes. Incluye pocos pacientes con enfermedad trombofílica conocida (un 6,2%) y de estos solo un 14% tenían SAF. La incidencia de eventos para la variable principal de eficacia fue baja en comparación con el tratamiento estándar de enoxaparina/AVK (0,9% frente a 2,6 %, respectivamente); pero el tamaño de la muestra fue tan reducido que no hay datos que avalen que el tratamiento con ACOD fuera más eficaz¹⁴⁷.

El estudio RAPS es un ECA prospectivo abierto, de no inferioridad, en pacientes con SAF y antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), cuyo objetivo principal fue demostrar que la intensidad de la anticoagulación alcanzada con rivaroxaban no era inferior a la alcanzada con warfarina, empleando para ello la prueba de generación de trombina. Se incluyeron 116 pacientes con SAF, con o sin LES, que presentaron al menos un evento tromboembólico y que habían estado en tratamiento estándar con warfarina al menos durante 3 meses tras el último evento tromboembólico venoso. No existieron diferencias en el desarrollo de nuevos eventos tromboembólicos y en el riesgo de sangrado entre rivaroxaban y warfarina. Aunque rivaroxaban no alcanzó el objetivo primario del estudio (efecto anticoagulante a nivel analítico) frente a warfarina, los autores concluyen que lo consideran un tratamiento alternativo seguro y efectivo en pacientes con SAF. También se pone de manifiesto la necesidad de realizar más estudios que evalúen el papel de los ACOD en pacientes con necesidad de una anticoagulación de mayor intensidad, tras eventos tromboembólicos recurrentes estando en intensidad estándar, y en aquellos con antecedentes de trombosis arteriales¹⁵¹.

El estudio TRAPS, en fase de reclutamiento compara rivaroxaban y warfarina en pacientes de elevado riesgo de recurrencia, con SAF y antecedentes de eventos tromboembólicos arteriales

o venosos¹⁴⁹. El ASTRO-APS es un estudio piloto que está en marcha y compara apixaban con AVK en prevención secundaria¹⁵².

Hay varios estudios más, observacionales, registros y series de casos clínicos, realizados en práctica clínica real. En la mayoría de ellos, no se produjeron eventos tromboembólicos recurrentes, sangrados mayores ni efectos adversos graves. En algunos casos pudo existir sesgo de selección de pacientes pues previamente habían fallado también a warfarina. Los autores consideran a los ACOD como una alternativa terapéutica en pacientes con SAF, especialmente en aquellos con mal control de su INR, a la espera de los resultados de los ensayos clínicos en función del perfil de riesgo trombótico del paciente^{153, 154}.

Estos resultados apuntan a que los ACOD^{71, 153, 154}, en especial rivaroxaban que ya ha pasado estudios fase III aleatorizados^{147, 151}, son una buena alternativa a AVK. Al ser resultados de no inferioridad el grupo de panelistas considera su gran aplicabilidad clínica ya que ofrecen una seguridad superior a los AVK y, en unos años, su uso en un perfil de pacientes con trombosis venosas con mal control y/o alergia a dicumarínicos podría estar más generalizado en pacientes con dificultades para monitorizar o con resistencia a AVK, siempre personalizando el perfil de riesgo trombótico en cada caso.

6. Tratamiento del SAF obstétrico

6.1 Embarazo y SAF primario

En una paciente con SAF obstétrico, ¿qué tratamientos se muestran más eficaces?

Recomendación: *Se sugiere el uso preconcepcional de ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis de 100 mg/día en todas las pacientes con SAF obstétrico que quieran quedarse embarazadas y su mantenimiento durante todo el embarazo (Recomendación de grado C).*

Recomendación: *En las pacientes con SAF obstétrico se recomienda como tratamiento profiláctico secundario añadir al ácido acetilsalicílico (AAS) la heparina de bajo peso molecular (HBPM) en el momento que se confirme el embarazo y mantenerlo durante toda la gestación. Se debe individualizar la dosis de heparina según el riesgo de cada paciente (Recomendación de grado C).*

Las pacientes con SAF obstétrico presentan buen pronóstico gestacional en un porcentaje reducido de los casos si no se realiza un tratamiento médico profiláctico adecuado durante la gestación¹⁵⁵. Las complicaciones gestacionales incluyen abortos de repetición, muertes fetales, preeclampsia y parto prematuro, entre otros, y que se deben a diversos mecanismos, incluyendo disfunción placentaria, trombosis e infartos placentarios. Por ello, el tratamiento del SAF durante la gestación se ha basado tradicionalmente en atenuar el estado protrombótico de estas pacientes.

En los últimos años se han usado diferentes tratamientos preventivos entre los que se incluyen el AAS, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, prednisona y otros glucocorticoides e IGIV, como tratamiento único o combinado con la intención de mejorar el pronóstico gestacional. Por todo ello resulta pertinente valorar la eficacia de estos fármacos con el objetivo de ver cuál es el mejor tratamiento para administrar a estas pacientes.

Tratamiento preconcepcional

Existen muy pocos estudios que valoren la necesidad de realizar un tratamiento profiláctico preconcepcional. Un ECA¹⁵⁶ evaluó enoxaparina 41 mg y AAS 81 mg versus placebo en pacientes con SAF y abortos previos y mostró que la combinación de enoxaparina y AAS utilizadas de forma profiláctica no mejoraron estadísticamente la tasa de nacidos vivos; sin embargo mejoraron la tasa de embarazos de 0-6 meses y disminuyeron la tasa de los abortos espontáneos (*NE 1+*). Por otro lado, una serie de casos valoró a 21 gestantes con SAF primario que recibieron AAS a dosis bajas preconcepcional. En la gestación previa sin recibir el tratamiento la tasa de nacidos vivos fue del 6,1% (46 pérdidas fetales previas y 3 niños vivos), y tras el tratamiento preconcepcional se obtuvieron un 90,5% de buen resultado con niño nacido vivo (21 gestaciones y 19 nacidos vivos)¹⁵⁷ (*NE 3*).

Tratamiento durante la gestación

Se han identificado diez estudios que valoran el tratamiento durante la gestación y el uso de AAS y heparina en pacientes con SAF obstétrico. Dos revisiones sistemáticas (RS)^{85, 158} mostraron que la combinación de AAS y heparina podría reducir la pérdida de embarazos en mujeres con AAF (*NE 1+*). Otra RS y metaanálisis⁸⁶ sugirió que la combinación de heparina no fraccionada (5.000-10.000 unidades cada 12 horas) y AAS (81 mg), dada preconcepcionalmente frente a la

AAS en monoterapia, fue significativamente más beneficiosa en la tasa de nacidos vivos. No obstante, existen muy pocos estudios y además tienen un nivel menor de calidad de evidencia que valoren la combinación de HBPM y AAS como tratamiento del SAF obstétrico durante la gestación; y por el momento esta combinación no ha demostrado su claro beneficio para mejorar la tasa de nacidos vivos (NE 1-). Finalmente, la última RS¹⁵⁹ valoró la tasa de abortos de repetición tanto en pacientes con trombofilia como en pacientes con SAF y no encontró resultados significativos en la combinación de HBPM + AAS vs AAS sola o placebo en ambos grupos. Sin embargo, para los pacientes con SAF la heparina no fraccionada asociada a AAS fue el mejor tratamiento para reducir las pérdidas fetales (NE 1+).

Un ECA¹⁶⁰ mostró que el tratamiento preventivo con HBPM y AAS presentó mayor tasa de nacimientos que las IGIV en el tratamiento de mujeres con SAF y abortos de repetición (NE 1+). Otro ECA¹⁶¹ comparó dos dosis de enoxaparina (20 mg vs 40 mg) y AAS sin mostrar diferencias entre los grupos (NE 1-). El tercer ECA¹⁶² comparaba HBPM y AAS versus IGIV y evidenció que el tratamiento con HBPM presentó mejor tasa de nacimientos vivos (NE 1-). El cuarto ECA⁸⁷ comparó dalteparina y AAS vs AAS en monoterapia y no halló diferencias en trastornos hipertensivos entre los grupos (NE 1-).

Finalmente, un estudio de cohortes¹⁶³ mostró que la combinación HBPM y AAS es mejor que la AAS aislada para prevenir abortos y otro segundo estudio de cohortes¹⁶⁴ no encontró diferencias entre el uso de AAS solo o combinado con HBPM para evitar complicaciones maternas y fetales como estados hipertensivos de la gestación, prematuridad, retraso de crecimiento intrauterino o muerte neonatal (NE 2+). También se han identificado otros estudios que evalúan el uso de otros tratamientos preventivos, especialmente las IGIV y/o glucocorticoides. En cuanto al uso de IGIV en el SAF, los resultados de los diferentes estudios son controvertidos. En un estudio de cohortes¹⁶⁵ no se objetivó diferencias en cuanto al pronóstico del embarazo al añadir IGIV al tratamiento convencional con AAS y HBPM (NE 2+). Por otro lado, en otro estudio de cohortes¹⁶⁶ se demostró que el uso de IGIV es mejor que el uso de prednisona y AAS en embarazadas con SAF obstétrico para prevenir el desarrollo de diabetes gestacional y preeclampsia, pero no para mejorar el pronóstico fetal (NE 2-).

A la vista de todos estos resultados y a pesar de la escasez de estudios y la baja calidad de la evidencia encontrada, el grupo de trabajo considera adecuado recomendar la combinación de HBPM y AAS a dosis profilácticas en todas las pacientes con SAF obstétrico. La AAS se debe iniciar preconcepcionalmente por el posible beneficio y el bajo riesgo de esta actuación profiláctica y la HBPM tan pronto sea confirmado el embarazo. Tanto la AAS como la HBPM deben

mantenerse durante toda la gestación. También, y a pesar de la discordancia en algunos estudios, el uso combinado de HBPM y AAS a dosis bajas además de incrementar la tasa de nacidos vivos, también puede prevenir otras complicaciones durante el embarazo en pacientes con SAF obstétrico, siendo superior su efecto a la utilización de tratamiento con AAS en monoterapia. Sin embargo, el grupo de panelistas reconoce que se debe individualizar la dosis de HBPM según el riesgo de cada paciente.

6.2 Síndrome antifosfolípido obstétrico refractario

En pacientes con SAF obstétrico que presentan una nueva complicación obstétrica a pesar del tratamiento convencional, ¿cuál debe ser la actitud terapéutica?

Recomendación: *En el SAF obstétrico refractario al tratamiento convencional se recomienda iniciar hidroxiclороquina previa al embarazo, y mantenerla durante toda la gestación, sola o asociada a prednisona o equivalente desde el inicio del embarazo (≤ 10 mg/día durante el primer trimestre) (Recomendación de grado D).*

Recomendación: *En pacientes que desarrollan complicaciones relacionadas con insuficiencia placentaria (preeclampsia y/o retraso crecimiento intrauterino) a pesar del tratamiento convencional se recomienda asociar pravastatina (20 mg/día) desde el inicio de la complicación (Recomendación de grado C).*

Recomendación: *No se recomienda el uso inicial de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y plasmaféresis, si bien podría considerarse en ausencia de respuesta a otros tratamientos (Recomendación de grado V).*

El tratamiento convencional del SAF obstétrico es la combinación de aspirina a dosis antiagregante y HBPM a dosis profilácticas⁸⁵. Sin embargo, entre un 20 -30 % de estas pacientes no consiguen alcanzar el objetivo final de un nacimiento vivo¹⁶⁷. Los principales factores de riesgo asociados con el fracaso del tratamiento convencional se relacionan con la historia obstétrica previa y con el perfil de autoanticuerpos, especialmente con la triple positividad de AAF^{16, 168, 169}. La identificación de estos factores de riesgo, junto a un mejor conocimiento de los mecanismos de acción de la HBPM y a la utilización de nuevos fármacos, ha hecho que se diseñen nuevas estrategias terapéuticas para el SAF obstétrico refractario¹⁷⁰.

La heparina además de su efecto antitrombótico, tiene un amplio rango de propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras¹⁷¹. La actitud actual de la mayoría de los expertos es utilizar la aspirina y la heparina a dosis profilácticas de forma mantenida durante todo el embarazo. El inicio de la administración de la heparina puede ser determinante en su eficacia y se debe administrar en los primeros estadios de la gestación. En pacientes con SAF obstétrico se ha observado que, con el ajuste de la dosis profiláctica de heparina por peso de la paciente de forma progresiva durante todo el embarazo, se obtienen mejores resultados comparado con una dosis mantenida¹⁷². Sin embargo, en el SAF obstétrico refractario, los estudios que evaluaron la modificación de la dosis de heparina durante el embarazo no han mostrado resultados concluyentes^{173, 174}.

La HCQ se usa comúnmente en las enfermedades autoinmunes, especialmente en el LES, donde se recomienda su uso en el embarazo¹⁷⁵. Aunque la información referente a SAF obstétrico es escasa y se limita a estudios retrospectivos, las propiedades antiinflamatorias, inmunorreguladoras y antiagregantes hacen de la HCQ una buena opción terapéutica¹⁷⁶. Además, tanto in vitro como en diversos modelos animales, la HCQ es capaz de corregir diversas funciones biológicas alteradas por los AAF¹⁷⁷⁻¹⁸⁰. Varios estudios retrospectivos muestran la eficacia de la HCQ asociada a la terapia convencional, tanto en pacientes con SAF obstétrico como en pacientes con SAF obstétrico refractario^{169, 176, 181-186}. En este sentido, un estudio retrospectivo reciente ha demostrado que el uso de HCQ a dosis de 400 mg, especialmente iniciándola de forma preconcepcional, es de utilidad en pacientes con SAF refractario sin episodios trombóticos previos¹⁸⁶.

Los glucocorticoides inhiben la vía del complemento y disminuyen el número de células NK por lo que se ha sugerido su posible efecto beneficioso en pacientes con abortos recurrentes. En un estudio abierto, con un número limitado de pacientes, la prednisona a dosis de 10 mg/día durante el primer trimestre del embarazo incrementa significativamente la tasa de nacimientos vivos sin aumento de los efectos secundarios en pacientes con SAF obstétrico refractario¹⁸⁷. Recientemente, en un estudio multicéntrico retrospectivo¹⁶⁹ en el que se incluyeron 49 pacientes con SAF obstétrico refractario, la asociación de glucocorticoides y/o HCQ al tratamiento convencional también se asoció a un aumento significativo de nacidos vivos. El efecto beneficioso del tratamiento con glucocorticoides también se mantuvo en el análisis multivariable¹⁶⁹.

Las IGIV han sido utilizadas en SAF obstétrico con resultados contradictorios. Algunos estudios no encuentran diferencias significativas entre las pacientes tratadas con IGIV solas o asociadas

al tratamiento convencional cuando se comparan con las que solo reciben este último^{162, 188}. Otros autores han sugerido resultados positivos¹⁸⁹. A pesar de los resultados discordantes, consecuentemente el uso de las IGIV estaría reservado a casos seleccionados de pacientes con SAF obstétrico refractario. En el momento actual, no existe acuerdo sobre la duración, frecuencia o dosis óptimas de las IGIV¹⁹⁰.

En el SAF obstétrico con factores de alto riesgo, como trombosis previas, complicaciones graves durante el embarazo y refractariedad al tratamiento convencional, junto a la triple positividad de los AAF, se han utilizado diferentes procedimientos de aféresis como la plasmaféresis o inmunoadsorción^{191, 192}. En un estudio reciente¹⁷⁵, 14 pacientes embarazadas con SAF de alto riesgo recibieron el tratamiento convencional y se añadieron aféresis e IGIV semanalmente, obteniendo un 94% de éxitos. Estos resultados preliminares han sido confirmados recientemente en un estudio retrospectivo que incluía un número más elevado de pacientes con SAF obstétrico refractario¹⁸⁶.

El SAF es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de preeclampsia, y esta a su vez es una de las principales complicaciones maternas durante el embarazo. Por otra parte, la prematuridad y el retraso del crecimiento intrauterino son las dos principales complicaciones fetales¹⁹³. Recientemente, en un estudio prospectivo abierto¹⁹⁴, se ha descrito el efecto beneficioso de la asociación de pravastatina a dosis de 20 mg/d al tratamiento convencional en pacientes con SAF que desarrollaron preeclampsia y/o retraso del crecimiento intrauterino. En este estudio, la asociación de pravastatina desde el inicio de estas complicaciones mejoró las cifras de tensión arterial, aumentó el flujo placentario y, lo que es más importante, obtuvo una tasa de nacidos vivos del 100%.

6.3 Posparto

¿Cuál debe ser la duración de la profilaxis trombótica en el posparto en pacientes con SAF?

Recomendación: *En pacientes con SAF trombótico previamente anticoaguladas se debe reintroducir los antagonistas de la vitamina K (AVK) en el posparto inmediato (Recomendación de grado V).*

Recomendación: En mujeres con SAF obstétrico se recomienda después del parto realizar tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis profilácticas al menos durante 6 semanas (*Recomendación de grado V*).

Recomendación: En pacientes con SAF trombótico, que por algún motivo no están no anticoaguladas a largo plazo, se recomienda tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM), a dosis intermedias e individualizando por riesgo durante al menos 6 a 12 semanas después del parto (*Recomendación de grado D*).

En el campo de la prevención de las complicaciones obstétricas existen diferentes recomendaciones por parte de los expertos, pero no hay consenso. En la población general, la enfermedad tromboembólica venosa aparece en un 0,5-2,2 por 1000 embarazos (riesgo entre 15 y 35 veces mayor que las mujeres no embarazadas) y puede aparecer tanto durante la gestación como en el puerperio. Aunque el número absoluto es bajo, sigue siendo una de las primeras causas de morbilidad en el embarazo y puerperio. En el postparto, el riesgo de trombosis es mayor en las primeras 3 a 6 semanas, aunque puede persistir hasta la semana 12^{195,}
¹⁹⁶.

La evidencia sobre este tema es muy escasa. Las recomendaciones publicadas en Guías de Práctica Clínica sobre la presencia de trombofilia adquirida como los AAF adolecen de consistencia al estar basadas en estudios observacionales y en la extrapolación de estudios de mujeres no embarazadas. Una revisión sistemática de Bain et al. también concluyó que no encontraron estudios con suficiente calidad para establecer recomendaciones en el manejo postnatal de la enfermedad tromboembólica^{70, 195-200}.

Teniendo en cuenta esta falta de evidencia diferentes sociedades científicas y grupos de expertos han realizado las siguientes recomendaciones^{70, 197-199}:

- a) En mujeres con SAF (AAF + tromboembolia venosa (TEV) previos sin recibir anticoagulación indefinida) recomiendan 6 semanas con dosis intermedias o altas de HBPM o paso a AVK. (*ACOG The American Congress of Obstetricians and Gynecologists, SCOG Societat Catalana d'Obstetrícia i Ginecologia, RCOG Royal College of Obstetricians and Gynaecologists y las ACCP American College of Clinical Pharmacy*).
- b) En mujeres con SAF trombótico ya previamente anticoaguladas, se recomienda el paso a HBPM a dosis terapéuticas durante el embarazo, y tras el parto, reiniciar AVK lo antes posible. (*ACOG, SOGC, RCOG y ACCP*).

- c) En cuanto a la prevención postcesárea, recomiendan realizar trombotoprofilaxis al menos 6 semanas si hay antecedentes de trombosis, preeclampsia con retraso de crecimiento intrauterino, comorbilidades como LES, o trombofilia conocida. (ACCP)

Los resultados de los distintos estudios identificados no son consistentes, por lo tanto, la eficacia de la intervención no ha sido comprobada con ensayos clínicos aleatorizados, y se basan en recomendaciones de expertos, que en la mayoría de los posibles escenarios se decantan en la realización de trombotoprofilaxis, al menos 6 semanas.

Es un tema controvertido, pero dada su relevancia clínica, a pesar de que no hay ensayos clínicos ni estudios de calidad, todas las guías recomiendan trombotoprofilaxis^{17, 201, 202}. Además, siempre se debe tener en cuenta la opinión de la paciente. El grupo de panelistas considera que, dado el alto riesgo trombotico de las mujeres con SAF trombotico o SAF obstétrico durante el puerperio, se debe realizar trombotoprofilaxis a dosis profilácticas o intermedias entre 6 a 12 semanas en el periodo posparto (tablas 5 y 6).

Tabla 5. Dosis de heparina de bajo peso molecular profilácticas

Peso (Kg)	Enoxaparina (Clexane®)	Bemiparina (Hibor®)	Tinzaparina (Innohep®)
< 50	20 mg/día	2500 U/día	3500 U/día
50-90	40 mg/día	3500 U/día	4500 U/día
91-130	60 mg/día		7000 U/día
131-170	80 mg/día		9000 U/día
> 170	0,6mg/Kg/día		75 U/Kg/día
Alta profilaxis	40 mg/12 h		4500 U/12 h

Tabla 6. Dosis de Heparina de bajo peso molecular intermedias*

Fármaco	Dosis
Bemiparina (Hibor®)	5000 U/ d sc (75 UI/ d sc aprox)
Enoxaparina (Clexane®)	1 mg /kg / día
Tinzaparina (innohep®)	8000 UI/ d sc

* Son estimadas y no se especifican en ficha técnica

6.4 Reproducción asistida

¿Cuál debe ser la actitud terapéutica en mujeres con SAF durante las técnicas de reproducción asistida?

Recomendación: *En las pacientes con SAF que van a realizar técnicas de reproducción asistida, se recomienda individualizar el riesgo para asociar, como anticoagulante de elección, heparina de bajo peso molecular (HBPM), en dosis profilácticas o terapéuticas (Recomendación de grado D).*

Recomendación: *Las pacientes con SAF y anticoagulación oral cambiarán a heparina de bajo peso molecular (HBPM), a dosis terapéuticas, antes de la estimulación ovárica y lo continuarán durante todo el embarazo (Recomendación de grado D).*

Recomendación: *Para las pacientes con SAF sin anticoagulación crónica se aconseja que realicen tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis antiagregantes y heparina de bajo peso molecular (HBPM), a dosis individualizadas, desde el inicio de la estimulación ovárica y lo mantengan durante toda la gestación (Recomendación de grado D).*

Recomendación: *En mujeres con anticuerpos antifosfolípidos (AAF) con triple positividad o altos niveles de AAF, tanto por riesgo de trombosis como por aparición de complicaciones obstétricas, se recomienda utilizar heparina de bajo peso molecular (HBPM) más ácido acetilsalicílico (AAS) (Recomendación de grado D).*

Recomendación: *Se recomienda evitar el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), que es un factor de riesgo de trombosis secundario a las técnicas de reproducción asistida (TRA), mediante el uso de protocolos hormonales de bajo riesgo de esta complicación (Recomendación de grado D).*

El incremento de las concentraciones séricas de estrógenos durante la estimulación ovárica o inducción de la ovulación al realizar técnicas de reproducción asistida (TRA) produce cambios en la coagulación que inducen un estado de hipercoagulabilidad. Debido a estos cambios, el riesgo de trombosis durante las TRA está discretamente incrementado en la población general pero este riesgo es mayor en pacientes con trombofilias congénitas o adquiridas²⁰³. Existe evidencia científica que avala la seguridad y eficacia de las TRA en las pacientes con SAF siempre que se administre una pauta antitrombótica adecuada²⁰⁴⁻²⁰⁸. Aunque establecer recomendaciones fijas sobre el tratamiento antitrombótico más adecuado durante las TRA en pacientes con SAF es complejo, la evidencia científica actual permite establecer recomendaciones antitrombóticas que deben individualizarse.

No existen suficientes estudios que permitan conocer con un alto nivel de calidad metodológica la prevalencia de trombosis y la importancia del tratamiento preventivo de trombosis a administrar durante las TRA en pacientes con SAF o portadoras de AAF²⁰⁴. Solamente se han encontrado publicadas algunas series de casos²⁰⁵⁻²⁰⁸ (NE 3). Las recomendaciones actuales se basan en los resultados de estos estudios y en las recomendaciones formuladas en guías de práctica clínica de diferentes sociedades científicas^{73, 176, 199} (NE 3 y 4). Así, en general se aconseja el mismo tratamiento que en las pacientes gestantes como profilaxis de trombosis y de complicaciones obstétricas^{73, 176, 199, 209, 210} (NE 3 y 4). La duración y la dosis de la tromboprofilaxis durante y después de las TRA tampoco es bien conocida, aunque son similares a otros procedimientos quirúrgicos de bajo riesgo de sangrado^{211, 212} (NE 4). En cuanto al tratamiento anticoagulante durante la punción folicular, los expertos concluyen que la HBPM debe suspenderse al menos 12 horas antes de realizarla y se reiniciará a partir de las 6-12 horas tras la punción, para reducir el riesgo de sangrado²⁰⁴⁻²⁰⁸ (NE 4).

Como las diferentes guías de práctica clínica publicadas recientemente son concordantes y recomiendan el mismo tratamiento tromboprofiláctico el grupo elaborador de este documento reconoce que estas recomendaciones son de aplicación directa a nuestro sistema sanitario y son generalizables a todas las TRA. Así, aunque la evidencia científica es baja, y a pesar del riesgo de hemorragia, se recomienda instaurar el tratamiento antitrombótico en las pacientes con SAF y/o portadoras de AAF que van a realizar TRA. No obstante, no se recomienda determinar AAF a todas las pacientes que van a realizar TRA²⁰⁴.

6.5 Después del embarazo y puerperio

En pacientes con SAF obstétrico sin manifestaciones trombóticas, ¿se debe realizar seguimiento fuera del periodo de embarazo?

Recomendación: *En las pacientes con SAF obstétrico aislado se recomienda realizar seguimiento después del embarazo y puerperio debido a que tienen un riesgo trombótico más elevado que la población general (Recomendación de grado C).*

Recomendación: *En dicho seguimiento se recomienda individualizar el riesgo cardiovascular (identificar la presencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus, sedentarismo, obesidad, hábito tabáquico, dislipemias, etc.) e informar, eliminar o controlar los factores de riesgo cardiovascular existentes (Recomendación de grado B).*

Recomendación: Durante el seguimiento conviene individualizar el consejo sobre el uso de ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis bajas como profilaxis antitrombótica primaria. No hay pruebas concluyentes sobre si debe administrarse solo a las pacientes de mayor riesgo trombótico (aquellas con positividad del anticoagulante lúpico o pacientes con triple positividad de anticuerpos) (*Recomendación de grado B*).

Recomendación: Se recomienda el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) subcutánea en situaciones de alto riesgo de trombosis venosa (*Recomendación de grado V*).

Existe evidencia científica clara sobre la conducta a seguir en los pacientes con SAF trombótico (trombosis como manifestación única de SAF o acompañado del antecedente de complicaciones obstétricas) pero en la actualidad sigue habiendo pocos estudios que valoren la conducta a seguir a largo plazo en pacientes con SAF obstétrico puro sin antecedente de trombosis previas. Se requiere conocer el riesgo trombótico de estas pacientes y valorar e individualizar el uso de profilaxis antitrombótica.

Diferentes estudios prospectivos y retrospectivos de cohortes y series de casos^{193, 213-218} sugieren un incremento del riesgo trombótico en el seguimiento a largo plazo en pacientes con antecedente de SAF obstétrico sin trombosis previas (*NE 4*). La mayoría de estos estudios o bien no aportan suficientes datos sobre el uso de AAS a dosis bajas o tratan a todas las pacientes con dicho tratamiento, por lo que no ayudan a conocer el papel protector de éste como profilaxis primaria antitrombótica. Existen dos estudios retrospectivos caso-control^{202, 219} que incluyen pacientes con SAF y abortos de repetición y/o pérdidas gestacionales que también muestran un aumento del riesgo trombótico en este subgrupo de pacientes con SAF obstétrico (*NE 3b*). Todos los estudios concluyen en la necesidad de realizar un seguimiento e informar a estas pacientes del riesgo trombótico y de la importancia de controlar los factores de riesgo cardiovascular asociados.

La prevención primaria de trombosis a largo plazo con AAS a dosis bajas en todas las pacientes con SAF obstétrico aislado es controvertida. No existen estudios aleatorizados que aclaren el beneficio del tratamiento con AAS a dosis bajas en todas estas pacientes ni se dispone de estudios que estratifiquen e individualicen el riesgo trombótico de estas pacientes. La recomendación actual de tratamiento se basa en los resultados de un reciente metaanálisis que evaluó pacientes portadores de AAF sin trombosis previas y subanalizó el grupo de pacientes con SAF obstétrico aislado²²⁰. Dicho estudio mostró un efecto protector del AAS a dosis bajas en las pacientes con SAF obstétrico aislado, en pacientes asintomáticos portadores de AAF y en

pacientes con LES (NE 3). Como consecuencia, los autores concluyen que durante el seguimiento se debería aconsejar el uso de AAS a dosis bajas como profilaxis antitrombótica primaria en las pacientes con SAF obstétrico aislado. No obstante, el análisis individualizado de estas pacientes según el riesgo cardiovascular, el perfil de positividad de AAF y el tratamiento con HCQ, publicado posteriormente por el mismo grupo, no halló efecto protector en las pacientes con SAF obstétrico aislado⁷⁹ (NE 3). Probablemente, según los autores, la ausencia de relación se debía al número limitado de pacientes con SAF obstétrico aislado incluido en este último metaanálisis. Por todo ello, y debido al riesgo hemorrágico del tratamiento con AAS a dosis bajas, no está claro el beneficio de administrar dosis bajas de AAS a todas las pacientes con SAF obstétrico sin antecedente de trombosis. Las conclusiones obtenidas son las de administrarlo en pacientes seleccionadas de alto riesgo, como se hace en individuos sanos portadores de AAF; y durante el seguimiento, individualizar el riesgo trombotico, detectar y tratar los factores de riesgo cardiovascular asociados en estas pacientes e informar sobre su riesgo trombotico, así como usar HBPM profiláctica en situaciones de alto riesgo trombotico²²¹⁻²²⁴ (NE 4).

Los resultados de los distintos estudios identificados son consistentes ya que todos sugieren un incremento del riesgo trombotico en este subgrupo de población y hacen énfasis en la necesidad de estratificar el riesgo trombotico (según su perfil de anticuerpos, factores de riesgo cardiovascular asociados o la presencia de otras enfermedades autoinmunes) y detectar y controlar los factores de riesgo cardiovascular. Todos los estudios sugieren la necesidad de administrar AAS a dosis bajas en las pacientes seleccionadas de mayor riesgo trombotico y no está claro el beneficio de administrar dicho tratamiento a todas las pacientes sin individualizar el riesgo.

Dado que el número de pacientes con SAF obstétrico aislado no es despreciable y debido a que los diferentes estudios, a pesar de sus limitaciones, muestran un aumento de riesgo trombotico en este subgrupo de población, el grupo elaborador considera que debe realizarse un seguimiento y asesoramiento de estas pacientes. El realizar seguimiento, controlar factores de riesgo cardiovascular y realizar prevención primaria de trombosis con AAS a dosis bajas, al menos en el subgrupo de pacientes de alto riesgo trombotico, tiene un beneficio claro frente a no realizar ninguna de estas intervenciones.

7. Situaciones especiales

7.1 Trasplante de órgano sólido

En pacientes con SAF que precisen un trasplante de órgano sólido, ¿cuál debe ser la actitud terapéutica?

Recomendación: *Se recomienda un control riguroso de la anticoagulación antes y después de un trasplante de órgano sólido, especialmente en caso de trasplante renal (Recomendación de grado V).*

Recomendación: *Se recomienda el despistaje rutinario de anticuerpos antifosfolípidos antes del trasplante de órgano sólido en todos los pacientes con antecedentes de eventos tromboembólicos (Recomendación de grado V).*

El origen de la trombosis en los pacientes que precisan un trasplante de órgano sólido es multifactorial, sea cual sea la localización del trasplante. La propia cirugía, la enfermedad de base que indica el trasplante y la inmovilización prolongada que ambas situaciones conllevan son factores de riesgo de trombosis. En especial, la insuficiencia renal terminal, la diálisis y los accesos vasculares permanentes constituyen factores de riesgo de trombosis, siempre en el caso del trasplante renal pero también en el trasplante de otros órganos sólidos. Además, los pacientes con SAF o con AAF que precisan trasplante presentan un riesgo adicional de pérdida del injerto por trombosis sistémica, trombosis del injerto o trombosis de la anastomosis vascular²²⁵⁻²³⁰. El riesgo es mayor en pacientes con SAF y trasplante renal²³¹⁻²⁴¹, aunque no hay metaanálisis ni estudios controlados. Cuatro estudios retrospectivos que suman 2918 trasplantes renales coinciden en que la detección de AAF en el momento del trasplante se asocia con mayor número de complicaciones y más pérdidas del injerto, tanto en pacientes con LES como en pacientes con otras enfermedades^{232, 233, 236, 238}. En un estudio retrospectivo de 178 trasplantes renales sin LES, Ducloux et al.²³³ encuentran trombosis venosas post-trasplante en el 18% de pacientes con AAF y en el 6,2% de los pacientes sin dichos anticuerpos, respectivamente (p<0,001). Las trombosis arteriales postrasplante también son más frecuentes en pacientes con AAF (8% versus 2,3%, respectivamente; p<0,001). En 85 pacientes con LES, Stone et al.²³⁸ encuentran manifestaciones de SAF en 15 de 25 trasplantes renales con AAF y en 5 de 60 trasplantes renales sin dichos anticuerpos (p<0,0001).

Cuatro estudios prospectivos que suman 2215 trasplantes renales encuentran más complicaciones en los pacientes con SAF o con AAF^{234, 235, 240, 241}. En cuanto a la evolución del riñón trasplantado los datos son contradictorios. Wagenknecht et al.²⁴¹ encuentran más AAF en el grupo con pérdida del injerto que en el grupo con trasplante funcional (57% versus 35%; p: 0,02). Forman et al.²³⁵ no relacionan los anticuerpos anticardiolipina con la pérdida del injerto. Fernández-Fresnedo et al.²³⁴, en un estudio prospectivo de 197 trasplantes renales, la detección de AAF antes del trasplante (27%) no se asocian con mayor riesgo de complicaciones post-trasplante. Sin embargo, el 15,7% de pacientes con AAF de novo después del trasplante si presentan un aumento significativo de rechazo agudo del injerto.

En el caso de los trasplantes hepático y cardiaco, tampoco existen metaanálisis ni estudios controlados que evalúen el riesgo de complicaciones en pacientes con SAF o AAF. Un estudio retrospectivo de 35 pacientes con trasplante hepático²²⁹ encuentra anticuerpos anticardiolipina en los 7 pacientes con trombosis de la arteria hepática y en 15 de los 28 trasplantes sin trombosis (53,5%), pero otros estudios no confirman estos hallazgos. Dos estudios prospectivos que incluyen 45 pacientes^{242, 243} y dos retrospectivos con 299 pacientes^{244, 245} no encuentran mayor riesgo de trombosis después del trasplante hepático.

A pesar del riesgo de sangrado^{246, 247} hay acuerdo entre los expertos en recomendar un control riguroso de la anticoagulación antes y después del trasplante^{240, 246}. Si bien es cierto que se prefiere utilizar HBPM o heparina no fraccionada por su menor vida media²⁴⁸, los resultados son similares con anticoagulantes orales²³⁹.

Por último, dado el aumento del riesgo de trombosis y que la trombosis fulminante intra o post-trasplante puede constituir la primera manifestación de un SAF catastrófico (SAF catastrófico) o de un SAF no diagnosticado^{227, 249}, algunos expertos recomiendan un despistaje rutinario de en todos los pacientes antes del trasplante renal²³⁷. Otros solo lo recomiendan en pacientes con antecedentes de trombosis arterial y/o venosa^{232, 247}.

7.2 Anticuerpos antifosfolípidos y neoplasias

En pacientes con anticuerpos antifosfolípidos y neoplasias, ¿cuál debe ser la actitud terapéutica?

Recomendación: *Se recomienda realizar trombopprofilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) en pacientes con perfil serológico de alto riesgo y neoplasias, especialmente en aquellas*

situaciones de aumento de riesgo tromboembólico (cirugía, implantación de catéter, inicio de quimioterapia) (Recomendación de grado V).

Los pacientes con tumores, tanto sólidos como hematológicos, tienen mayor prevalencia de AAF que los controles^{250, 251}. Cuando se evalúa si existe una mayor incidencia de las manifestaciones tromboembólicas en estos pacientes los resultados son contradictorios. Hay estudios que encuentran un aumento de trombosis en los pacientes que tienen AAF²⁵², otros no encuentran esta asociación^{253, 254}.

La mayor incidencia de trombosis se ha descrito en tumores sólidos y en relación con AAF de isótopos Ig G o Ig A^{255, 256} y anticuerpos dirigidos contra el dominio I de la $\alpha 2$ GPI²⁵⁷. Aunque la presencia de AAF puede contribuir a un aumento de riesgo de trombosis en pacientes con malignidad²⁵⁸, no parece claro que los niveles de los AAF contribuyan en el mecanismo de la producción de trombosis en estos pacientes. Por el contrario, determinadas neoplasias como son las hematológicas o las linfoproliferativas pueden tener efecto en la producción de AAF, pero predominan los isotipos Ig M, no teniendo más riesgo de producir trombosis²⁵⁴. También es conocido que los niveles de AAF pueden ir disminuyendo, incluso desaparecer después de la instauración del tratamiento quimioterápico²⁵⁹. Por lo tanto, en estos pacientes los expertos coinciden en que es importante la tromboprofilaxis con HBPM, sobre todo en situaciones de riesgo de tromboembolismo (reposo prolongado, intervenciones quirúrgicas y/o la implantación de un catéter). Algunos estudios concluyen que la instauración de determinados tratamientos quimioterápicos tienen más riesgo de producir trombosis^{260, 261}. Basándose en esto los expertos entienden que sería recomendable la utilización de tromboprofilaxis primaria y que, además, en estos pacientes que han disminuido y/o desaparecido los niveles de AAF, se podría plantear la sustitución de anticoagulación por antiagregación.

El seguimiento de individuos sanos con AAF mostró un aumento de incidencia de tumores linfoproliferativos, concretamente con linfoma no-Hodking, respecto a la población general. Los autores concluyeron que la presencia de AAF puede ser un factor de riesgo para padecer neoplasias hematológicas y que debería ser tenido en cuenta en la evaluación inicial de pacientes de mayor edad, con títulos altos de AAF y ante la presencia de trombosis sin causa conocida²⁶². Otros estudios encuentran neoplasias hematológicas en un 26 % de pacientes con AAF²⁵⁹, con un riesgo 2,6 veces mayor de padecer este tipo de neoplasia²⁶³. Además, la neoplasia es una de las principales causas de muerte en estos pacientes¹⁹³. En un estudio retrospectivo, se compararon en pacientes con neoplasia sólida la presencia de AAF con o sin manifestaciones

tromboembólicas y con un grupo control; Encontraron un 8% de AAF en los pacientes con trombosis frente al 1,4 sin trombosis; solo en 4 pacientes se mantuvieron la positividad de AAF; en los pacientes con trombosis y AAF no hubo diferencias en las características demográficas, ni el patrón clínico ni en el pronóstico cuando se compararon con los pacientes con trombosis sin AAF. Ante estos resultados, junto con la baja titularidad y transitoriedad de los AAF, los autores concluyeron la ausencia del papel patogénico de los AAF en la trombosis en pacientes con cáncer sólido y trombosis²⁶⁴.

7.3 Suspensión temporal de la anticoagulación

En caso de necesidad de suspensión temporal de la anticoagulación en pacientes con SAF, ¿cuál debe ser la actitud terapéutica?

Recomendación: *Se recomienda suspender la anticoagulación en caso de procedimientos invasivos con moderado o alto riesgo hemorrágico y realizar terapia puente (Recomendación de grado D).*

Recomendación: *Como terapia puente se recomienda utilizar heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis individualizadas ajustadas por peso y función renal y suspenderla al menos 24 horas antes del procedimiento invasivo (Recomendación de grado D).*

Recomendación. *En pacientes embarazadas con SAF que utilizan heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis terapéuticas o intermedias, se recomienda suspenderla al menos 24 horas antes del parto u otros procedimientos. Durante el parto, no es necesario suspender el tratamiento en las pacientes que están utilizando ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis de 100 mg (Recomendación de grado D).*

Es escasa la evidencia sobre cómo suspender la anticoagulación en pacientes con SAF o presencia de AAF. Teniendo en cuenta que el 10% de los pacientes anticoagulados (con o sin SAF) van a ser intervenidos en un año, el manejo del perioperatorio en estos pacientes que pueden ser de alto riesgo trombótico es de vital importancia²⁶⁵.

El estudio BRIDGE, que sólo incluía pacientes con arritmia anticoagulados, no encontró diferencias significativas en el riesgo trombótico entre los pacientes que llevaron terapia puente y los que no, pero si se observó un aumento del riesgo hemorrágico comparado con los que no realizaron terapia puente, tanto del sangrado total (13,1% frente a 3,4%), como del sangrado

mayor (4,2%, frente a 0,9%)²⁶⁵. Los diferentes metaanálisis realizados han mostrado resultados similares^{266, 267}.

Otros ensayos clínicos incluyen pacientes muy heterogéneos o el tamaño muestral de pacientes con SAF es insuficiente²⁶⁶⁻²⁶⁸, lo que dificulta establecer recomendaciones. Así las recomendaciones encontradas en la literatura se basan, principalmente, en las guías del ACCP (2012) en las que se distingue en función del riesgo trombótico del paciente y del riesgo hemorrágico de la intervención o procedimiento^{265, 269}.

Posteriormente, extrapolando los datos del estudio BRIDGE, grupos de expertos han realizado nuevas recomendaciones para pacientes con riesgo trombótico bajo o intermedio, como sería la presencia de trombofilia adquirida²⁷⁰. Así se concluye lo siguiente: 1) en los pacientes con SAF (alto riesgo trombótico y/o trombosis venosa reciente <3 meses) pueden darse dos situaciones: a) si el riesgo hemorrágico es moderado o alto, se debe suspender el AVK al menos 3 o 4 días antes e iniciar heparina a dosis intermedias y reiniciar la anticoagulación lo antes posible con HBPM a dosis intermedias o terapéuticas si el paciente no tiene riesgo de sangrado; b) si el riesgo hemorrágico es bajo, no se debe suspender el AVK. 2) si el paciente es de riesgo trombótico intermedio (como la presencia de AAF o una trombosis venosa los 3 meses anteriores), si el riesgo hemorrágico es intermedio o alto, se debe suspender el AVK al menos 3 o 4 días antes e iniciar HBPM a dosis profilácticas, y mantener hasta poder reiniciar AVK, solapando ambos tratamientos durante al menos 4 días; si el riesgo hemorrágico es bajo, se recomienda no suspender AVK.

Por lo que respecta a los ACOD, las recomendaciones vienen de registros internacionales, o de estudios pivotaes. En general, los expertos no recomiendan utilizar HBPM, desde que se suspende el ACOD, al menos 72, 48 o 24 horas antes del procedimiento (se basan en la función renal del paciente para suspender antes) y si la duración del postoperatorio o la situación del paciente no permite reiniciar el ACOD, se recomienda iniciar HBPM a dosis profilácticas y manejo en función de la evolución del paciente^{270, 271}.

Grupos de expertos internacionales recomiendan en mujeres con SAF obstétrico embarazadas, que están con HBPM a dosis terapéuticas o intermedias suspender el tratamiento al menos 24 horas antes del procedimiento. En el caso de que utilicen AAS la terapia se puede mantener, y reiniciar la HBPM a dosis adecuadas en menos de 24-48 horas²⁶⁹.

El grupo de panelistas considera que los resultados del ensayo BRIDGE y de los metaanálisis son consistentes con respecto al alto riesgo hemorrágico de la terapia puente en general, y que en los casos de bajo riesgo se recomienda no utilizar heparina de bajo peso molecular; pero existe

poca evidencia con respecto a los pacientes con alto riesgo de trombosis como los pacientes con SAF. Por ello, el grupo de panelistas ha tenido en cuenta las recomendaciones de otros grupos de expertos y ha decidido recomendar, en pacientes con SAF, una terapia puente que sea un balance entre el riesgo beneficio de trombosis, pero minimizando el riesgo de sangrado de la cirugía.

Además, como en muchos pacientes con SAF existe un alto riesgo de recurrencia en el periodo de suspensión de la anticoagulación, el grupo de panelistas considera que en estos pacientes se debe evaluar el riesgo hemorrágico de la intervención y establecer terapias puentes adaptadas a este riesgo, de manera personalizada.

7.4 Síndrome antifosfolípido catastrófico

En un paciente con SAF catastrófico, ¿cuál debe ser la actitud terapéutica?

Recomendación: *En un paciente con SAF catastrófico el tratamiento inicial debe incluir la denominada triple terapia, que comprende: anticoagulación, preferentemente con heparina no fraccionada i.v., asociada a glucocorticoides a dosis altas, plasmaféresis y/o gammaglobulinas intravenosas (Recomendación de grado D).*

Recomendación: *En los casos refractarios a la triple terapia se puede considerar asociar rituximab o eculizumab (Recomendación de grado D).*

Debido a que la prevalencia del SAF catastrófico es muy baja (< 1% de todos los casos del SAF), toda la información más relevante disponible sobre esta rara, pero grave situación clínica, proviene de los datos del registro internacional de SAF catastrófico y que según las cifras actualizadas incluye información de aproximadamente 500 pacientes²⁷².

Aunque la mortalidad del SAF catastrófico ha disminuido en los últimos años, continúa siendo muy alta, (actualmente es del 63%)²⁷³. La mejoría en el pronóstico del SAF catastrófico puede haber sido debida a factores como: un reconocimiento más precoz, la corrección y tratamiento de los factores precipitantes (por ejemplo, la infección), y, como consecuencia de todo ello la instauración del tratamiento más rápidamente²⁷⁴.

El diagnóstico del SAF catastrófico se realiza basándose en los criterios de clasificación actualizados en 2005⁸ (ver Tabla 2). Al ser una entidad poco frecuente los expertos coinciden en

sospechar de un SAF catastrófico, sobre todo en todo en aquellos pacientes con aparición rápida de trombosis en varios órganos junto a la presencia de AAF. También como clave del diagnóstico diferencial, los estudios destacan la exclusión de otras enfermedades que afectan fundamentalmente a la microcirculación, como son la anemia hemolítica microangiopática o la púrpura trombopénica trombótica²⁷⁵; así como la eclampsia, la preeclampsia o el síndrome HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombopenia) en las pacientes embarazadas²⁷⁶. Por último, y debido a que en las dos terceras partes de los pacientes con SAF catastrófico hay algún factor precipitante, se incide en la identificación de estos factores, ya que su tratamiento o corrección puede mejorar la evolución del SAF catastrófico²⁷³. Entre estos factores se incluyen especialmente las infecciones (47%), el cáncer (18%), la cirugía (17%), la anticoagulación subterapéutica (11%), los anticonceptivos orales (7%), y el embarazo^{8, 276}.

La evidencia encontrada al respecto del tratamiento del SAF catastrófico se limita a estudios de series de casos y de consenso de expertos.

La anticoagulación es considerada el tratamiento fundamental del SAF catastrófico. La evidencia proviene del análisis de 280 pacientes con SAF catastrófico, de los cuales 244 pacientes recibieron cualquier tipo de anticoagulación, frente a 36 pacientes que no la recibieron. La supervivencia fue significativamente mayor en los pacientes anticoagulados (63% vs 22 %, $p < 0,0001$)⁸. Aunque no existen estudios para determinar el tipo de anticoagulación específica a utilizar, los autores concluyen en la utilización de la heparina no fraccionada debido sobre todo a la reversibilidad de su efecto y la preferencia de la vía intravenosa en pacientes más críticos²⁷⁴. No hay estudios prospectivos ni tampoco datos claramente significativos de la utilización de los glucocorticoides en el SAF catastrófico. La mayoría de los expertos recomiendan su uso para disminuir la respuesta inflamatoria tan intensa que se produce en el SAF catastrófico²⁷⁴. En la mayor parte de los casos descritos en la literatura se ha utilizado la combinación de anticoagulación y glucocorticoides^{272, 274}. Cuando se ha analizado de forma específica el impacto de los glucocorticoides en el pronóstico del SAF catastrófico no se han encontrado diferencias significativas²⁷⁷. Sin embargo, un gran número de los pacientes incluidos en el Registro Internacional de SAF catastrófico y en los casos aislados publicados eran tratados con esta combinación. Por esto, los grupos de expertos recomiendan siempre junto a la anticoagulación la utilización de glucocorticoides a dosis altas en bolos intravenosos (500-1000 mg/iv/3 días) seguidos de glucocorticoides v.o. (1mg/Kg)²⁷⁴. En el caso de infecciones graves asociadas se debería considerar la utilización de dosis más moderadas de glucocorticoides.

Debido al papel beneficioso de la plasmaféresis en pacientes con diferentes tipos de microangiopatía trombótica, así como el mecanismo patogénico aceptado que tienen los AAF⁷,

la plasmaféresis también ha sido propuesta como potencial tratamiento asociado a la anticoagulación y a los glucocorticoides en los pacientes con SAF catastrófico²⁷⁸. En un estudio donde 18 pacientes fueron tratados con triple terapia frente a 19 pacientes que solo se trataron con anticoagulación y glucocorticoides, se mostró una mayor supervivencia (77,8% vs 55,4 %; $p=0,083$) en los que recibieron triple terapia⁴.

En relación a las IGIV asociadas a la anticoagulación y los glucocorticoides, los estudios muestran que los pacientes que recibieron esta combinación tuvieron mayor supervivencia frente a los que no las recibieron²⁷⁴. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes las IGIV se han utilizado de forma conjunta con la plasmaféresis y también se ha visto mayor supervivencia con la combinación. Aunque no hay una dosis estandarizada definitiva²⁷⁶, se utiliza la pauta de 0,4 gr/Kg durante 5 días²⁷⁴. Hay autores que recomiendan administrar la IGIV después de que se haya realizado la plasmaféresis; sin embargo, otros expertos lo hacen coincidir con la plasmaféresis, suplementando al día siguiente 200mg/kg, para compensar las inmunoglobulinas que se han podido retirar durante la plasmaféresis.

En un último análisis del registro internacional de SAF catastrófico (registro CAPS)²⁷⁹, se evaluó la relación de la triple terapia con la mortalidad en estos pacientes. La triple terapia se asoció con una mayor supervivencia cuando se comparó con el grupo que no recibía el mismo tratamiento (odds ratio [OR] ajustado 7,7; IC 95% 2,0-29,7) o de otras combinaciones de tratamiento incluidas en la triple terapia (OR ajustado 6,8; IC 95% 1,7-26,9). La triple terapia dio lugar a una reducción del 47,1% de la mortalidad comparada con el grupo que no la recibía y del 34,4% cuando fue comparada con cualquier otra combinación de tratamientos. Los autores concluyeron que la triple terapia se asocia de forma independiente a una mayor tasa de supervivencia en pacientes con SAF catastrófico²⁷⁹. Por tanto, la actitud terapéutica actual de los expertos, ante el SAF catastrófico es la utilización de la triple terapia: anticoagulación, glucocorticoides, recambios plasmáticos y/o IGIV.

En la revisión del registro internacional de SAF catastrófico²⁸⁰, se han analizado los pacientes que han estado en tratamiento con rituximab. Se identificaron 20 pacientes en tratamiento con rituximab, en 8 de ellos como primera línea de tratamiento, y en el resto el rituximab fue administrado como terapia de rescate. En 15 de los 20 pacientes se describió una respuesta adecuada a rituximab.

El eculizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe la activación de la fracción C5 del complemento, y que está indicado en el síndrome urémico-hemolítico atípico y en la hemoglobinuria paroxística nocturna²⁸¹. Como la activación del complemento ha sido considerada un factor clave en modelos animales de SAF²⁸², el eculizumab ha sido utilizado en

casos aislados graves de SAF catastrófico²⁸³. Teniendo en cuenta que el eculizumab sólo se ha utilizado en un número muy reducido de pacientes con SAF catastrófico, a la espera de ensayos clínicos bien diseñados, los autores concluyen que el eculizumab podría utilizarse en situaciones de SAF catastrófico refractario a la triple terapia^{282, 283}.

Algunos autores recomiendan utilizar ciclofosfamida (CFM) en el SAC catastrófico asociado a LES. En un estudio se compararon las características demográficas, clínicas y de laboratorio de 103 pacientes con LES y SAF catastrófico asociado frente a 127 pacientes solo con SAF catastrófico primario²⁸⁴. En el 47 % de los pacientes LES-SAF en los que se le administró la CFM disminuyó significativamente la mortalidad (odds ratio= 0,20 (0,006-0,71 p=0,013). Los pacientes con SACF sin LES asociado, presentaron un incremento de la mortalidad (odds ratio = 8,5 (1,91—37,83), aunque estos pacientes eran más graves y con mayor número de órganos afectados.

Agenda de investigación

Después de la revisión sistemática sobre la evidencia científica existente para el manejo del SAF primario, realizada para la elaboración de estas recomendaciones, el panel de expertos considera que quedan múltiples aspectos por incluir en la futura agenda de investigación. Entre otros se pueden mencionar los siguientes:

DetECCIÓN DE AAF / Nuevos AAF

- Se necesitan investigaciones que puedan avanzar en un mejor conocimiento del valor patogénico tanto de los AAF incluidos como de los que no lo están en los criterios de clasificación del SAF primario.
- Se deberán realizar investigaciones que permitan consensuar las técnicas más idóneas para identificar los AAF relacionados con la patogenia de las trombosis y de la morbilidad durante el embarazo.
- Se necesitan estudios tanto in vitro como in vivo, para identificar los AAF implicados en la patogenia del SAF, que ayuden a diseñar ensayos clínicos en pacientes sin manifestaciones clínicas.
- Es necesario realizar ensayos clínicos adicionales con ACOD y en diferentes situaciones clínicas para poder confirmar su eficacia y seguridad en el SAF.

Profilaxis primaria:

- Es necesario desarrollar nuevas herramientas o scores que permitan identificar aquellos individuos asintomáticos portadores de AAF en riesgo de desarrollar fenómenos trombóticos, y especialmente manifestaciones obstétricas de la enfermedad.
- Se necesitan estudios prospectivos multicéntricos que permitan determinar cuál es la profilaxis primaria más efectiva en individuos asintomáticos portadores de AAF estratificados de acuerdo al perfil de riesgo.

Trombofilaxis secundaria

- Es necesario realizar estudios específicos en pacientes con trombosis venosas y arteriales, que incluyan pacientes con diferentes perfiles de riesgo (triple positividad o presencia concomitante de otros factores de riesgo protrombótico).
- Son necesarios estudios prospectivos que evalúen la posibilidad de suspender la anticoagulación en pacientes con trombosis venosas con bajo riesgo de recurrencia (no triple

positividad, isotipos IgM o trombosis coincidiendo con otras situaciones de riesgo como anticonceptivos, cirugía etc.).

- Se necesitan también estudios prospectivos que comparen la eficacia de tratar con anticoagulación aislada frente a la combinación con antiagregación en pacientes con trombosis arteriales.

SAF obstétrico:

- Se necesitan más ECA, con calidad metodológica, para investigar la eficacia de la HBPM y el ácido acetil salicílico a dosis bajas como tratamiento en el SAF obstétrico en sus diferentes variantes, así como el uso de otros tratamientos aislados o combinados.

- Se constata la necesidad de realizar estudios, bien diseñados y a largo plazo, sobre el seguimiento y manejo individualizado de las pacientes con SAF obstétrico tras el embarazo.

- Es necesario realizar estudios de calidad sobre la necesidad de administrar profilaxis antitrombótica a las pacientes con SAF que van a realizar técnicas de reproducción asistida.

SAF obstétrico refractario:

- Se deben desarrollar nuevas herramientas o scores que permitan identificar aquellos pacientes con SAF obstétrico que presenten un alto riesgo de recurrencia.

- Es necesario diseñar estudios prospectivos multicéntricos que permitan determinar cuál es el papel de la HCQ y/o de la prednisona en el tratamiento del SAF obstétrico refractario.

SAF recurrente:

- Se necesitan estudios prospectivos multicéntricos que permitan determinar el papel de la HCQ en la prevención de recurrencia trombótica en pacientes de alto riesgo.

- Es necesario diseñar estudios prospectivos multicéntricos que permitan determinar el papel del rituximab en la prevención de recurrencia trombótica en pacientes de alto riesgo.

SAF catastrófico:

- Hay que desarrollar nuevas herramientas o scores que permitan identificar aquellos individuos con SAF en alto riesgo de desarrollar un SAF catastrófico.

- Son necesarios más estudios prospectivos multicéntricos que permitan determinar el papel de la terapia biológica en pacientes con SAF catastrófico refractario a la triple terapia.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

FINANCIADOR

Fundación Española de Reumatología.

AGRADECIMIENTOS

Declaración de intereses

ANEXOS

Anexo 1. Niveles de evidencia y grados de recomendación

Niveles de evidencia y grados de recomendación de SIGN

Niveles de evidencia	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.
Grados de recomendación	
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran concordancia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran concordancia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+.
C	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++.
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+.

Los estudios clasificados como 1- y 2- no deberían usarse para la elaboración de recomendaciones por su alta posibilidad de sesgo.

Buena práctica clínica*

√ Práctica recomendada basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor.

** En ocasiones el grupo elaborador se percata de algún aspecto práctico importante sobre el que se quiere hacer énfasis y para el cual no existe, probablemente, ninguna evidencia que lo soporte. En general, estos casos tienen que ver con algún aspecto del tratamiento considerado buena práctica clínica y que nadie cuestionaría habitualmente. Estos aspectos son valorados como puntos de buena práctica clínica. Estos mensajes no son una alternativa a las recomendaciones basadas en la evidencia, sino que deben considerarse únicamente cuando no existe otra manera de destacar dicho aspecto.*

Bibliografía

1. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, Erkan D, Boffa MC, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*. 2003;12(7):530-534.
2. Hughes GR. The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet*. 1993;342(8867):341-344.
3. 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;4(2):295-306.
4. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, Erkan D, Gomez-Puerta JA, Ramos-Casals M, et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2568-2576.
5. de Jesus GR, Agmon-Levin N, Andrade CA, Andreoli L, Chighizola CB, Porter TF, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force report on obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2014;13(8):795-813.
6. Arnaud L, Conti F, Massaro L, Denas G, Chasset F, Pengo V. Primary thromboprophylaxis with low-dose aspirin and antiphospholipid antibodies: Pro's and Con's. *Autoimmun Rev*. 2017;16(11):1103-1108.
7. Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(11):1033-1044.
8. Cervera R, Font J, Gomez-Puerta JA, Espinosa G, Cucho M, Bucciarelli S, et al. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(8):1205-1209.
9. Sater MS, Finan RR, Abu-Hijleh FM, Abu-Hijleh TM, Almawi WY. Anti-phosphatidylserine, anti-cardiolipin, anti-beta2 glycoprotein I and anti-prothrombin antibodies in recurrent miscarriage at 8-12 gestational weeks. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;163(2):170-174.
10. Silver RM, Parker CB, Reddy UM, Goldenberg R, Coustan D, Dudley DJ, et al. Antiphospholipid antibodies in stillbirth. *Obstet Gynecol*. 2013;122(3):641-657.
11. Abou-Nassar K, Carrier M, Ramsay T, Rodger MA. The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2011;128(1):77-85.
12. Helgadottir LB, Skjeldestad FE, Jacobsen AF, Sandset PM, Jacobsen EM. The association of antiphospholipid antibodies with intrauterine fetal death: a case-control study. *Thromb Res*. 2012;130(1):32-37.
13. Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R, Rodrigo-Anoro MJ, Farran-Codina I, Cabero-Roura L, Vilardell-Tarres M. Anti-beta(2)-glycoprotein-I and anti-phosphatidylserine antibodies in women with spontaneous pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2010;93(7):2330-2336.
14. Oron G, Ben-Haroush A, Goldfarb R, Molad Y, Hod M, Bar J. Contribution of the addition of anti-beta2-glycoprotein to the classification of antiphospholipid syndrome in predicting adverse pregnancy outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24(4):606-609.
15. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gresele P, Barcellona D, Erba N, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2010;8(2):237-242.

16. Saccone G, Berghella V, Maruotti GM, Ghi T, Rizzo G, Simonazzi G, et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(5):525.e521-525.e512.
17. Bergrem A, Jacobsen EM, Skjeldestad FE, Jacobsen AF, Skogstad M, Sandset PM. The association of antiphospholipid antibodies with pregnancy-related first time venous thrombosis--a population-based case-control study. *Thromb Res.* 2010;125(5):e222-227.
18. Liu XL, Xiao J, Zhu F. Anti-beta2 glycoprotein I antibodies and pregnancy outcome in antiphospholipid syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92(2):234-237.
19. Cojocar IM, Cojocar M, Burcin C, Atanasiu A. Evaluation of antiphospholipid antibodies in young women with ischemic stroke. *Rom J Intern Med.* 2007;45(2):201-204.
20. de Groot PG, Lutters B, Derksen RH, Lisman T, Meijers JC, Rosendaal FR. Lupus anticoagulants and the risk of a first episode of deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005;3(9):1993-1997.
21. Deeb A, Hamdoun S, Dababo K. Prevalence of antiphospholipid antibodies in Syrian patients with thrombosis. *Iran J Immunol.* 2009;6(3):154-159.
22. Hernandez-Molina G, Espericueta-Arriola G, Cabral AR. The role of lupus anticoagulant and triple marker positivity as risk factors for rethrombosis in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(3):382-388.
23. Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, Cucchini U, Noventa F, Iliceto S. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost.* 2005;93(6):1147-1152.
24. Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M, Bertero MT, Sciascia S, Scarpato S, et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers: a prospective multicentre follow-up study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):1083-1086.
25. Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M, Nuzzo M, Rampudda M, Bertero MT, et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers. A multicentre, retrospective follow-up study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(3):397-399.
26. Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, Rosendaal FR, de Groot PG, Algra A. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *Lancet Neurol.* 2009;8(11):998-1005.
27. Zoghiami-Rintelen C, Vormittag R, Sailer T, Lehr S, Quehenberger P, Rumpold H, et al. The presence of IgG antibodies against beta2-glycoprotein I predicts the risk of thrombosis in patients with the lupus anticoagulant. *J Thromb Haemost.* 2005;3(6):1160-1165.
28. Bashshur ZF, Taher A, Masri AF, Najjar D, Arayssi TK, Nouredin BN. Anticardiolipin antibodies in patients with retinal vein occlusion and no risk factors: a prospective study. *Retina.* 2003;23(4):486-490.
29. Christopher R, Nagaraja D, Dixit NS, Narayanan CP. Anticardiolipin antibodies: a study in cerebral venous thrombosis. *Acta Neurol Scand.* 1999;99(2):121-124.
30. Finazzi G, Brancaccio V, Moia M, Ciaverella N, Mazzucconi MG, Schinco PC, et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four-year prospective study from the Italian Registry. *Am J Med.* 1996;100(5):530-536.
31. Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L, Goldhaber SZ, Schur PH, Hennekens CH, et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1992;117(12):997-1002.
32. Palomo I, Pereira J, Alarcon M, Vasquez M, Pinochet C, Velez MT, et al. Prevalence and isotype distribution of antiphospholipid antibodies in unselected Chilean patients with venous and arterial thrombosis. *Clin Rheumatol.* 2004;23(2):129-133.
33. Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, Moutsopoulos HM. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 2009;61(1):29-36.

34. Turiel M, Sarzi-Puttini P, Peretti R, Rossi E, Atzeni F, Parsons W, et al. Thrombotic risk factors in primary antiphospholipid syndrome: a 5-year prospective study. *Stroke*. 2005;36(7):1490-1494.
35. Amory CF, Levine SR, Brey RL, Gebregziabher M, Tuhim S, Tilley BC, et al. Antiphospholipid Antibodies and Recurrent Thrombotic Events: Persistence and Portfolio. *Cerebrovasc Dis*. 2015;40(5-6):293-300.
36. Forastiero R, Martinuzzo M, Pombo G, Puente D, Rossi A, Celebrin L, et al. A prospective study of antibodies to beta2-glycoprotein I and prothrombin, and risk of thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2005;3(6):1231-1238.
37. Tektonidou MG, Ioannidis JP, Boki KA, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Prognostic factors and clustering of serious clinical outcomes in antiphospholipid syndrome. *Qjm*. 2000;93(8):523-530.
38. Zanon E, Prandoni P, Vianello F, Saggiorato G, Carraro G, Bagatella P, et al. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies in patients with acute venous thromboembolism: prevalence and association with recurrent thromboembolism. *Thromb Res*. 1999;96(4):269-274.
39. Bertolaccini ML, Amengual O, Andreoli L, Atsumi T, Chighizola CB, Forastiero R, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force. Report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends. *Autoimmun Rev*. 2014;13(9):917-930.
40. Pengo V, Ruffatti A, Tonello M, Cuffaro S, Banzato A, Bison E, et al. Antiphospholipid syndrome: antibodies to Domain 1 of beta2-glycoprotein 1 correctly classify patients at risk. *J Thromb Haemost*. 2015;13(5):782-787.
41. Pengo V, Ruffatti A, Tonello M, Hoxha A, Bison E, Denas G, et al. Antibodies to Domain 4/5 (Dm4/5) of beta2-Glycoprotein 1 (beta2GP1) in different antiphospholipid (aPL) antibody profiles. *Thromb Res*. 2015;136(1):161-163.
42. Meijide H, Sciascia S, Sanna G, Khamashta MA, Bertolaccini ML. The clinical relevance of IgA anticardiolipin and IgA anti-beta2 glycoprotein I antiphospholipid antibodies: a systematic review. *Autoimmun Rev*. 2013;12(3):421-425.
43. Bertolaccini ML, Sciascia S, Murru V, Garcia-Fernandez C, Sanna G, Khamashta MA. Prevalence of antibodies to prothrombin in solid phase (aPT) and to phosphatidylserine-prothrombin complex (aPS/PT) in patients with and without lupus anticoagulant. *Thromb Haemost*. 2013;109(2):207-213.
44. Sciascia S, Khamashta MA, Bertolaccini ML. New tests to detect antiphospholipid antibodies: antiprothrombin (aPT) and anti-phosphatidylserine/prothrombin (aPS/PT) antibodies. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(5):415.
45. Amengual O, Forastiero R, Sugiura-Ogasawara M, Otomo K, Oku K, Favas C, et al. Evaluation of phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody testing for the diagnosis of antiphospholipid syndrome: results of an international multicentre study. *Lupus*. 2017;26(3):266-276.
46. Sanmarco M, Alessi MC, Harle JR, Sapin C, Aillaud MF, Gentile S, et al. Antibodies to phosphatidylethanolamine as the only antiphospholipid antibodies found in patients with unexplained thromboses. *Thromb Haemost*. 2001;85(5):800-805.
47. Sanmarco M, Gayet S, Alessi MC, Audrain M, de Maistre E, Gris JC, et al. Antiphosphatidylethanolamine antibodies are associated with an increased odds ratio for thrombosis. A multicenter study with the participation of the European Forum on antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost*. 2007;97(6):949-954.
48. Staub HL, Bertolaccini ML, Khamashta MA. Anti-phosphatidylethanolamine antibody, thromboembolic events and the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2012;12(2):230-234.

49. Staub HL, Harris EN, Khamashta MA, Savidge G, Chahade WH, Hughes GR. Antibody to phosphatidylethanolamine in a patient with lupus anticoagulant and thrombosis. *Ann Rheum Dis.* 1989;48(2):166-169.
50. Blaschek MA, Boehme M, Jouquan J, Simitzis AM, Fifas S, Le Goff P, et al. Relation of antivimentin antibodies to anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1988;47(9):708-716.
51. Ortona E, Capozzi A, Colasanti T, Conti F, Alessandri C, Longo A, et al. Vimentin/cardioliopin complex as a new antigenic target of the antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2010;116(16):2960-2967.
52. Arnold J, Holmes Z, Pickering W, Farmer C, Regan L, Cohen H. Anti-beta 2 glycoprotein 1 and anti-annexin V antibodies in women with recurrent miscarriage. *Br J Haematol.* 2001;113(4):911-914.
53. de Laat B, Derksen RH, Mackie IJ, Roest M, Schoormans S, Woodhams BJ, et al. Annexin A5 polymorphism (-1C-->T) and the presence of anti-annexin A5 antibodies in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(11):1468-1472.
54. Nojima J, Kuratsune H, Suehisa E, Futsukaichi Y, Yamanishi H, Machii T, et al. Association between the prevalence of antibodies to beta(2)-glycoprotein I, prothrombin, protein C, protein S, and annexin V in patients with systemic lupus erythematosus and thrombotic and thrombocytopenic complications. *Clin Chem.* 2001;47(6):1008-1015.
55. Cesarman-Maus G, Rios-Luna NP, Deora AB, Huang B, Villa R, Cravioto Mdel C, et al. Autoantibodies against the fibrinolytic receptor, annexin 2, in antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2006;107(11):4375-4382.
56. Hajjar KA, Jacovina AT, Chacko J. An endothelial cell receptor for plasminogen/tissue plasminogen activator. I. Identity with annexin II. *J Biol Chem.* 1994;269(33):21191-21197.
57. Kaczan-Bourgeois D, Salles JP, Hullin F, Fauvel J, Moisand A, Duga-Neulat I, et al. Increased content of annexin II (p36) and p11 in human placenta brush-border membrane vesicles during syncytiotrophoblast maturation and differentiation. *Placenta.* 1996;17(8):669-676.
58. Borrell M, Tirado I, Mateo J, Oliver A, Santamaria A, Fontcuberta J. IgM anti-protein S antibodies as a risk factor for venous thrombosis. *Haematologica.* 2008;93(7):1115-1117.
59. Sciascia S, Baldovino S, Schreiber K, Solfiatti L, Radin M, Cuadrado MJ, et al. Thrombotic risk assessment in antiphospholipid syndrome: the role of new antibody specificities and thrombin generation assay. *Clin Mol Allergy.* 2016;14:6.
60. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost.* 2009;7(10):1737-1740.
61. Moore GW. Recent guidelines and recommendations for laboratory detection of lupus anticoagulants. *Semin Thromb Hemost.* 2014;40(2):163-171.
62. Parmar K, Lefkou E, Doughty H, Connor P, Hunt BJ. The utility of the Taipan snake venom assay in assessing lupus anticoagulant status in individuals receiving or not receiving an oral vitamin K antagonist. *Blood Coagulation & Fibrinolysis: June 2009 - Volume 20 - Issue 4 - p 271-275.*
63. Moore GW. Combining Taipan snake venom time/Ecarin time screening with the mixing studies of conventional assays increases detection rates of lupus anticoagulants in orally anticoagulated patients. *Thromb J.* 2007;5:12.
64. Tripodi A, de Laat B, Wahl D, Ageno W, Cosmi B, Crowther M. Monitoring patients with the lupus anticoagulant while treated with vitamin K antagonists: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016;14(11):2304-2307.

65. Sciascia S, Lopez-Pedrerera C, Cecchi I, Pecoraro C, Roccatello D, Cuadrado MJ. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(10):1726-1735.
66. Crowl A, Schullo-Feulner A, Moon JY. Warfarin monitoring in antiphospholipid syndrome and lupus anticoagulant. *Ann Pharmacother*. 2014;48(11):1479-1483.
67. Lawrie AS, Purdy G, Mackie IJ, Machin SJ. Monitoring of oral anticoagulant therapy in lupus anticoagulant positive patients with the anti-phospholipid syndrome. *Br J Haematol*. 1997;98(4):887-892.
68. Efthymiou M, Lawrie AS, Mackie I, Arachchillage D, Lane PJ, Machin S, et al. Thrombin generation and factor X assays for the assessment of warfarin anticoagulation in thrombotic antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2015;135(6):1191-1197.
69. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, Thompson JL, Sacco RL, Sciacca RR, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *Jama*. 2004;291(5):576-584.
70. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e419S-e496S.
71. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315-352.
72. Cuadrado MJ, Bertolaccini ML, Seed PT, Tektonidou MG, Aguirre A, Mico L, et al. Low-dose aspirin vs low-dose aspirin plus low-intensity warfarin in thromboprophylaxis: a prospective, multicentre, randomized, open, controlled trial in patients positive for antiphospholipid antibodies (ALIWAPAS). *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(2):275-284.
73. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus*. 2011;20(2):206-218.
74. Hisada R, Kato M, Sugawara E, Fujieda Y, Oku K, Bohgaki T, et al. Thrombotic risk stratification by platelet count in patients with antiphospholipid antibodies: a longitudinal study. *J Thromb Haemost*. 2017;15(9):1782-1787.
75. Oku K, Amengual O, Yasuda S, Atsumi T. How to Identify High-Risk APS Patients: Clinical Utility and Predictive Values of Validated Scores. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(8):51.
76. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Testa S, Fierro T, Marongiu F, 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):4714-4718.
77. Giron-Gonzalez JA, Garcia del Rio E, Rodriguez C, Rodriguez-Martorell J, Serrano A. Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals. *J Rheumatol*. 2004;31(8):1560-1567.
78. Erkan D, Harrison MJ, Levy R, Peterson M, Petri M, Sammaritano L, et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. *Arthritis Rheum*. 2007;56(7):2382-2391.
79. Arnaud L, Mathian A, Devilliers H, Ruffatti A, Tektonidou M, Forastiero R, et al. Patient-level analysis of five international cohorts further confirms the efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *Autoimmun Rev*. 2015;14(3):192-200.
80. Mustonen P, Lehtonen KV, Javela K, Puurunen M. Persistent antiphospholipid antibody (aPL) in asymptomatic carriers as a risk factor for future thrombotic events: a nationwide prospective study. *Lupus*. 2014;23(14):1468-1476.

81. Comellas-Kirkerup L, Hernandez-Molina G, Cabral AR. Antiphospholipid-associated thrombocytopenia or autoimmune hemolytic anemia in patients with or without definite primary antiphospholipid syndrome according to the Sapporo revised classification criteria: a 6-year follow-up study. *Blood*. 2010;116(16):3058-3063.
82. Demetrio Pablo R, Munoz P, Lopez-Hoyos M, Calvo V, Riancho L, Martinez-Taboada VM. Thrombocytopenia as a thrombotic risk factor in patients with antiphospholipid antibodies without disease criteria. *Med Clin (Barc)*. 2017;148(9):394-400.
83. Hereng T, Lambert M, Hachulla E, Samor M, Dubucquoi S, Caron C, et al. Influence of aspirin on the clinical outcomes of 103 anti-phospholipid antibodies-positive patients. *Lupus*. 2008;17(1):11-15.
84. Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G, Mercier E, Marchetti T, Balducchi JP, et al. Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study. *Blood*. 2014;123(3):404-413.
85. Mak A, Cheung MW, Cheak AA, Ho RC. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(2):281-288.
86. Ziakas PD, Pavlou M, Voulgarelis M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010;115(6):1256-1262.
87. van Hoorn ME, Hague WM, van Pampus MG, Bezemer D, de Vries JI. Low-molecular-weight heparin and aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with antiphospholipid antibodies: the FRUIT-RCT. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;197:168-173.
88. Amengual O, Fujita D, Ota E, Carmona L, Oku K, Sugiura-Ogasawara M, et al. Primary prophylaxis to prevent obstetric complications in asymptomatic women with antiphospholipid antibodies: a systematic review. *Lupus*. 2015;24(11):1135-1142.
89. Del Ross T, Ruffatti A, Visentin MS, Tonello M, Calligaro A, Favaro M, et al. Treatment of 139 pregnancies in antiphospholipid-positive women not fulfilling criteria for antiphospholipid syndrome: a retrospective study. *J Rheumatol*. 2013;40(4):425-429.
90. Kahwa EK, Sargeant LA, McCaw-Binns A, McFarlane-Anderson N, Smikle M, Forrester T, et al. Anticardiolipin antibodies in Jamaican primiparae. *J Obstet Gynaecol*. 2006;26(2):122-126.
91. Cowchock S, Reece EA. Do low-risk pregnant women with antiphospholipid antibodies need to be treated? Organizing Group of the Antiphospholipid Antibody Treatment Trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176(5):1099-1100.
92. Lazzaroni MG, Andreoli L, Chighizola CB, Ross TD, Gerosa M, Kuzenko A, et al. OP0046 Risk factors for adverse pregnancy outcome in antiphospholipid antibodies carriers: results from a multicenter Italian cohort over 20 years of experience. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(Suppl 2):70.
93. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):401s-428s.
94. Derksen RH, de Groot PG. Towards evidence-based treatment of thrombotic antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2010;19(4):470-474.
95. Erkan D, Aguiar CL, Andrade D, Cohen H, Cuadrado MJ, Danowski A, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimmun Rev*. 2014;13(6):685-696.
96. Espinosa G, Cervera R. Thromboprophylaxis and obstetric management of the antiphospholipid syndrome. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(4):601-614.

97. Farmer-Boatwright MK, Roubey RA. Venous thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(3):321-325.
98. Lim W. Prevention of thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;2016(1):707-713.
99. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *Jama.* 2006;295(9):1050-1057.
100. Meroni PL, Moia M, Derksen RH, Tincani A, McIntyre JA, Arnout JM, et al. Venous thromboembolism in the antiphospholipid syndrome: management guidelines for secondary prophylaxis. *Lupus.* 2003;12(7):504-507.
101. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med.* 1995;332(15):993-997.
102. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med.* 2003;349(12):1133-1138.
103. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, Schinco P, Wisloff F, Musial J, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost.* 2005;3(5):848-853.
104. Ost D, Tepper J, Mihara H, Lander O, Heinzer R, Fein A. Duration of anticoagulation following venous thromboembolism: a meta-analysis. *Jama.* 2005;294(6):706-715.
105. Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashta MA. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 2007;57(8):1487-1495.
106. Ames PR, Ciampa A, Margaglione M, Scenna G, Iannaccone L, Brancaccio V. Bleeding and re-thrombosis in primary antiphospholipid syndrome on oral anticoagulation: an 8-year longitudinal comparison with mitral valve replacement and inherited thrombophilia. *Thromb Haemost.* 2005;93(4):694-699.
107. Derksen RH, de Groot PG, Kater L, Nieuwenhuis HK. Patients with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long term anticoagulant treatment. *Ann Rheum Dis.* 1993;52(9):689-692.
108. Krnic-Barrie S, O'Connor CR, Looney SW, Pierangeli SS, Harris EN. A retrospective review of 61 patients with antiphospholipid syndrome. Analysis of factors influencing recurrent thrombosis. *Arch Intern Med.* 1997;157(18):2101-2108.
109. Munoz-Rodriguez FJ, Font J, Cervera R, Reverter JC, Tassies D, Espinosa G, et al. Clinical study and follow-up of 100 patients with the antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 1999;29(3):182-190.
110. Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med.* 1992;117(4):303-308.
111. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hunt BJ, Escudero A, Cuadrado MJ, Hughes GR. Bleeding and recurrent thrombosis in definite antiphospholipid syndrome: analysis of a series of 66 patients treated with oral anticoagulation to a target international normalized ratio of 3.5. *Arch Intern Med.* 2002;162(10):1164-1169.
112. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, Donovan D, Moffatt K, Johnston M, et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood.* 1995;86(10):3685-3691.
113. Prandoni P, Simioni P, Girolami A. Antiphospholipid antibodies, recurrent thromboembolism, and intensity of warfarin anticoagulation. *Thromb Haemost.* 1996;75(5):859.
114. Rance A, Emmerich J, Fiessinger JN. Anticardiolipin antibodies and recurrent thromboembolism. *Thromb Haemost.* 1997;77(1):221-222.

115. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. *Am J Med.* 1998;104(4):332-338.
116. Oliva Berini E, Galan Alvarez P, Pacheco Onrubia AM. Comparison of quality and hemorrhagic risk of oral anticoagulant therapy using acenocoumarol versus warfarin. *Med Clin (Barc).* 2008;131(3):96-97.
117. Pattacini C, Manotti C, Pini M, Quintavalla R, Dettori AG. A comparative study on the quality of oral anticoagulant therapy (warfarin versus acenocoumarol). *Thromb Haemost.* 1994;71(2):188-191.
118. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 1999;340(12):901-907.
119. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):454s-545s.
120. Garcia D, Akl EA, Carr R, Kearon C. Antiphospholipid antibodies and the risk of recurrence after a first episode of venous thromboembolism: a systematic review. *Blood.* 2013;122(5):817-824.
121. Riancho-Zarrabeitia L, Daroca G, Munoz P, Lopez-Hoyos M, Haya A, Martinez-Taboada VM. Serological evolution in women with positive antiphospholipid antibodies. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(3):397-402.
122. Sciascia S, Coloma-Bazan E, Radin M, Bertolaccini ML, Lopez-Pedrerera C, Espinosa G, et al. Can we withdraw anticoagulation in patients with antiphospholipid syndrome after seroconversion? *Autoimmun Rev.* 2017;16(11):1109-1114.
123. Okuma H, Kitagawa Y, Yasuda T, Tokuoka K, Takagi S. Comparison between single antiplatelet therapy and combination of antiplatelet and anticoagulation therapy for secondary prevention in ischemic stroke patients with antiphospholipid syndrome. *Int J Med Sci.* 2009;7(1):15-18.
124. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45(7):2160-2236.
125. Legault KJ, Ugarte A, Crowther MA, Ruiz-Irastorza G. Prevention of Recurrent Thrombosis in Antiphospholipid Syndrome: Different from the General Population? *Curr Rheumatol Rep.* 2016;18(5):26.
126. Chighizola CB, Raimondo MG, Meroni PL. Management of Thrombotic Antiphospholipid Syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2017.
127. Keeling D, Mackie I, Moore GW, Greer IA, Greaves M. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol.* 2012;157(1):47-58.
128. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet.* 2010;376(9751):1498-1509.
129. Chighizola CB, Ubiali T, Meroni PL. Treatment of Thrombotic Antiphospholipid Syndrome: The Rationale of Current Management-An Insight into Future Approaches. *J Immunol Res.* 2015;2015:951424.
130. Bick RL, Rice J. Long-term outpatient dalteparin (fragmin) therapy for arterial and venous thrombosis: efficacy and safety--a preliminary report. *Clin Appl Thromb Hemost.* 1999;5 Suppl 1:S67-71.
131. Vargas-Hitos JA, Ateka-Barrutia O, Sangle S, Khamashta MA. Efficacy and safety of long-term low molecular weight heparin in patients with antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(9):1652-1654.

132. Scoble T, Wijetilleka S, Khamashta MA. Management of refractory anti-phospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2011;10(11):669-673.
133. Rosa RF, Ugolini-Lopes MR, Zeinad-Valim AK, D'Amico E, Andrade D. Difficult clinical situations in the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(4):29.
134. Fujieda Y AO, Watanabe T. Dual antiplatelet therapy as prophylaxis of recurrent arterial thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2012;64(Suppl 10):S1036.
135. Belizna C. Hydroxychloroquine as an anti-thrombotic in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2015;14(4):358-362.
136. Nuri E, Taraborelli M, Andreoli L, Tonello M, Gerosa M, Calligaro A, et al. Long-term use of hydroxychloroquine reduces antiphospholipid antibodies levels in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Immunol Res.* 2017;65(1):17-24.
137. Broder A, Putterman C. Hydroxychloroquine use is associated with lower odds of persistently positive antiphospholipid antibodies and/or lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2013;40(1):30-33.
138. Schmidt-Tanguy A, Voswinkel J, Henrion D, Subra JF, Loufrani L, Rohmer V, et al. Antithrombotic effects of hydroxychloroquine in primary antiphospholipid syndrome patients. *J Thromb Haemost.* 2013;11(10):1927-1929.
139. Owens AP, 3rd, Mackman N. The antithrombotic effects of statins. *Annu Rev Med.* 2014;65:433-445.
140. Erkan D, Willis R, Murthy VL, Basra G, Vega J, Ruiz-Limon P, et al. A prospective open-label pilot study of fluvastatin on proinflammatory and prothrombotic biomarkers in antiphospholipid antibody positive patients. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1176-1180.
141. Erkan D, Vega J, Ramon G, Kozora E, Lockshin MD. A pilot open-label phase II trial of rituximab for non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2013;65(2):464-471.
142. Pons I, Espinosa G, Cervera R. [Efficacy and safety of rituximab in the treatment of primary antiphospholipid syndrome: analysis of 24 cases from the bibliography review]. *Med Clin (Barc).* 2015;144(3):97-104.
143. Sciascia S, Giachino O, Roccatello D. Prevention of thrombosis relapse in antiphospholipid syndrome patients refractory to conventional therapy using intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(3):409-413.
144. Tenti S, Guidelli GM, Bellisai F, Galeazzi M, Fioravanti A. Long-term treatment of antiphospholipid syndrome with intravenous immunoglobulin in addition to conventional therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(6):877-882.
145. Chaturvedi S, McCrae KR. The antiphospholipid syndrome: still an enigma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015:53-60.
146. Khamashta M, Taraborelli M, Sciascia S, Tincani A. Antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016;30(1):133-148.
147. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2499-2510.
148. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(9):799-808.
149. Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(15):1406-1415.
150. Goldhaber SZ, Eriksson H, Kakkar A, Schellong S, Feuring M, Fraessdorf M, et al. Efficacy of dabigatran versus warfarin in patients with acute venous thromboembolism in the presence of thrombophilia: Findings from RE-COVER(R), RE-COVER II, and RE-MEDY. *Vasc Med.* 2016;21(6):506-514.

151. Cohen H, Hunt BJ, Efthymiou M, Arachchilage DR, Mackie IJ, Clawson S, et al. Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol.* 2016;3(9):e426-436.
152. Woller SC, Stevens SM, Kaplan DA, Branch DW, Aston VT, Wilson EL, et al. Apixaban for the Secondary Prevention of Thrombosis Among Patients With Antiphospholipid Syndrome: Study Rationale and Design (ASTRO-APS). *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016;22(3):239-247.
153. Chighizola CB, Moia M, Meroni PL. New oral anticoagulants in thrombotic antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2014;23(12):1279-1282.
154. White CW, Thomason AR, Boyd K. Role of Novel Oral Anticoagulants in the Treatment of Antiphospholipid Syndrome. *Hosp Pharm.* 2016;51(9):759-767.
155. Rai RS, Clifford K, Cohen H, Regan L. High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Hum Reprod.* 1995;10(12):3301-3304.
156. Ismail AM, Hamed AH, Saso S, Abu-Elhasan AM, Abu-Elghar MM, Abdelmegeed AN. Randomized controlled study of pre-conception thromboprophylaxis among patients with recurrent spontaneous abortion related to antiphospholipid syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;132(2):219-223.
157. Balasch J, Carmona F, Lopez-Soto A, Font J, Creus M, Fabregues F, et al. Low-dose aspirin for prevention of pregnancy losses in women with primary antiphospholipid syndrome. *Hum Reprod.* 1993;8(12):2234-2239.
158. Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol.* 2002;99(1):135-144.
159. Zhang T, Ye X, Zhu T, Xiao X, Liu Y, Wei X, et al. Antithrombotic Treatment for Recurrent Miscarriage: Bayesian Network Meta-Analysis and Systematic Review. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(45):e1732.
160. Dendrinou S, Sakkas E, Makrakis E. Low-molecular-weight heparin versus intravenous immunoglobulin for recurrent abortion associated with antiphospholipid antibody syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;104(3):223-225.
161. Fouda UM, Sayed AM, Ramadan DI, Fouda IM. Efficacy and safety of two doses of low molecular weight heparin (enoxaparin) in pregnant women with a history of recurrent abortion secondary to antiphospholipid syndrome. *J Obstet Gynaecol.* 2010;30(8):842-846.
162. Triolo G, Ferrante A, Ciccio F, Accardo-Palumbo A, Perino A, Castelli A, et al. Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 2003;48(3):728-731.
163. Cohn DM, Goddijn M, Middeldorp S, Korevaar JC, Dawood F, Farquharson RG. Recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies: prognosis of subsequent pregnancy. *J Thromb Haemost.* 2010;8(10):2208-2213.
164. Naru T, Khan RS, Ali R. Pregnancy outcome in women with antiphospholipid syndrome on low-dose aspirin and heparin: a retrospective study. *East Mediterr Health J.* 2010;16(3):308-312.
165. Jeremic K, Pervulov M, Gojnic M, Dukanac J, Ljubic A, Stojnic J. Comparison of two therapeutic protocols in patients with antiphospholipid antibodies and recurrent miscarriages. *Vojnosanit Pregl.* 2005;62(6):435-439.
166. Vaquero E, Lazzarin N, Valensise H, Menghini S, Di Pierro G, Cesa F, et al. Pregnancy outcome in recurrent spontaneous abortion associated with antiphospholipid antibodies: a comparative study of intravenous immunoglobulin versus prednisone plus low-dose aspirin. *Am J Reprod Immunol.* 2001;45(3):174-179.

167. Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): a preliminary first year report. *Lupus*. 2012;21(7):766-768.
168. Latino JO, Udry S, Aranda FM, Peres Wingeyer SDA, Fernandez Romero DS, de Larranaga GF. Pregnancy failure in patients with obstetric antiphospholipid syndrome with conventional treatment: the influence of a triple positive antibody profile. *Lupus*. 2017;26(9):983-988.
169. Mekinian A, Alijotas-Reig J, Carrat F, Costedoat-Chalumeau N, Ruffatti A, Lazzaroni MG, et al. Refractory obstetrical antiphospholipid syndrome: Features, treatment and outcome in a European multicenter retrospective study. *Autoimmun Rev*. 2017;16(7):730-734.
170. Alijotas-Reig J. Treatment of refractory obstetric antiphospholipid syndrome: the state of the art and new trends in the therapeutic management. *Lupus*. 2013;22(1):6-17.
171. Oberkersch R, Attorresi AI, Calabrese GC. Low-molecular-weight heparin inhibition in classical complement activation pathway during pregnancy. *Thromb Res*. 2010;125(5):e240-245.
172. Ruffatti A, Gervasi MT, Favaro M, Ruffatti AT, Hoxha A, Punzi L. Adjusted prophylactic doses of nadroparin plus low dose aspirin therapy in obstetric antiphospholipid syndrome. A prospective cohort management study. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(3):551-554.
173. Erkan D, Patel S, Nuzzo M, Gerosa M, Meroni PL, Tincani A, et al. Management of the controversial aspects of the antiphospholipid syndrome pregnancies: a guide for clinicians and researchers. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47 Suppl 3:iii23-27.
174. Kutteh WH, Ermel LD. A clinical trial for the treatment of antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss with lower dose heparin and aspirin. *Am J Reprod Immunol*. 1996;35(4):402-407.
175. Ruffatti A, Favaro M, Hoxha A, Zambon A, Marson P, Del Ross T, et al. Apheresis and intravenous immunoglobulins used in addition to conventional therapy to treat high-risk pregnant antiphospholipid antibody syndrome patients. A prospective study. *J Reprod Immunol*. 2016;115:14-19.
176. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, 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):476-485.
177. Albert CR, Schlesinger WJ, Viall CA, Mulla MJ, Brosens JJ, Chamley LW, et al. Effect of hydroxychloroquine on antiphospholipid antibody-induced changes in first trimester trophoblast function. *Am J Reprod Immunol*. 2014;71(2):154-164.
178. Bertolaccini ML, Contento G, Lennen R, Sanna G, Blower PJ, Ma MT, et al. Complement inhibition by hydroxychloroquine prevents placental and fetal brain abnormalities in antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun*. 2016;75:30-38.
179. Marchetti T, Ruffatti A, Wuillemin C, de Moerloose P, Cohen M. Hydroxychloroquine restores trophoblast fusion affected by antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost*. 2014;12(6):910-920.
180. Sciascia S, Branch DW, Levy RA, Middeldorp S, Pavord S, Roccatello D, et al. The efficacy of hydroxychloroquine in altering pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies. Evidence and clinical judgment. *Thromb Haemost*. 2016;115(2):285-290.
181. De Carolis S, Botta A, Salvi S, di Pasquo E, Del Sordo G, Garufi C, et al. Is there any role for the hydroxychloroquine (HCQ) in refractory obstetrical antiphospholipid syndrome (APS) treatment? *Autoimmun Rev*. 2015;14(9):760-762.
182. Mar N, Kosowicz R, Hook K. Recurrent thrombosis prevention with intravenous immunoglobulin and hydroxychloroquine during pregnancy in a patient with history of catastrophic antiphospholipid syndrome and pregnancy loss. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;38(2):196-200.

183. Mekinian A, Lazzaroni MG, Kuzenko A, Alijotas-Reig J, Ruffatti A, Levy P, et al. The efficacy of hydroxychloroquine for obstetrical outcome in anti-phospholipid syndrome: Data from a European multicenter retrospective study. *Autoimmun Rev.* 2015;14(6):498-502.
184. Sciascia S, Hunt BJ, Talavera-Garcia E, Lliso G, Khamashta MA, Cuadrado MJ. The impact of hydroxychloroquine treatment on pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(2):273.e271-273.e278.
185. Wu XX, Guller S, Rand JH. Hydroxychloroquine reduces binding of antiphospholipid antibodies to syncytiotrophoblasts and restores annexin A5 expression. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(6):576.e577-514.
186. Ruffatti A, Tonello M, Hoxha A, Sciascia S, Cuadrado MJ, Latino JO, et al. Effect of Additional Treatments Combined with Conventional Therapies in Pregnant Patients with High-Risk Antiphospholipid Syndrome: A Multicentre Study. *Thromb Haemost.* 2018;118(4):639-646.
187. Bramham K, Thomas M, Nelson-Piercy C, Khamashta M, Hunt BJ. First-trimester low-dose prednisolone in refractory antiphospholipid antibody-related pregnancy loss. *Blood.* 2011;117(25):6948-6951.
188. Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, Silver RK, El-Sayed Y, Silver RM, et al. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(1 Pt 1):122-127.
189. Xiao J, Xiong J, Zhu F, He L. Effect of prednisone, aspirin, low molecular weight heparin and intravenous immunoglobulin on outcome of pregnancy in women with antiphospholipid syndrome. *Exp Ther Med.* 2013;5(1):287-291.
190. Tenti S, Chelieschi S, Guidelli GM, Galeazzi M, Fioravanti A. Intravenous immunoglobulins and antiphospholipid syndrome: How, when and why? A review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2016;15(3):226-235.
191. Kobayashi S, Tamura N, Tsuda H, Mokuno C, Hashimoto H, Hirose S. Immunoabsorbent plasmapheresis for a patient with antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Ann Rheum Dis.* 1992;51(3):399-401.
192. Ruffatti A, Marson P, Pengo V, Favaro M, Tonello M, Bortolati M, et al. Plasma exchange in the management of high risk pregnant patients with primary antiphospholipid syndrome. A report of 9 cases and a review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2007;6(3):196-202.
193. Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Kiss E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(9):1428-1432.
194. Lefkou E, Mamopoulos A, Dagklis T, Vosnakis C, Rousso D, Girardi G. Pravastatin improves pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome refractory to antithrombotic therapy. *J Clin Invest.* 2016;126(8):2933-2940.
195. Bain E, Wilson A, Tooher R, Gates S, Davis LJ, Middleton P. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(2):Cd001689.
196. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):92-128.
197. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2015) Green-top Guideline No. 37a. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf> [cited 2018 March 2018].
198. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2015) Green-top Guideline No. 37b. Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management.

- <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37b.pdf> [cited 2018 22/03/2018].
199. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e691S-e736S.
 200. Reynaud Q, Lega JC, Mismetti P, Chapelle C, Wahl D, Cathebras P, et al. Risk of venous and arterial thrombosis according to type of antiphospholipid antibodies in adults without systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(6):595-608.
 201. Galli M, Barbui T. Antiphospholipid syndrome: clinical and diagnostic utility of laboratory tests. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31(1):17-24.
 202. Quenby S, Farquharson RG, Dawood F, Hughes AM, Topping J. Recurrent miscarriage and long-term thrombosis risk: a case-control study. *Hum Reprod*. 2005;20(6):1729-1732.
 203. Chan WS, Dixon ME. The "ART" of thromboembolism: a review of assisted reproductive technology and thromboembolic complications. *Thromb Res*. 2008;121(6):713-726.
 204. Bellver J, Pellicer A. Ovarian stimulation for ovulation induction and in vitro fertilization in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Fertil Steril*. 2009;92(6):1803-1810.
 205. Guballa N, Sammaritano L, Schwartzman S, Buyon J, Lockshin MD. Ovulation induction and in vitro fertilization in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 2000;43(3):550-556.
 206. Huong DL, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Duhaut P, Costedoat N, Lefebvre G, et al. Importance of planning ovulation induction therapy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: a single center retrospective study of 21 cases and 114 cycles. *Semin Arthritis Rheum*. 2002;32(3):174-188.
 207. Orquevaux P, Masseau A, Le Guern V, Gayet V, Vauthier D, Guettrot-Imbert G, et al. In Vitro Fertilization in 37 Women with Systemic Lupus Erythematosus or Antiphospholipid Syndrome: A Series of 97 Procedures. *J Rheumatol*. 2017;44(5):613-618.
 208. Udoff LC, Branch DW. Management of patients with antiphospholipid antibodies undergoing in vitro fertilization. *J Autoimmun*. 2000;15(2):209-211.
 209. Chighizola CB, Gerosa M, Trespidi L, Di Giacomo A, Rossi F, Acaia B, et al. Update on the current recommendations and outcomes in pregnant women with antiphospholipid syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(11):1505-1517.
 210. Nelson SM. Prophylaxis of VTE in women - during assisted reproductive techniques. *Thromb Res*. 2009;123 Suppl 3:S8-s15.
 211. Bohlmann MK. Effects and effectiveness of heparin in assisted reproduction. *J Reprod Immunol*. 2011;90(1):82-90.
 212. Nelson SM, Greer IA. The potential role of heparin in assisted conception. *Hum Reprod Update*. 2008;14(6):623-645.
 213. Erkan D, Merrill JT, Yazici Y, Sammaritano L, Buyon JP, Lockshin MD. High thrombosis rate after fetal loss in antiphospholipid syndrome: effective prophylaxis with aspirin. *Arthritis Rheum*. 2001;44(6):1466-1467.
 214. Gris JC, Bouvier S, Molinari N, Galanaud JP, Cochery-Nouvellon E, Mercier E, et al. Comparative incidence of a first thrombotic event in purely obstetric antiphospholipid syndrome with pregnancy loss: the NOH-APS observational study. *Blood*. 2012;119(11):2624-2632.
 215. Lefevre G, Lambert M, Bacri JL, Dubucquoi S, Quemeneur T, Caron C, et al. Thrombotic events during long-term follow-up of obstetric antiphospholipid syndrome patients. *Lupus*. 2011;20(8):861-865.

216. Ruffatti A, Tonello M, Del Ross T, Cavazzana A, Grava C, Noventa F, et al. Antibody profile and clinical course in primary antiphospholipid syndrome with pregnancy morbidity. *Thromb Haemost*. 2006;96(3):337-341.
217. Silver RM, Draper ML, Scott JR, Lyon JL, Reading J, Branch DW. Clinical consequences of antiphospholipid antibodies: an historic cohort study. *Obstet Gynecol*. 1994;83(3):372-377.
218. Tincani A, Taglietti M, Biasini C, Frassi M, Gorla R, Balestrieri G. Thromboembolic events after fetal loss in patients with antiphospholipid syndrome: comment on the article by Erkan et al. *Arthritis Rheum*. 2002;46(4):1126-1127; author reply 1127.
219. Martínez-Zamora MA, Peralta S, Creus M, Tassies D, Reverter JC, Espinosa G, et al. Risk of thromboembolic events after recurrent spontaneous abortion in antiphospholipid syndrome: a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(1):61-66.
220. Arnaud L, Mathian A, Ruffatti A, Erkan D, Tektonidou M, Cervera R, et al. Efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: an international and collaborative meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(3):281-291.
221. Bertero MT. Primary prevention in antiphospholipid antibody carriers. *Lupus*. 2012;21(7):751-754.
222. Ceccarelli F, Chighizola C, Finazzi G, Meroni PL, Valesini G. Thromboprophylaxis in carriers of antiphospholipid antibodies (APL) without previous thrombosis: "Pros" and "Cons". *Autoimmun Rev*. 2012;11(8):568-571.
223. Erkan D. The relation between antiphospholipid syndrome-related pregnancy morbidity and non-gravid vascular thrombosis: a review of the literature and management strategies. *Curr Rheumatol Rep*. 2002;4(5):379-386.
224. Finazzi G. Primary antithrombotic prevention in carriers of antiphospholipid antibodies without systemic autoimmune disorders. *Lupus*. 2012;21(7):747-750.
225. Adroge HE, Matas AJ, McGlennon RC, Key NS, Gruessner A, Gruessner RW, et al. Do inherited hypercoagulable states play a role in thrombotic events affecting kidney/pancreas transplant recipients? *Clin Transplant*. 2007;21(1):32-37.
226. Farney AC, Rogers J, Stratta RJ. Pancreas graft thrombosis: causes, prevention, diagnosis, and intervention. *Curr Opin Organ Transplant*. 2012;17(1):87-92.
227. Gonzalez-Moreno J, Callejas-Rubio JL, Rios-Fernandez R, Ortego-Centeno N. Antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies and solid organ transplantation. *Lupus*. 2015;24(13):1356-1363.
228. Parajuli S, Lockridge JB, Langewisch ED, Norman DJ, Kujovich JL. Hypercoagulability in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2016;100(4):719-726.
229. Pascual M, Thadhani R, Laposata M, Williams WW, Farrell ML, Johnson SM, et al. Anticardiolipin antibodies and hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplantation*. 1997;64(9):1361-1364.
230. Vaidya S, Gugliuzza K, Daller JA. Efficacy of anticoagulation therapy in end-stage renal disease patients with antiphospholipid antibody syndrome. *Transplantation*. 2004;77(7):1046-1049.
231. Barbour TD, Crosthwaite A, Chow K, Finlay MJ, Better N, Hughes PD, et al. Antiphospholipid syndrome in renal transplantation. *Nephrology (Carlton)*. 2014;19(4):177-185.
232. Canaud G, Bienaime F, Noel LH, Royal V, Alyanakian MA, Dautzenberg MD, et al. Severe vascular lesions and poor functional outcome in kidney transplant recipients with lupus anticoagulant antibodies. *Am J Transplant*. 2010;10(9):2051-2060.
233. Ducloux D, Pellet E, Fournier V, Rebibou JM, Bresson-Vautrin C, Racadot E, et al. Prevalence and clinical significance of antiphospholipid antibodies in renal transplant recipients. *Transplantation*. 1999;67(1):90-93.

234. Fernandez-Fresnedo G, Lopez-Hoyos M, Segundo DS, Crespo J, Ruiz JC, De Francisco AL, et al. Clinical significance of antiphospholipid antibodies on allograft and patient outcome after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2005;37(9):3710-3711.
235. Forman JP, Lin J, Pascual M, Denton MD, Tolkoff-Rubin N. Significance of anticardiolipin antibodies on short and long term allograft survival and function following kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2004;4(11):1786-1791.
236. Golebiewska J, Debska-Slizien A, Bullo-Piontecka B, Rutkowski B. Outcomes in Renal Transplant Recipients With Lupus Nephritis-A Single-Center Experience and Review of the Literature. *Transplant Proc.* 2016;48(5):1489-1493.
237. McIntyre JA, Wagenknecht DR. Antiphospholipid antibodies and renal transplantation: a risk assessment. *Lupus.* 2003;12(7):555-559.
238. Stone JH, Amend WJ, Criswell LA. Antiphospholipid antibody syndrome in renal transplantation: occurrence of clinical events in 96 consecutive patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis.* 1999;34(6):1040-1047.
239. Vaidya S. Ten-yr renal allograft survival of patients with antiphospholipid antibody syndrome. *Clin Transplant.* 2012;26(6):853-856.
240. Vaidya S, Wang C, Gugliuzza K, Fish JC. Antiphospholipid antibody syndrome and posttransplant renal thrombosis. *Transplant Proc.* 1999;31(1-2):230-233.
241. Wagenknecht DR, Fastenau DR, Torry RJ, Becker DG, LeFor WM, Carter CB, et al. Risk of early renal allograft failure is increased for patients with antiphospholipid antibodies. *Transpl Int.* 2000;13 Suppl 1:S78-81.
242. Furmanczyk-Zawiska A, Tronina O, Baczowska T, Chmura A, Durluk M. The significance of antiphospholipid antibodies in liver recipients. *Transplant Proc.* 2013;45(5):1983-1989.
243. Van Thiel DH, George M, Brems J, Holt D, Zhu Q, Edelstein S, et al. Antiphospholipid antibodies before and after liver transplantation. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(2):460-465.
244. Ayala R, Martinez-Lopez J, Cedena T, Bustelos R, Jimenez C, Moreno E, et al. Recipient and donor thrombophilia and the risk of portal venous thrombosis and hepatic artery thrombosis in liver recipients. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:130.
245. Collier JD, Sale J, Friend PJ, Jamieson NV, Calne RY, Alexander GJ. Graft loss and the antiphospholipid syndrome following liver transplantation. *J Hepatol.* 1998;29(6):999-1003.
246. Friedman GS, Meier-Kriesche HU, Kaplan B, Mathis AS, Bonomini L, Shah N, et al. Hypercoagulable states in renal transplant candidates: impact of anticoagulation upon incidence of renal allograft thrombosis. *Transplantation.* 2001;72(6):1073-1078.
247. Morrissey PE, Ramirez PJ, Gohh RY, Yango AY, Kestin A, Madras PN, et al. Management of thrombophilia in renal transplant patients. *Am J Transplant.* 2002;2(9):872-876.
248. Podolak B, Blickstein D, Inbal A, Eizner S, Rahamimov R, Yussim A, et al. Renal transplantation in a patient with catastrophic antiphospholipid syndrome and heparin-induced thrombocytopenia. *Isr Med Assoc J.* 2014;16(1):61-62.
249. Gologorsky E, Andrews DM, Gologorsky A, Sampathi V, Sundararaman L, Govindaswamy R, et al. Devastating intracardiac and aortic thrombosis: a case report of apparent catastrophic antiphospholipid syndrome during liver transplantation. *J Clin Anesth.* 2011;23(5):398-402.
250. Pusterla S, Previtali S, Marziali S, Cortelazzo S, Rossi A, Barbui T, et al. Antiphospholipid antibodies in lymphoma: prevalence and clinical significance. *Hematol J.* 2004;5(4):341-346.
251. Zuckerman E, Toubi E, Golan TD, Rosenvald-Zuckerman T, Sabo E, Shmuel Z, et al. Increased thromboembolic incidence in anti-cardiolipin-positive patients with malignancy. *Br J Cancer.* 1995;72(2):447-451.
252. Tincani A, Taraborelli M, Cattaneo R. Antiphospholipid antibodies and malignancies. *Autoimmun Rev.* 2010;9(4):200-202.

253. Genvresse I, Luftner D, Spath-Schwalbe E, Buttgereit F. Prevalence and clinical significance of anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein-I antibodies in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol.* 2002;68(2):84-90.
254. Miesbach W, Scharrer I, Asherson RA. High titres of IgM-antiphospholipid antibodies are unrelated to pathogenicity in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Rheumatol.* 2007;26(1):95-97.
255. Battistelli S, Stefanoni M, Petrioli R, Genovese A, Dell'avanzato R, Donati G, et al. Antiphospholipid antibodies and acute-phase response in non-metastatic colorectal cancer patients. *Int J Biol Markers.* 2008;23(1):31-35.
256. Yoon KH, Wong A, Shakespeare T, Sivalingam P. High prevalence of antiphospholipid antibodies in Asian cancer patients with thrombosis. *Lupus.* 2003;12(2):112-116.
257. de Laat B, Wu XX, van Lummel M, Derksen RH, de Groot PG, Rand JH. Correlation between antiphospholipid antibodies that recognize domain I of beta2-glycoprotein I and a reduction in the anticoagulant activity of annexin A5. *Blood.* 2007;109(4):1490-1494.
258. Miesbach W, Scharrer I, Asherson R. Thrombotic manifestations of the antiphospholipid syndrome in patients with malignancies. *Clin Rheumatol.* 2006;25(6):840-844.
259. Gomez-Puerta JA, Cervera R, Espinosa G, Aguilo S, Bucciarelli S, Ramos-Casals M, et al. Antiphospholipid antibodies associated with malignancies: clinical and pathological characteristics of 120 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;35(5):322-332.
260. Behrendt CE, Ruiz RB. Venous thromboembolism among patients with advanced lung cancer randomized to prinomastat or placebo, plus chemotherapy. *Thromb Haemost.* 2003;90(4):734-737.
261. Caine GJ, Lip GY. Thromboembolism associated with new anti-cancer treatment strategies in combination with conventional chemotherapy: new drugs, old risks? *Thromb Haemost.* 2003;90(4):567-569.
262. Finazzi G. The Italian Registry of Antiphospholipid Antibodies. *Haematologica.* 1997;82(1):101-105.
263. Endler G, Marsik C, Jilma B, Schickbauer T, Vormittag R, Wagner O, et al. Anti-cardiolipin antibodies and overall survival in a large cohort: preliminary report. *Clin Chem.* 2006;52(6):1040-1044.
264. Font C, Vidal L, Espinosa G, Tassies D, Monteagudo J, Farrus B, et al. Solid cancer, antiphospholipid antibodies, and venous thromboembolism. *Autoimmun Rev.* 2011;10(4):222-227.
265. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e326S-e350S.
266. Siegal D, Yudin J, Kaatz S, Douketis JD, Lim W, Spyropoulos AC. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation.* 2012;126(13):1630-1639.
267. Eijgenraam P, ten Cate H, Ten Cate-Hoek A. Safety and efficacy of bridging with low molecular weight heparins: a systematic review and partial meta-analysis. *Curr Pharm Des.* 2013;19(22):4014-4023.
268. Santamaria A, Ugarriza A, Munoz C, De Diego I, Lopez-Chulia F, Benet C, et al. Bemiparin versus unfractionated heparin as bridging therapy in the perioperative management of patients on vitamin K antagonists: the BERTA study. *Clin Drug Investig.* 2013;33(12):921-928.
269. Douketis JD. Anticoagulation therapy: Perioperative anticoagulation-are we at 'a bridge too far'? *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(3):133-134.
270. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist

- anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17(10):1467-1507.
271. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, Ebertz F, Kohler C, Werth S, et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J*. 2014;35(28):1888-1896.
272. Rodríguez-Pinto I, Moitinho M, Santacreu I, Shoenfeld Y, Erkan D, Espinosa G, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev*. 2016;15(12):1120-1124.
273. Kazzaz NM, McCune WJ, Knight JS. Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(3):218-227.
274. Cervera R, Rodríguez-Pinto I, Colafrancesco S, Conti F, Valesini G, Rosario C, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Autoimmun Rev*. 2014;13(7):699-707.
275. Rodríguez-Pinto I, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic APS in the context of other thrombotic microangiopathies. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(1):482.
276. Hoayek JG, Moussa HN, Rehman HA, Nasab SH, Blackwell SC, Sibai BM. Catastrophic antiphospholipid syndrome in pregnancy, a diagnosis that should not be missed. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(24):3950-3955.
277. Cervera R, Bucciarelli S, Plasin MA, Gomez-Puerta JA, Plaza J, Pons-Estel G, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the "CAPS Registry". *J Autoimmun*. 2009;32(3-4):240-245.
278. Uthman I, Shamseddine A, Taher A. The role of therapeutic plasma exchange in the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Transfus Apher Sci*. 2005;33(1):11-17.
279. Espinosa G RPI, Erkan D, Shoenfeld Y, Cervera R on behalf of the CAPS Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). CO38 El efecto de la triple terapia con anticoagulación, corticoides, recambios plasmáticos y/o inmunoglobulinas intravenosas sobre la mortalidad de los pacientes con síndrome antifosfolípido catastrófico. *Reumatol Clin* 2017;13 Supl C:1-28.
280. Berman H, Rodríguez-Pinto I, Cervera R, Morel N, Costedoat-Chalumeau N, Erkan D, et al. Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of the CAPS registry patients receiving rituximab. *Autoimmun Rev*. 2013;12(11):1085-1090.
281. Cofiell R, Kukreja A, Bedard K, Yan Y, Mickle AP, Ogawa M, et al. Eculizumab reduces complement activation, inflammation, endothelial damage, thrombosis, and renal injury markers in aHUS. *Blood*. 2015;125(21):3253-3262.
282. Lonze BE, Zachary AA, Magro CM, Desai NM, Orandi BJ, Dagher NN, et al. Eculizumab prevents recurrent antiphospholipid antibody syndrome and enables successful renal transplantation. *Am J Transplant*. 2014;14(2):459-465.
283. Zikos TA, Sokolove J, Ahuja N, Berube C. Eculizumab Induces Sustained Remission in a Patient With Refractory Primary Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *J Clin Rheumatol*. 2015;21(6):311-313.
284. Bayraktar UD, Erkan D, Bucciarelli S, Espinosa G, Asherson R. The clinical spectrum of catastrophic antiphospholipid syndrome in the absence and presence of lupus. *J Rheumatol*. 2007;34(2):346-352.

