

Revisión de tema

Eventos trombóticos en pacientes con síndrome antifosfolípido y su manejo profiláctico.

Thrombotic events in patients with antiphospholipid syndrome and their prophylactic management.

Manuela Avendaño-Restrepo^{1,a}

1. Estudiante de Medicina.

a. Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana-Medellín (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Manuela Avendaño Restrepo
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-3843-1119>
Facultad de Medicina
Universidad Pontificia Bolivariana Medellín
(Colombia).
E-mail: manuela.avendanor@upb.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

La autora del artículo hace constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 11 de noviembre de 2021.

ACEPTADO: 30 de marzo de 2022.

RESUMEN

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una condición clínica cuya principal forma de presentación es la trombosis de diversos lechos vasculares, llevando a múltiples complicaciones que representan una amenaza a la vida de los pacientes. Por lo anterior se tiene como objetivo de esta revisión dar a conocer las recomendaciones más actuales sobre el manejo del síndrome, además de recalcar la existencia de alternativas terapéuticas distintas a los inhibidores de la vitamina K. La exploración de múltiples guías internacionales en cuanto al manejo del SAF permitió establecer que la Warfarina sigue siendo el pilar de manejo para las manifestaciones tromboticas de la enfermedad y que el uso de DOACs no se recomienda para el manejo debido al riesgo de trombosis recurrente asociada a su uso en pacientes con SAF. Se requiere de más ensayos clínicos e investigación para recomendar de forma segura el uso de terapias distintas a Warfarina en pacientes con SAF.

Palabras clave: Síndrome antifosfolípido, trombosis, Anticoagulantes orales directos, Warfarina, Hidroxicloroquina, Omega 3, antiagregantes plaquetarios.

ABSTRACT

The antiphospholipid syndrome (APS) is a clinical condition whose main form of presentation is thrombosis of various vascular beds, leading to multiple complications that represent a threat to the life of patients. Therefore, the goal of this review is to present the current recommendations on the management of the syndrome, in addition to emphasizing the existence of therapeutic alternatives other than vitamin K inhibitors. The exploration of multiple international guidelines regarding the management of APS allowed to establish that Warfarin continues to be the pillar of management for the thrombotic manifestations of the disease, and DOACs aren't recommended for patients with APS due to recurrent thrombosis associated to this product. More clinical trials and research are required to safely recommend the use of therapies other than Warfarin in APS.

Key words: Antiphospholipid syndrome, Thrombosis, Direct-Acting Oral Anticoagulants, Warfarin, Hydroxycloquine, Omega 3, antiplatelets.

Avendaño-Restrepo M. Eventos trombóticos en pacientes con síndrome antifosfolípido y su manejo profiláctico. *Salutem Scientia Spiritus* 2022; 8(2):50-57.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una condición autoinmune con una prevalencia estimada de 40-50 casos por cada 100.000 individuos e incidencia de 2,1 por cada 100.000 personas por año,^{1,2} se observa principalmente en mujeres de edad fértil y se caracteriza por la formación recurrente de trombos a nivel venoso, arterial o microvascular además de múltiples complicaciones durante el periodo de gestación.

La presencia de estas manifestaciones y de anticuerpos antifosfolípido como anticoagulante lúpico (LA), anticardiolipinas (aCL) y anti-beta 2 glicoproteína I (aβ2GPI) son sugestivos de síndrome antifosfolípido. La sospecha clínica de esta condición no se da únicamente por los criterios anteriormente mencionados, pues si bien existen formas primarias de la enfermedad, hay presentaciones secundarias a patologías reumáticas o autoinmunes, entre ellas destaca el lupus eritematoso sistémico (LES) y en raras ocasiones artritis reumatoide,³ esclerosis sistémica, dermatomiositis y el síndrome de Sjögren.⁴

Para prevenir la recurrencia de los eventos trombóticos se emplea la anticoagulación como manejo a largo plazo. Por su evidencia, la Warfarina es el medicamento más utilizado; pero, se ha demostrado que la adherencia al tratamiento con antagonistas de la vitamina K disminuye a lo largo de los años y entre un 13 y un 41% de los individuos tienen recurrencia de los eventos trombóticos o morbilidad en el embarazo.^{4,5}

Estos y otros inconvenientes con la terapia convencional han llevado a la búsqueda de nuevas alternativas de manejo, entre estas sobresalen los anticoagulantes orales directos (DOACs) dentro de los cuales se incluyen los inhibidores del factor Xa y los inhibidores directos de la trombina. Como su nombre lo indica los DOACs como apixabán, rivaroxabán y edoxabán son inhibidores directos del factor X activado y el dabigatrán, también parte de este grupo es un inhibidor directo de la trombina;⁶ todos estos representan opciones de tratamiento gracias a sus efectos predecibles, dosis fija y menores interacciones con alcohol y medicamentos.⁷

Existen pocos estudios sobre las terapias con otros anticoagulantes y es claro que este síndrome tiene alta probabilidad de generar graves complicaciones y compromiso multiorgánico que se reflejaría en mayor impacto al sistema de salud;⁷ dicho esto, se pretende analizar los estudios más recientes sobre alternativas terapéuticas para pacientes con SAF.

MANIFESTACIONES FRECUENTES

Como se mencionó anteriormente, las manifestaciones trombóticas son las más representativas del síndrome antifosfolípido,⁸

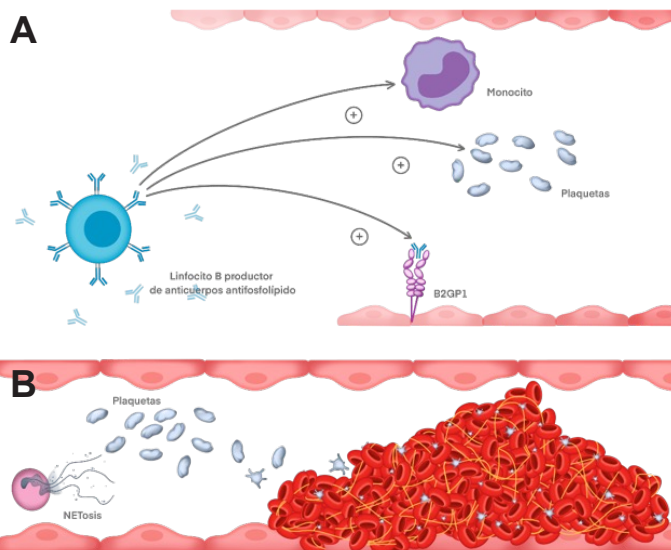


Figura 1. Fisiopatología del síndrome antifosfolípido, A. Producción de anticuerpos antifosfolípido por parte de los linfocitos B. Estos anticuerpos se unen a células inmunes, plaquetas y a la β2 glicoproteína 1; fomentando su activación. B. La activación de estos elementos fomenta la formación del trombo en el lecho vascular.^{1,2,9}

estas se explican por la interacción directa de los anticuerpos antifosfolípido (aPL) con los factores de coagulación, las plaquetas y el endotelio (Figura 1).^{2,9}

La alteración de los lechos arterial, comúnmente evidenciado por accidente cerebro vascular e isquemia transitoria; y venoso, principalmente trombosis venosa profunda de miembros inferiores y tromboembolismo pulmonar,⁹ es representativa del síndrome antifosfolípido, pues otras trombofilias comunes como la deficiencia de antitrombina III, proteína S, proteína C y la mutación del factor V de Leiden afectan principalmente la vasculatura venosa.¹⁰

Se habla de síndrome antifosfolípido catastrófico en presencia de 3 o más órganos afectados por eventos trombóticos en un transcurso menor a 7 días, lo cual se debe de confirmar por medio de estudios histopatológicos de oclusión y búsqueda de anticuerpos antifosfolípido en suero. Es una condición con alto riesgo de falla multiorgánica, por lo cual, se debe administrar el manejo adecuado prontamente y así prevenir resultados fatales.¹¹ Afortunadamente, esta forma severa de SAF está presente en solo el 1% de los pacientes,^{12,13} y por su gravedad se considera el manejo con anticoagulación, intercambio de plasma, inmunoglobulina intravenosa, biológicos como rituximab u otros según las características individuales del paciente.¹⁴

Los abortos y demás complicaciones del embarazo no son el único peligro que afrontan las pacientes, diversos estudios sugieren que las mujeres con SAF puramente obstétrico tienen mayor riesgo a futuro de presentar eventos tromboticos en comparación con las mujeres sin este diagnóstico;^{15,16} la estratificación de este riesgo se realiza por medio del score global de síndrome antifosfolípido o GAPSS por sus siglas en inglés, de esta forma se establece el manejo más adecuado para las pacientes con alto riesgo de trombosis.¹⁷⁻²¹

Otras presentaciones clínicas no tromboticas incluyen anemia hemolítica, trombocitopenia, livedo reticularis, disfunción cognitiva y nefropatía por síndrome antifosfolípido; estas son reconocidas como manifestaciones “extra-criterio” aunque están claramente relacionadas con el SAF.²²

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico temprano del síndrome antifosfolípido es esencial para controlar el progreso de la condición y regular las complicaciones,²³ por eso en la práctica clínica se tienen en cuenta los criterios clasificatorios clínicos y de laboratorio propuestos en 1999 y actualizados en 2006 (Tabla 1).²⁴ Estos criterios incluyen la presencia persistente de anticuerpos como: Anticuerpos anticardiolipinas, anticoagulante lúpico o aβ2GPI. Además, se tiene en cuenta si existe alguna de las manifestaciones clínicas más frecuentes como trombosis venosa o complicaciones durante el periodo de gestación.⁵

PROFILAXIS Y MANEJO

La liga europea contra el reumatismo, EULAR por sus siglas en inglés determina las siguientes pautas para el manejo de pacientes con síndrome antifosfolípido:

Para todos los pacientes con anticuerpos antifosfolípido-persistentes se deben evitar las terapias hormonales y la anticoncepción que contenga estrógenos. Además, se debe hacer control de los factores de riesgo cardiovascular.

Profilaxis primaria

En aquellos pacientes sin antecedente de evento trombotico con morbilidad en embarazo previa se pueden administrar dosis bajas de aspirina (75-100 mg al día).

Los pacientes que no hayan presentado eventos tromboticos o morbilidad durante la gestación pero que se consideran de alto riesgo por su perfil de anticuerpos antifosfolípido pueden ser manejadas con dosis bajas de aspirina (75-100 mg al día).

En mujeres que presentaron la forma obstétrica de la enfermedad

Tabla 1. Criterios de clasificación de Sapporo para síndrome antifosfolípido

Criterios clínicos	
1.	Trombosis vascular: Uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o microvascular en cualquier órgano o tejido. Estos hallazgos se deben confirmar por medio de imágenes o hallazgos histopatológicos (en estos últimos la trombosis debe estar presente sin evidencia significativa de inflamación de la pared vascular)
2.	Morbilidad en el embarazo: <ul style="list-style-type: none"> • Una o más pérdidas fetales inexplicadas de un feto morfológicamente normal durante o después de la semana 10 de gestación; • 3 o más abortos espontáneos consecutivos antes de la semana 10 de gestación; • Uno o más partos prematuros de neonatos morfológicamente normales antes de la semana 34 de gestación, causados por eclampsia o preeclampsia severa.
Criterios de laboratorio	
1.	Anticoagulante lúpico (LA) en plasma, presente en dos o más ocasiones con 12 semanas de separación. Identificado de acuerdo con las guías de la sociedad internacional de trombosis y hemostasia
2.	Anticuerpos anticardiolipinas (aCL) de tipos IgG o IgM en sangre (títulos mayores al percentil 99), presentes en dos o más ocasiones con separación de al menos 12 semanas; medido y estandarizado por ELISA de acuerdo con los procedimientos recomendados
3.	Anticuerpo anti-β2 glicoproteína-I de tipo IgG y / o IgM en sangre (títulos mayores al percentil 99), presente en dos o más ocasiones, con separación de al menos 12 semanas, medido por medio de un ELISA estandarizado, de acuerdo con los procedimientos recomendados.
Aquellos pacientes que se encuentran persistentemente positivos a los 3 criterios de laboratorio serán llamados triple-positivos.	

y no se encuentran en estado de embarazo se puede realizar manejo profiláctico con dosis bajas de aspirina teniendo en cuenta el riesgo-beneficio para cada paciente.

Profilaxis secundaria

Hablamos de profilaxis secundaria con el fin de prevenir que un paciente que ya tuvo eventos tromboticos recurra en esta condición. El manejo profiláctico dependerá de la presentación clínica de la trombosis.

En trombosis venosa está indicado el uso de antagonistas de la vitamina K, es decir Warfarina por tiempo prolongado. Se deben hacer controles y mantener un INR entre 2 y 3.

En trombosis arterial encontramos dos alternativas de tratamiento: uso prolongado de Warfarina con metas de INR entre 3 y 4 o aspirina a dosis bajas y Warfarina en metas de INR entre 2 y 3. Si el paciente presenta recurrencia del evento trombotico a pesar de la adherencia a la terapia indicada se puede iniciar manejo con antagonista de la vitamina K en metas de INR entre 3 y 4, cambiar a heparina de bajo peso molecular o adicionar aspirina a dosis bajas.^{25,26}

ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS VS WARFARINA PARA EL MANEJO DE PACIENTES CON SAF

El manejo con antagonistas de la vitamina K, es decir Warfarina, puede ser complejo: si la intensidad de la terapia no es adecuada, habrá gran riesgo de eventos tromboticos; por otro lado, si la intensidad de la terapia se excede, aumenta significativamente el riesgo de sangrado. Por lo anterior, los pacientes en tratamiento con Warfarina deben ser monitoreados frecuentemente por medio del INR (international normalized ratio), si este está por fuera de metas (usualmente entre 2 y 3) el paciente corre riesgo de presentar los eventos previamente mencionados.²⁷

Además de estos inconvenientes, la Warfarina es un medicamento con múltiples interacciones medicamentosas, lo cual también dificulta el manejo de los pacientes con SAF y otras patologías, especialmente otras condiciones de difícil manejo como lo son las de origen reumático.

En los últimos años se han realizado pocos ensayos clínicos para evaluar los DOACs como alternativas de manejo, entre estos destacan Rivaroxabán versus Warfarina para tratar pacientes con síndrome antifosfolípido trombotico con o sin lupus eritematoso sistémico, conocido como RAPS por sus siglas en inglés; y ensayo de Rivaroxabán en síndrome antifosfolípido o TRAPS por sus siglas en inglés.

El estudio TRAPS es un ensayo prospectivo, aleatorizado, abierto de no inferioridad del Rivaroxabán frente a Warfarina para la prevención de eventos tromboembólicos, sangrado mayor y muerte vascular en pacientes triple positivos con SAF. Incluyó 120 personas y sugiere el uso de Warfarina en pacientes con síndrome antifosfolípido de alto riesgo, pues durante el ensayo y en el seguimiento que se realizó dos años después del cierre se evidenciaron más resultados adversos en aquellos pacientes que continuaron su manejo con inhibidores del factor Xa.²⁸

RAPS es un ensayo aleatorizado, controlado, que incluyó 111 pacientes con SAF que tomaban Warfarina para el manejo una trombosis venosa profunda previa. Se demostró que luego de un evento tromboembólico venoso hay un incremento en la actividad del complemento comparado con controles normales; se evaluó la efectividad del Rivaroxabán en 54 pacientes y se concluye que

no existe un aumento en el riesgo trombotico comparado con los pacientes que utilizan Warfarina y que además se disminuye la hipercomplementemia, por lo tanto, el Rivaroxabán puede ser una alternativa segura y efectiva para el manejo de trombosis venosa profunda en pacientes con SAF. Se debe tener presente la limitación de que el estudio RAPS no fue diseñado para confirmar la eficiencia clínica del medicamento ni la seguridad a largo plazo de este mismo. Además, existe un sesgo importante a tener en cuenta, pues los pacientes que presentaron recurrencia del tromboembolismo venoso estando en manejo con anticoagulación estándar y aquellos con eventos arteriales fueron excluidos del estudio. Por lo anterior, la información no es aplicable para aquellos pacientes que requieren anticoagulación de alta intensidad, pero si en el subgrupo de pacientes que cumple con los criterios establecidos por el estudio.^{29,30}

También destaca un metanálisis realizado en 2018, el cual incluyó 447 pacientes con SAF en manejo con DOACs. Evidenció que el 16% de estos recurrieron en eventos tromboticos y en pacientes de alto riesgo (triple positivos) se estimó un riesgo 4 veces mayor de trombosis recurrente.³¹

Otro ensayo clínico multicéntrico, prospectivo randomizado comparó la eficiencia del manejo con Apixabán en comparación con Warfarina durante un año. A pesar de las limitantes del estudio como lo son los cambios de protocolo, el bajo número de pacientes evaluados y la exclusión de los pacientes con trombosis arterial, se concluye que el apixabán no debe ser usado como reemplazo de Warfarina de forma rutinaria para prevenir trombosis recurrente, especialmente eventos cerebro vasculares en pacientes con SAF.³² Diversas asociaciones internacionales realizan sugerencias terapéuticas basadas en los resultados y la evidencia adquirida en los ensayos clínicos; algunas de estas recomendaciones sobre el uso de DOACs en SAF se presentan a continuación:

European Medicines Agency (EMA)

En 2019 el Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia afirmó que los DOACs no se recomiendan para pacientes con historia de trombosis y diagnóstico de SAF; especialmente para aquellos pacientes que son triple positivos. El tratamiento con DOACs se asocia con mayor recurrencia de los eventos tromboticos en comparación con la terapia con antagonistas de la vitamina K.³³ A pesar de esta recomendación, EMA no contraindica el manejo con DOACs en pacientes con SAF.³⁴

International congress on antiphospholipid antibodies (2020)

- Se deben evitar los DOACs en pacientes con trombosis arterial, trombosis microvascular y en enfermedad valvular relacionada con anticuerpos antifosfolípido. La primera línea de manejo serán los AVK:

Profilaxis en síndrome antifosfolípido

- En pacientes triple positivos se prefiere el manejo con Warfarina, pero se tiene en cuenta la preferencia del paciente.
- Luego del primer episodio de trombosis venosa en pacientes simple o doble positivos se sugiere continuar con DOACs hasta confirmar la presencia de anticuerpos antifosfolípido persistentes evaluados luego de 12 semanas. Si se confirma el diagnóstico se recomienda iniciar el manejo con antagonistas de la vitamina K. Se continúa el manejo con inhibidor del factor Xa sólo si el paciente rechaza el manejo con Warfarina.³⁵

International society on thrombosis and haemostasis (2020)

- Se recomienda el uso de Warfarina de intensidad estándar (meta INR 2,5, rango de 2 a 3) o alta intensidad (meta INR 3,5, rango 3 y 4) en lugar de DOACs para el manejo antitrombótico en pacientes con eventos a nivel arterial o microvascular y en aquellos pacientes triple positivos.
- En pacientes simple o doble positivos con antecedente de trombosis venosa que requieran manejo con Warfarina pero que presenta alergia, intolerancia o INR alterado a pesar de la adherencia; se recomienda considerar un inhibidor de la vitamina K alternativo antes de considerar el manejo con DOACs.³⁶

British society for haematology addendum (2020)

- En pacientes con trombosis arterial se recomienda el uso de antagonistas de la vitamina K y no se recomienda el uso de DOACs (grado 1B)
- En pacientes identificados como triple positivos y con TVP no se recomienda iniciar manejo con DOACs. En caso tal que los pacientes ya estén en esta terapia, se recomienda cambiarla por antagonistas de la vitamina K; si el paciente no está de acuerdo, continuar la terapia con DOACs (grado 1B)
- Pacientes no clasificados como triple positivos con TVP no tienen recomendaciones claras por la poca evidencia en el tema. Aun así, se sugiere no iniciar manejo con DOACs.³⁷

OTRAS ALTERNATIVAS DE MANEJO

Hidroxicloroquina

Las propiedades antitrombóticas de este reconocido antimalárico se describen a mediados de los 70's en pacientes con LES; consisten en inhibir las plaquetas estimuladas en la vía del ácido araquidónico y la generación de tromboxano A2 en las plaquetas activadas, lo cual se asocia a disminución de los niveles de endotelina-1 y reducción del tamaño del trombo en modelos animales con SAF.³⁸⁻⁴² Además, protege de los anticuerpos el escudo anticoagulante conformado por Anexina V.⁴³ Asimismo, un estudio retrospectivo sugiere que los títulos de anticuerpos antifosfolípido se pueden reducir con el uso de hidroxicloroquina en pacientes

con SAF.⁴⁴ un estudio prospectivo mostró también que el uso prolongado del medicamento se asocia con disminución de los anticuerpos antifosfolípido.⁴⁵

Por otro lado, en la prevención secundaria de tromboembolismo venoso, un estudio prospectivo no aleatorizado en 40 pacientes sugirió que añadir hidroxicloroquina al manejo con Warfarina disminuye la trombosis en pacientes con síndrome antifosfolípido primario; de acuerdo con los estudios, el 16 congreso internacional de anticuerpos antifosfolípido recomienda la adición de hidroxicloroquina a pacientes con manifestaciones trombóticas de SAF que son refractarias al manejo anticoagulante.³⁵

Omega 3

Como ya se ha mencionado, el endotelio es el sitio primario de disfunción en el síndrome antifosfolípido y en otras enfermedades metabólicas y cardiovasculares. Este tejido celular es propenso al estrés oxidativo y se ha demostrado que una dieta balanceada rica en ácidos grasos poliinsaturados, como el omega 3 y la suplementación de los mismos, promueve la función endotelial y la vasodilatación, especialmente en hombres e individuos con enfermedades crónicas.^{46,47}

Un ensayo controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado a pequeña escala evaluó el beneficio que representa la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados de omega-3 para el endotelio. Al administrar este suplemento (≥ 2.0 g/día) se demostró que aumenta la producción de óxido nítrico a nivel endotelial, otra teoría expone la posibilidad de que los ácidos grasos poliinsaturados del omega 3 se integren a las membranas celulares, disminuyendo la producción de derivados del ácido araquidónico y por lo tanto reduciendo la inflamación. Se cree que este y otros mecanismos antiinflamatorios limitan la interacción leucocito-endotelio y la producción endotelial de moléculas de adhesión, los cuales son eventos claves para que inicie la reacción inflamatoria vascular. Por lo anterior, el ensayo concluye que administrar este producto por 16 semanas es seguro y mejora la función endotelial en pacientes con que no han presentado eventos trombóticos en los 6 meses previos al inicio de la terapia, es decir, en aquellos con SAF primario bien controlado.⁴⁸⁻⁵⁰

Un modelo experimental con ratones encontró que el aceite de pescado, una fuente dietética de ácidos grasos de omega 3 que pueden ser útiles para el mantenimiento vascular, es más efectivo que la enoxaparina en la atenuación de la gravedad neurológica del síndrome antifosfolípido, aunque a diferencia del omega 3, esta última tiene como principal objetivo alterar la coagulación intravascular y prevenir la trombosis por medio de este mecanismo. El beneficio de este suplemento se explica por medio de los siguientes mecanismos:

- Modifica la composición de la cardioplipina y por lo tanto

- podría alterar la unión de esta a los anticuerpos antifosfolípido
- Efecto antiinflamatorio cerebral cuando los ácidos grasos se dirigen a vías de señalización del receptor TLR4, NF-κB y PPAR.⁵¹

Antiagregantes

La aspirina es el antiagregante plaquetario más utilizado como prevención secundaria en quienes han sufrido eventos cardiovasculares,^{52,53} actúa inhibiendo la COX-1 y reduciendo la producción de tromboxano A2, por lo cual disminuye la agregación plaquetaria.⁵⁴

Las dosis bajas de aspirina (75-150 mg) pueden inducir la inhibición completa de la COX-1,⁵⁵ por lo cual se utilizan junto con heparina de bajo peso molecular como manejo estándar del SAF obstétrico, por lo anterior se ha considerado el uso de aspirina para la prevención primaria de trombosis en mujeres no embarazadas con antecedente de síndrome antifosfolípido y en pacientes con anticuerpos antifosfolípido-persistentes.

Las recomendaciones establecidas por el 16 congreso internacional de anticuerpos antifosfolípido incluyen el uso de aspirina a dosis bajas en pacientes asintomáticos con anticuerpos anti-cardiolipina persistente y pacientes con antecedente personal de SAF obstétrico. Recomienda también tener presente el riesgo de sangrado y de reflujo gastroesofágico.³⁵

El uso de dosis bajas de aspirina para la profilaxis secundaria de trombosis arterial en pacientes con SAF; se puede utilizar en combinación con la terapia anticoagulante.

Contrario a las afirmaciones de ensayos internacionales previamente mencionados, una revisión sistemática de Cochrane afirma que aún no se tiene aún suficiente evidencia respecto al riesgo o beneficio de usar dosis estándar de Warfarina y antiagregante contra la terapia simple o dual de antiagregante para la prevención secundaria en SAF trombótico.⁵⁶

CONCLUSIONES

El síndrome antifosfolípido, a pesar de ser una entidad poco frecuente, representa un riesgo significativo para los pacientes que lo padecen y los eventos trombóticos característicos de la condición disminuyen la calidad de vida.

La poca existencia de ensayos clínicos con nuevas alternativas de manejo implica que hay poca evidencia para respaldar el manejo con sustancias diferentes a inhibidores de la vitamina K; por lo tanto, se sugiere atenerse a las recomendaciones actuales de manejo.

Para poder ampliar la información sobre el tratamiento se reco-

mienda fomentar la investigación con alternativas ya conocidas como lo son los DOACs, la hidroxyclooroquina, el omega 3 y los antiagregantes plaquetarios.

REFERENCIAS

1. Radin M, Foddai SG, Barinotti A, Cecchi I, Rubini E, Sciascia S, *et al.* Reducing the diagnostic delay in Antiphospholipid Syndrome over time: a real world observation. *Orphanet J Rare Dis.* (1):280. DOI: 10.1186/s13023-021-01906-1.
2. Pastori D, Menichelli D, Cammisotto V, Pignatelli P. Use of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Review and Comparison of the International Guidelines. *Front Cardiovasc Med.* 8:715878. DOI: 10.3389/fcvm.2021.715878.
3. Mezhov V, Segan JD, Tran H, Cicuttini FM. Antiphospholipid syndrome: a clinical review. *Med J* ;211(4):184-188. DOI: 10.5694/mja2.50262
4. Rodziewicz M, D’Cruz DP. An update on the management of antiphospholipid syndrome. *Ther Adv Musculoskelet Dis*; 12:1759720X20910855. DOI: 10.1177/1759720X20910855.
5. Restrepo R, Velásquez C, Muñoz C, Pinto P, Márquez J, Rodríguez L, *et al.* Uso de inhibidores directos del factor Xa en síndrome antifosfolípido: una serie de 7 casos. *Rev.Colomb.Reumatol.* 25(1): 16-21. DOI: 10.1016/j.rcreu.2017.07.004
6. Cohen, H, Efthymiou, M, Isenberg, DA. Use of direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 1028-1039.
7. Khodashahi M, Rezaieyazdi Z, Sahebari M. Comparison of the Therapeutic Effects of Rivaroxaban Versus Warfarin in Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Review. *Arch Rheumatol.* ;35(1):107-116. DOI: 10.5606/ArchRheumatol.2020.7375.
8. Chighizola CB, Raimondo MG, Meroni PL. Management of Thrombotic Antiphospholipid Syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2018 Jul;44(5):419-426. DOI: 10.1055/s-0036-1597282.
9. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378(21):2010-21.
10. Fujieda Y, Amengual O. New insights into the pathogenic mechanisms and treatment of arterial thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Eur J Rheumatol.* 8(2):93-9. DOI: 10.5152/eurjrheum.2020.20058
11. Aguiar CL, Erkan D. Catastrophic antiphospholipid syndrome: how to diagnose a rare but highly fatal disease. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2013 Dec;5(6):305-14. DOI: 10.1177/1759720X13502919
12. Collicot M, Sciberras W, Mercieca C, Thake J. Catastrophic antiphospholipid syndrome in pregnancy: a life-threatening condition. *BMJ Case Rep.* 12(9):e230863. DOI: 10.1136/bcr-2019-230863.
13. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, *et al.*; Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.*;46(4):1019-27. DOI: 10.1002/art.10187.

14. Rodríguez-Pintó I, Espinosa G, Erkan D, Shoenfeld Y, Cervera R; CAPS Registry Project Group. The effect of triple therapy on the mortality of catastrophic anti-phospholipid syndrome patients. *Rheumatology (Oxford)*.57(7):1264-1270. DOI: 10.1093/rheumatology/key082.
15. Antovic A, Sennström M, Bremme K, Svenungsson E. Obstetric antiphospholipid syndrome. *Lupus Sci Med*. 5(1):e000197. DOI: 10.1136/lupus-2016-000197.
16. Lefèvre 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*. 20(8):861-5. DOI: 10.1177/0961203310397080.
17. de Jesús GR, Sciascia S, Andrade D, Barbhaya M, Tektonidou M, Banzato A, *et al*. Factors associated with first thrombosis in patients presenting with obstetric antiphospholipid syndrome (APS) in the APS Alliance for Clinical Trials and International Networking Clinical Database and Repository: a retrospective study. *BJOG*. 126(5):656-661. DOI: 10.1111/1471-0528.15469.
18. Drozdinsky G, Hadar E, Shmueli A, Gabbay-Benziv R, Shiber S. Obstetric antiphospholipid syndrome and long term arterial thrombosis risk. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;44(3):371-375
19. Gris J-C, Bouvier S, Molinari N, Galanaud J-P, 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):2624-32.
20. 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):61-6.
21. 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):2382-91.
22. Zuo Y, Shi H, Li C, Knight JS. Antiphospholipid syndrome: a clinical perspective. *Chin Med J (Engl)*. 133(8):929-940. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000705.
23. Algahtani FH, AlQahtany FS, ElGohary G, Alsharidi A, Sayeeda A, AlArfaj H, *et al*. The clinical and laboratory manifestations profile of antiphospholipid syndrome among Saudi Arabia population: Examining the applicability of Sapporo criteria. *Saudi J Biol Sci*.27(9):2425-2430. DOI: 10.1016/j.sjbs.2020.05.037.
24. 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;4:295-306.
25. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, *et al*. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 78(10):1296-1304. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215213. Epub 2019 May 15.
26. Ghembaza A, Saadoun D. Management of Antiphospholipid Syndrome. *Biomedicines*. 8(11):508. DOI: 10.3390/biomedicines8110508.
27. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, *et al*. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 132(13):1365-1371. DOI: 10.1182/blood-2018-04-848333.
28. Pengo V, Hoxha A, Andreoli L, Tincani A, Silvestri E, Prisco D. Trial of Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome (TRAPS): Two-year outcomes after the study closure. *J Thromb Haemost*. 219(2):531-535. DOI: 10.1111/jth.15158.
29. Cohen H, Hunt BJ, Efthymiou M, Arachchillage DR, Mackie IJ, Clawson S. 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*. 3(9):e426-36. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30079-5.
30. Arachchillage DRJ, Laffan M. Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*. 178(2):181-195. DOI: 10.1111/bjh.14632
31. Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T, Satybaldyeva M, Du Y, Yan X *et al*. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmunity Reviews* 17 (2018) 1011-1021. doi.org/10.1016/j.autrev.2018.04.009
32. Woller S, Stevens S, Kaplan D, Wang T, Branch D, Groat D *et al*. Apixaban compared with warfarin to prevent thrombosis un thrombotic antiphospholipid syndrome: a randomized trial. *Blood Adv*. ;bloodadvances.2021005808. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005808.
33. Fazili M, Stevens SM, Woller SC. Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome with venous thromboembolism: Impact of the European Medicines Agency guidance. *Res Pract Thromb Haemost*.4(1):9-12. DOI: 10.1002/rth2.12287.
34. Sayar Z, Moll R, Isenberg D, Cohen H. Thrombotic antiphospholipid syndrome: A practical guide to diagnosis and management. *Thromb Res*. 198:213-221. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.10.010.
35. Cohen H, Cuadrado MJ, Erkan D, Duarte-Garcia A, Isenberg DA, Knight JS, *et al*. 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Treatment Trends. *Lupus*. 29(12):1571-1593. DOI: 10.1177/0961203320950461.
36. Zuily S, Cohen H, Isenberg D, Woller SC, Crowther M, Dufrost V. Use of direct oral anticoagulants in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome: Guidance from the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*.18(9):2126-2137. DOI: 10.1111/jth.14935.
37. Arachchillage DRJ, Gomez K, Alikhan R, Anderson JAM, Lester W, Laffan M; British Society for Haematology Haemostasis and Thrombosis Taskforce. Addendum to British Society for Haematology Guidelines on Investigation and Management of

- Antiphospholipid syndrome, 2012 (Br. J. Haematol. 2012; 157: 47-58): use of direct acting oral anticoagulants. Br J Haematol. 189(2):212-215. DOI: 10.1111/bjh.16308.
38. Devaux CA, Camoin-Jau L, Mege JL, Raoult D. Can hydroxychloroquine be protective against COVID-19-associated thrombotic events? J Microbiol Immunol Infect. 54(1):37-45. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.12.010
 39. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. Nat Rev Rheumatol. 16(3):155-166. DOI: 10.1038/s41584-020-0372-x
 40. Nosal R., Jancinova V., Petrikova M. Chloroquine inhibits stimulates platelets at the arachidonic acid pathway. Thromb Res. 1995;77:531-542.
 41. Rahman R., Murthi P., Singh H., Gurusinge S., Mockler J.C., Lim R. The effects of hydroxychloroquine on endothelial dysfunction. Pregnancy Hypertens. 2016;6:259-262.
 42. Li R., Lin H., Ye Y., Xiao Y., Xu S., Wang J. Attenuation of antimalarial agent hydroxychloroquine on TNF-alpha-induced endothelial inflammation. Int Immunopharm. 2018;63:261-269.
 43. Rand JH, Wu XX, Quinn AS, Taatjes DJ. The annexin A5-mediated pathogenic mechanism in the antiphospholipid syndrome: role in pregnancy losses and thrombosis. Lupus. 19(4):460-9. DOI: 10.1177/0961203310361485.
 44. Nuri, E, Taraborelli, M, Andreoli, L, *et al.* Long-term use of hydroxychloroquine reduces antiphospholipid antibodies levels in patients with primary antiphospholipid syndrome. Immunol Res 2017; 65: 17-24.
 45. Kravvariti, E, Koutsogianni, A, Samoli, E, Sfikakis, PP, Tektonidou, MG. The effect of hydroxychloroquine on thrombosis prevention and antiphospholipid antibody levels in primary antiphospholipid syndrome: a pilot open label randomized prospective study. Autoimmun Rev 2020; 19: 102491.
 46. Kuszewski JC, Wong RHX, Howe PRC. Effects of Long-Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Endothelial Vasodilator Function and Cognition-Are They Interrelated? Nutrients. ;9(5):487. DOI: 10.3390/nu9050487.
 47. Man AWC, Li H, Xia N. Impact of Lifestyles (Diet and Exercise) on Vascular Health: Oxidative Stress and Endothelial Function. Oxid Med Cell Longev. 2020:1496462. DOI: 10.1155/2020/1496462.
 48. Felau SM, Sales LP, Solis MY, Hayashi AP, Roschel H, Sá-Pinto AL, *et al.* Omega-3 Fatty Acid Supplementation Improves Endothelial Function in Primary Antiphospholipid Syndrome: A Small-Scale Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. Front Immunol. 9:336. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00336.
 49. Kwak JH, Paik JK, Kim HI, Kim OY, Shin DY, Kim HJ, *et al.* Dietary treatment with rice containing resistant starch improves markers of endothelial function with reduction of postprandial blood glucose and oxidative stress in patients with prediabetes or newly diagnosed type 2 diabetes. Atherosclerosis. 224(2):457-64. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.08.003
 50. Flammer AJ, Martin EA, Gössl M, Widmer RJ, Lennon RJ, Sexton JA, *et al.* Polyphenol-rich cranberry juice has a neutral effect on endothelial function but decreases the fraction of osteocalcin-expressing endothelial progenitor cells. Eur J Nutr. 52(1):289-96. DOI: 10.1007/s00394-012-0334-4.
 51. Maalouly G, Ward C, Smayra V, Saliba Y, Aftimos G, Haddad F, *et al.* Fish oil attenuates neurologic severity of antiphospholipid syndrome in a mice experimental model. Nutr Neurosci. 20(10):563-570. DOI: 10.1080/1028415X.2016.1206165
 52. Singal AK, Karthikeyan G. Aspirin for primary prevention: Is this the end of the road? Indian Heart J. 71(2):113-117. DOI: 10.1016/j.ihj.2019.04.001.
 53. Goli RR, Contractor MM, Nathan A, Tuteja S, Kobayashi T, Giri J. Antiplatelet Therapy for Secondary Prevention of Vascular Disease Complications. Curr Atheroscler Rep. 19(12):56. DOI: 10.1007/s11883-017-0698-2.
 54. Atallah A, Lecarpentier E, Goffinet F, Doret-Dion M, Gaucherand P, Tsatsaris V. Aspirin for Prevention of Preeclampsia. Drugs. 77(17):1819-1831. DOI: 10.1007/s40265-017-0823-0.
 55. Iqbal AM, Lopez RA, Hai O. Antiplatelet Medications. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan
 56. Bala MM, Celinska-Lowenhoff M, Szot W, Padjas A, Kaczmarczyk M, Swierz MJ, *et al.* Antiplatelet and anticoagulant agents for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in people with antiphospholipid syndrome. Cochrane Database Syst Rev.10(10):CD012169. DOI: 10.1002/14651858.CD012169.pub2. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2020 Oct 12;10:CD012169.