

## Actualización de la farmacoterapia para el síndrome antifosfolípido que reduce el número de abortos.

Pharmacotherapy update for antiphospholipid syndrome that reduces the number of abortions.

Lorena Mazo-Betancur<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Línea de Hematología. Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Calle 78 B N 72 a 109, Medellín, Colombia.

Contactos: [lorena.mazob@upb.edu.co](mailto:lorena.mazob@upb.edu.co)

### RESUMEN

El síndrome antifosfolípido es una enfermedad autoinmune caracterizada por presentar determinados anticuerpos positivos en suero y manifestaciones clínicas que se explican por el estado de hipercoagulabilidad y se expresan con lesiones de carácter vascular, neurológico, obstétrico, dermatológico, hematológico y de otras índoles. Su diagnóstico se lleva a cabo mediante técnicas o métodos que se basan en algunos criterios que obedecen a un patrón y otros que permiten identificar pacientes que no poseen los anticuerpos positivos o carecen de marcadas manifestaciones pero que desarrollaron el síndrome, es decir, se salen del patrón. El manejo consiste en gran parte en el uso de anticoagulantes o antiagregantes como la aspirina y se potencia con el uso de corticosteroides, propiciando el correcto desarrollo del embarazo en las mujeres gestantes; cabe resaltar que existen tratamientos que previenen el aborto recurrente característico de esta enfermedad como la progesterona, inmunoterapia y otros medicamentos que bloquean la liberación de sustancias del sistema inmune que inducen complicaciones, muchos otros se encuentran actualmente en estudio, principalmente en animales. Aún falta mucho por conocer sobre los mecanismos de lesión y la fisiopatología del síndrome, pero se puede soñar con un futuro farmacológico prometedor en cuanto a una reducción significativa en los abortos.

**Palabras Clave:** Síndrome antifosfolípido; aborto habitual; terapéutica; diagnóstico.

#### Cómo citar:

Mazo Betancur, L. Actualización de la farmacoterapia para el síndrome antifosfolípido que reduce el número de abortos. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 5(5), Pág. 35-44. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v5i5.328>

Recibido: 01/jun/2021

Aceptado: 24/sep/2021

Publicado: 18/oct/2021



## ABSTRACT

Antiphospholipid syndrome is an autoimmune disease characterized by presenting certain positive antibodies in serum and clinical manifestations that are explained by the hypercoagulable state and are expressed with lesions of a vascular, neurological, obstetric, dermatological, hematological and other nature. Its diagnosis is carried out using techniques or methods that are based on some criteria that obey a pattern and others that allow identifying patients who do not have positive antibodies or lack marked manifestations but who developed the syndrome, that is, they get out of the Pattern. The management consists largely of the use of anticoagulants or antiaggregants such as aspirin and is enhanced with the use of corticosteroids, promoting the correct development of pregnancy in pregnant women; It should be noted that there are treatments that prevent recurrent abortion characteristic of this disease such as progesterone, immunotherapy and other medications that block the release of substances from the immune system that induce complications, many others are currently under study, mainly in animals. Much remains to be known about the mechanisms of injury and the pathophysiology of the syndrome, but we can dream of a promising pharmacological future in terms of a significant reduction in abortions.

**Keywords:** antiphospholipid syndrome; abortion, habitual; therapeutics; diagnosis.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos que poseen un mecanismo de acción consistente en el ataque dirigido a las proteínas de unión a los fosfolípidos presentes en la membrana celular y a otras proteínas plasmáticas, generando un estado de trombofilia que predispone a diversos desenlaces adversos . Autoanticuerpos como los antifosfolípido (aPL), anticuerpos anticardiolipina (ACLA), anticoagulante lúpico (LA) y anti-β2-glicoproteína (anti-β2-GPI) en la circulación sanguínea se asocian a múltiples eventos vasculares como trombos arteriales o venosos, complicaciones obstétricas como preeclampsia, restricción del crecimiento uterino y muerte fetal intrauterina que concluye con la pérdida fetal recurrente y temprana .

El SAF (aPL positivos) tiene una prevalencia hasta del 5% en personas sanas sin antecedentes de trombosis, aproximadamente el 10% de los pacientes que padecen trombosis venosa profunda, el 50% de las mujeres menores de 50 años que han tenido accidentes cerebrovasculares (ACV) y del 10% al 15% de las mujeres que han tenido abortos recurrentes no provocados . Puede haber presencia de autoanticuerpos positivos debido al uso de ciertos medicamentos (fenitoína, procainamida y penicilina), tumores malignos, infecciones (como sífilis, VIH y malaria) y afecciones comunes (tales como infarto de miocardio, valvulopatías no reumáticas, embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda), lo cual se interpreta como un falso positivo que no está implicado en el desarrollo del síndrome<sup>3</sup>.

En cuanto al factor epidemiológico del SAF en las manifestaciones hematológicas, predomina la trombocitopenia con una frecuencia que va del 20% al 50% de los casos y como presentación clínica menos frecuente, se encuentra la acelerada falla multiorgánica provocada por el síndrome antifosfolípido (SAF catastrófico) que es desarrollado aproximadamente por 1% de los pacientes con SAF<sup>1</sup>, .

El objetivo de esta revisión consiste en describir los aspectos clínicos y farmacológicos del síndrome antifosfolípido a partir de referencias provenientes de fuentes de información como Science Direct, ClinicalKey, PubMed (mediante búsqueda con términos MeSH), Access Medicina, SpringerLink y de revistas biomédicas como British Medical Journal (BMJ) y New England Journal of Medicine (NEJM).

## Generalidades

### 1. Fisiopatología

En el síndrome antifosfolípido hay actividad de diversos autoanticuerpos, por ello se argumenta que el funcionamiento endotelial anormal, acompañado de la inmunidad innata y adaptativa caracterizan de forma contundente esta enfermedad. Se han determinado las infecciones como evento inicial para la producción de aPL que se fijan a las proteínas, además de otras situaciones que la propician, estos factores parecen inducir el incremento de la apoptosis de las células endoteliales de los vasos sanguíneos y por consiguiente la exposición de los fosfolípidos; cuando estos se unen a proteínas séricas ( 2GPI o protrombina) dan origen a neoantígenos, los cuales, mediante una reacción en la que participa el complemento desencadenan la inducción de aPL, lo que da inicio a un proceso de coagulación intravascular y promueven la síntesis de trombos. A dichos anticuerpos se le adjuntan otros autoanticuerpos, algunos de ellos son anti-vimentina, anti-anexina, anti-fosfatilserina/protrombina (aPS/PT), entre otros que pueden servir de herramienta para clasificar a los pacientes y ayudar a su diagnóstico, especialmente la aPS/PT.

La anexina A2 funciona como un receptor afín al plasminógeno que permite su activación, por ello se ha determinado como un nuevo autoantígeno en el síndrome y es un objetivo para ataque de los autoanticuerpos. Por otro lado, los anticuerpos antifosfolípido interrumpen una red de anexina A5, por lo que se evidencia una disminución plasmática de óxido nítrico y una respuesta endotelial reducida, expresada por una serie de reacciones que bajan la biodisponibilidad de dicho vasodilatador; en consecuencia, la activación endotelial incrementa la expresión de moléculas de adhesión, citoquinas pro-inflamatorias, factor tisular (TF) y factor de necrosis tumoral (TNF) que afectan el desarrollo normal del embrión, lo que lleva al bloqueo de la diferenciación del sincitiotrofoblasto y terminar en aborto. El interferón tipo I (INF-I) también tiene una función importante en la fisiopatología del SAF, ya que la expresión exagerada de los genes que regula esta sustancia se asocia a un evento precoz del síndrome y de preeclampsia.

### 2. Presentación clínica

Con respecto a la presentación clínica hay diversidad en los síntomas, los cuales son abordados desde diferentes aspectos:

- Vascular: es muy característica la trombosis en cualquier lecho vascular, especialmente la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP).
- Neurológico: se encuentran los accidentes cerebrovasculares que se presentan de manera frecuente en adultos de edad avanzada.
- Otros: El livedo reticularis, la trombocitopenia, las valvulopatías, nefropatías, migraña y epilepsia se incluyen también en las manifestaciones frecuentes.

El lupus eritematoso sistémico (LES), las enfermedades vasculares del colágeno y otras enfermedades autoinmunes como el síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, síndrome de Behcet, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y la trombocitopenia inmune primaria forman parte de los factores de riesgo que predisponen a la adquisición del síndrome, sin embargo, es necesario mencionar que la mayoría de las personas con SAF no tienen una afección médica y son saludables<sup>3</sup>. Hay otros factores que inducen un riesgo protrombótico o hipercoagulante como embarazo, tabaquismo, inmovilización prolongada,

hiperlipidemia y trombofilia genética<sup>3</sup>, los anticonceptivos orales con estrógenos son un factor de riesgo que se adquiere y se asocia con trombosis venosa profunda . Algunas investigaciones han concluido que la obesidad no es muy significativa para el SAF como factor de riesgo y que la hormona antimuleriana no puede reflejar la carga del daño específico de la enfermedad, pero si el riesgo de complicaciones clínicas gracias a que la reserva ovárica aún se conserva en mujeres premenopáusicas con SAF , .

### **3. Estimación de riesgo de trombosis**

Para estimar el riesgo o la probabilidad de desarrollar eventos trombóticos, se ha validado una herramienta denominada la Puntuación Global del Síndrome Antifosfolípido (GAPSS), esta se ideó en un principio para los pacientes con lupus y posteriormente se aplicó a los pacientes con SAF primario. En ella se incluye el anticuerpo anticardiolipina IgG/M que cuando se encuentra positivo se califica con cinco (5) puntos, la  $\beta$ 2 glicoproteína-I IgG/M positiva se puntúa con cuatro (4) al igual que la prueba de anticoagulante lúpico, la presencia de anticuerpos anti-fosfatidilserina/protrombina igG/IgM y la hiperlipidemia con tres (3) puntos, finalmente, la hipertensión arterial se califica con un (1) punto. Además, se ha documentado en la literatura una versión ajustada (aGAPSS) en la que se excluye la presencia de anticuerpos anti-fosfatidilserina dada la limitada disponibilidad de la prueba .

### **4. SAF en el embarazo**

Las complicaciones obstétricas y su identificación favorecen la comprensión del síndrome y el manejo durante la práctica clínica , las más representativas se basan en la pérdida gestacional recurrente, con mayor frecuencia durante el segundo y tercer trimestre, que suele estar precedida de crecimiento intrauterino retardado, alteración Doppler, oligohidramnios, también se presenta preeclampsia . Todas las complicaciones posibles que puedan afectar el desarrollo fetal se explican por las trombosis, infartos placentarios de diversos componentes vasculares uterinos y el anticoagulante lúpico<sup>20</sup>, evaluado solo o con otros autoanticuerpos, es una de las principales causas de que se den las complicaciones obstétricas ; por tal motivo es importante que durante el control del embarazo se mantenga la enfermedad inactiva, se monitoree el crecimiento y el desarrollo fetal, se debe tener especial atención cuando se detecte un distrés fetal, para así interrumpir la gestación cuando este tenga consecuencias irreversibles para el feto<sup>20</sup>.

## **DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de este síndrome se basa en las manifestaciones clínicas más frecuentes y con la presencia persistente de los anticuerpos positivos . Otras técnicas de laboratorio tienen en cuenta la presencia de anticuerpos inmunoglobulina G (IgG) e inmunoglobulina M (IgM) frente la cardiolipina y otras proteínas asociadas a las membranas como la fosfatidil colina y fosfatidil etanolamina , siendo así incluido en el diagnóstico un criterio clínico y de laboratorio . Recientemente se han presentado resultados falsos-positivos de la detección de toxoplasma, Rubeola, Citomegalovirus y Herpes (TORCH) lo que probablemente indique la necesidad de considerar la detección de aPL . Los pacientes seronegativos se caracterizan por tener sintomatología clínica del SAF pero sus resultados frente a los marcadores de criterios convencionales son negativos, por tanto, es necesario someterlos a pruebas adicionales con biomarcadores sin criterio, para así impedir consecuencias clínicas graves por falta de diagnóstico y dar un tratamiento oportuno a las gestantes que presentan esta condición , . Otra ayuda diagnóstica que puede complementar es un Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) positivo, aun así, se deben tener en cuenta los demás criterios para la determinación del síndrome .

Varios estudios han examinado la influencia genética de este síndrome mediante el estudio del Antígeno leucocitario humano (HLA), encontrando relación entre el síndrome antifosfolípido, el lupus eritematoso sistémico y la enfermedad tiroidea autoinmune ya que se pudo conocer el haplotipo paterno que se asociaría con los anticuerpos anticardiolipina ; al ser este un método diagnóstico, puede ser utilizado para prevenir futuras manifestaciones clínicas del síndrome, al igual que el doppler transcripcional que se utiliza

para la estratificación o clasificación del riesgo que tienen estos pacientes de sufrir un accidente cerebrovascular .

Ha surgido la necesidad de establecer una clasificación que agilice en cierto modo el diagnóstico del SAF, pero se ha vuelto insuficiente este método para abarcar a aquellos pacientes que se salen del patrón de los hallazgos o manifestaciones clínicas convencionales, en pro de esto, mientras se consolida un criterio de clasificación más amplio se utilizan los criterios revisados de Sapporo como guía, ya que esta incluye la caracterización por trombosis, las complicaciones del embarazo o ambas en pacientes con los anticuerpos antifosfolípidos positivos<sup>22</sup>.

En el embarazo se ha establecido como criterio la pérdida de tres (3) o más embarazos recurrentes, precoces e inexplicables; si hubo uno o más nacimientos prematuros de menos de 34 semanas secundario a un preeclampsia severa o insuficiencia placentaria, si la pérdida sucedió después de las 10 semanas o también puede clasificarse en pre-embrionarias o embrionarias si suceden antes de las 10 semanas de gestación .

## **TRATAMIENTO**

El tratamiento más usado se basa en el uso de anticoagulantes y antiagregantes, se ha comprobado que la combinación de la terapia con heparina de bajo peso molecular (enoxaparina y tinzaparina a dosis profilácticas de 40mg subcutánea según un estudio observacional) y ácido acetil salicílico a dosis bajas (en algunas investigaciones se habla de una dosis que va desde 50mg hasta 75mg) en las gestantes mejora el embarazo y disminuye las posibilidades de que termine en aborto, este tratamiento corresponde al estándar en mujeres gestantes con síndrome antifosfolípido . Actualmente hay ensayos para nuevas terapias gracias al conocimiento del mecanismo de la enfermedad, en estas se incluyen las estatinas (se habla de la pravastatina 20mg y fluvastatina, con indicación particular de hiperlipidemia o casos refractarios de SAF), la hidroxiclороquina (en el estudio de Schrieber et al en 2017 se documenta una dosis de 200mg/día), rituximab y belimumab; cabe resaltar que varios autores no proporcionan detalles sobre la dosis y el tiempo de tratamiento recomendado .

El uso de anticoagulantes orales directos tiende a generar un alto riesgo recurrencia trombótica y no son eficaces en todos los pacientes con SAF ; no tienen una protección suficiente ante un mayor riesgo de sangrado ni una recaída y aumentan el riesgo de accidente cerebrovascular ; puede ser efectivo y seguro en pacientes con bajo riesgo de presentar el síndrome . Otra opción viable para el tratamiento, cuando el uso de anticoagulantes no es muy efectivo, es el diseño de terapias que incluyan sustitutos del plasma, agentes inmunomoduladores o ambas para dar un manejo rápido en casos muy avanzados. Se ha resaltado también el éxito de la plasmaféresis como tratamiento y la importancia de acompañar con corticosteroides .

Por otro lado, la coenzima Q10 juega un papel importante a nivel mitocondrial en la prevención del estrés oxidativo y se ha comprobado que una suplementación con este cofactor mejora la función endotelial, disminuye el estado protrombótico, los mediadores inflamatorios en los monocitos y entre otros beneficios que además de funcionar como tratamiento, garantiza una profilaxis de trombosis primaria en los portadores de aPL que no presentan síntomas, por lo tanto, su uso se prefiere en aquellas mujeres diagnosticadas con SAF con factores de riesgo para el desarrollo de eventos trombóticos . El omega 3 también es eficaz para mejorar la función endotelial y reduce el riesgo cardiovascular cuando se ingiere como suplemento en el síndrome antifosfolípido .

La esplenectomía también es una alternativa para un tratamiento más temprano en pacientes con síndrome antifosfolípido con citopenias refractarias, lo cual disminuye la morbilidad postquirúrgica y el riesgo de infección . Como el objetivo de los tratamientos es la disminución de los efectos adversos y de posibles riesgos también se están estudiando otros mecanismos que sirvan de foco terapéutico

por ejemplo la interrupción de la degradación lisosómica durante la autofagia de monocitos gracias a que ya se identificaron algunos agentes que revierten los efectos . También se han implementado y experimentado nuevos tratamientos que impactan sobre la expresión génica, focalizando su reacción mediante el uso de anticuerpos anti-IFN dirigidos a otras partes de la producción de IFN tipo 1 y su correspondiente vía de señalización .

## **Tratamiento enfocado en la prevención del aborto**

Uno de los principales objetivos del tratamiento en las gestantes es reducir los abortos recurrentes que se presentan en la enfermedad, por lo que incluir en la terapia estándar los corticosteroides lo convierte en un tratamiento más seguro y efectivo, mejorando el resultado del embarazo en las mujeres con SAF . La progesterona tiene un papel importante en lo que respecta al sistema inmune ya que bloquea la proliferación y activación de los linfocitos, incrementa la apoptosis de los mismos, inhibe la producción de anticuerpos y disminuye la liberación de citoquinas proinflamatorias implicadas en la patogenia del síndrome, lo cual favorece el desarrollo de un embarazo sano gracias a la reducción de la inmunidad celular .

Siguiendo con la misma línea de tratamiento dirigido a los mecanismos inmunes que afectan el embarazo, también se aplica inmunoterapia a pacientes que han tenido abortos espontáneos sin alteraciones cromosómicas ya que esto reafirma que la afección es de carácter inmune; tiene un mecanismo de acción que consiste en la promoción de un cambio en el balance entre las citoquinas Th1 y Th2, también reduce algunos receptores maternos para interleuquinas proporcionando efectos positivos que evitan la pérdida del embarazo . La administración de inmunoglobulinas por vía intravenosa sugiere ser efectiva cuando se trata del síndrome antifosfolípido obstétrico refractario, pero es necesario realizar más estudios proyectados a futuro .

## **CONCLUSIONES**

De esta revisión se puede concluir que el síndrome antifosfolípido es una enfermedad autoinmune que cursa con una presentación clínica variada que compromete especialmente el sistema vascular, acompañándose de factores de riesgo de tipo autoinmune y adquiridos que cumplen un papel predisponente para el desarrollo del síndrome y las complicaciones asociadas. De ahí que, se ha incorporado el uso de herramientas que ayudan a evaluar diversas probabilidades de que un paciente llegue a desarrollar algún desenlace desfavorable de tipo trombotico, entre ellas está la puntuación global ajustada del síndrome antifosfolípido (aGAPSS) que mejora la clasificación del riesgo cuando los anticuerpos son positivos<sup>18</sup>.

Respecto al tratamiento farmacológico standard apoyado en el uso de anticoagulantes y antiagregantes, se puede afirmar que es efectivo para la disminución en las posibilidades de que la gestación termine en un aborto espontáneo, con un mayor impacto tras la combinación de heparina de bajo peso molecular y ácido acetilsalicílico.

Actualmente existen muchos tratamientos en estudio o en investigación clínica con el objetivo de determinar qué tan viables son en el manejo del SAF, abordando otras sustancias o factores liberados por las células del sistema inmune que pueden disminuir la probabilidad de aborto en las mujeres gestantes que padecen de síndrome antifosfolípido y la posibilidad de padecer trastornos mentales por pérdidas anteriores , , . Actualmente estos estudios solo se realizan en especies animales, pero muestran un futuro prometedor a la hora de prevenir el aborto, tratar el SAF y predecir resultados del embarazo de estas pacientes mediante terapias experimentales <sup>49,50</sup>.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Žigon P, Podovšovnik A, Ambrožič A, Tomšič M, Hočevar A, Gašperšič N, et al. Added value of non-criteria antiphospholipid antibodies for antiphospholipid syndrome: lessons learned from year-long

routine measurements. *Clin Rheumatol*. 2019 Feb;38(2):371-378. doi: 10.1007/s10067-018-4251-7.

Mayer-Pickel K, Stern C, Eberhard K, Lang U, Cervar-Zivkovic M. Changes of platelet count throughout pregnancy in women with antiphospholipid syndrome. *J Reprod Immunol*. 2019 Nov; 136:102612. doi: 10.1016/j.jri.2019.102612.

Waroich J, Reagan J. Antiphospholipid Antibody Syndrome. *Ferri's Clinical Advisor*. ed 1. 2020.p.122-125.

Ruffatti A, De Silvestro G, Marson P, Tonello M, Calligaro A, Favaro M, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Lessons from 14 cases successfully treated in a single center. A narrative report. *J Autoimmun*. 2018 Sep;93:124-130. doi: 10.1016/j.jaut.2018.07.001.

Patsouras M, Karagianni P, Kogionou P, Vlachoyiannopoulos P. Differential CpG methylation of the promoter of interleukin 8 and the first intron of tissue factor in Antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun*. 2019 Aug;102:159-166. doi: 10.1016/j.jaut.2019.05.001.

Jameson J, Fauci A, Kasper D, Hause S, Longo D, Loscalzo H. *Principios de Medicina Interna*. 20e. 2018. Cap 350.

Núñez-Álvarez C, Hernández-Molina G, Bermúdez-Bermejo P, Zamora-Legoff V, Hernández-Ramírez D, Olivares-Martínez E, et al. Prevalence and associations of anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies with clinical phenotypes in patients with primary antiphospholipid syndrome: aPS/PT antibodies in primary antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2019 Feb; 174:141-147. doi: 10.1016/j.thromres.2018.12.023

Salle V, Sagnier A, Diouf M, Schmidt J, Smail A, Galmiche A, et al. Prevalence of anti-S100A10 antibodies in antiphospholipid syndrome patients. *Thromb Res*. 2019 Jul; 179:15-19. doi: 10.1016/j.thromres.2019.04.027.

Tang K, Hsieh T, Chao Y, Li J, Lan J, Lin C, et al. Apoptosis in patients with primary antiphospholipid antibody syndrome. *Int J Rheum Dis*. 2019. 22 (4). 677-685. doi: 10.1111/1756-185X. (13468).

Nourelidine M, Nour-Eldine W, Khamashta MA, Uthman I. Insights into the diagnosis and pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Apr;48(5):860-866. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.08.004

Ugolini-Lopes M, Torrezan G, Gândara A, Olivieri E, Nascimento I, Okazaki E, et al. Enhanced type I interferon gene signature in primary antiphospholipid syndrome: Association with earlier disease onset and preeclampsia. *Autoimmun Rev*. 2019 Apr;18(4):393-398. doi: 10.1016/j.autrev.2018.11.004.

Li C, Zhao J, Liu S, Wang Q, Li M, Zeng X, et al. [The clinical characteristics of antiphospholipid syndrome associated with chronic thromboembolic pulmonary hypertension]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2019. 58(3):198-201. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.03.009. Chinese

Grimaud F, Yelnik C, Pineton de Chambrun M, Amoura Z, Arnaud L, Costedoat Chalumeau N, et al. Clinical and immunological features of antiphospholipid syndrome in the elderly: a retrospective national multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jun 1;58(6):1006-1010. doi:

10.1093/rheumatology/key437.

Limper M, de Leeuw K, Lely A, Westerink J, Teng Y, Eikenboom J, et al  
. Diagnosing and treating antiphospholipid syndrome: a consensus paper.

Miyoshi T, Oku H, Asahara S, Okamoto A, Kokame K, Nakai M, et al. Effects of low-dose combined oral contraceptives and protein S K196E mutation on anticoagulation factors: a prospective observational study. *Int J Hematol*. 2019 Jun;109(6):641-649. doi: 10.1007/s12185-019-02633-x.

Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Sáez-Comet L, Lefkou E, Mekinian A. EUROAPS Study Group. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 1000 consecutive cases. *Autoimmun Rev*. 2019 Apr;18(4):406-414. doi: 10.1016/j.autrev.2018.12.006

Castillo-Martínez D, Rivera V, Mouneu-Ornelas N, Martínez-Martínez LA, Jiménez-Rojas V, Márquez-Velasco R, et al. Levels of anti-Müllerian hormone in premenopausal women with the antiphospholipid syndrome and its association with the risk of clinical complications. *Lupus*. 2019 Mar;28(3):427-431. doi: 10.1177/0961203319828507

De Jesús G, Sciascia S, Andrade D, Barbhaiya M, Tektonidou M, Banzato A. 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*. 2019 Apr;126(5):656-661. doi: 10.1111/1471-0528.15469

Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Sáez-Comet L, Lefkou E, Mekinian A, et al. Comparative study of obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) and non-criteria obstetric APS (NC-OAPS): report of 1640 cases from the EUROAPS registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Oct 3. pii: kez419. doi: 10.1093/rheumatology/kez419.

Valverde M, López M, Santalla A. Lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolipídico: fertilidad y complicaciones obstétricas y fetales de la gestación. *Clín e inv en Gineco y Obst*. 2009. 36. (5)

De Oliveira D, Dos Santos G, Dos Santos L, Basílico M, Oliveira R, Pereira C. Síndrome do anticorpo antifosfolipídico e complicações obstétricas. *Cadernos da Medicina-UNIFESO*. 2019. vol. 2; no 2.

Sciascia S, Willis R, Pengo V, Krilis S, Andrade D, Tektonidou MG, et al; APS ACTION. The comparison of real world and core laboratory antiphospholipid antibody ELISA results from antiphospholipid syndrome alliance for clinical trials & international networking (APS ACTION) clinical database and repository analysis. *Thromb Res*. 2019 Mar;175:32-36. doi: 10.1016/j.thromres.2019.01.010.

Heikal N, Martins T, White S, Willis R, Ware Branch D, Schmidt R, et al. Laboratory Evaluation of Antiphospholipid Syndrome. *Am J Clin Pathol*. 2019 Oct 7;152(5):638-646. doi: 10.1093/ajcp/aqz085.

Alonso-Cerezo M, Calero M, Chantada-Abal V, De la Fuente- Hernández L, García-Cobaleda I, García-Ochoa C, et al. Recommendations regarding the genetic and immunological study of reproductive dysfunction. *Med Clin (Barc)*. 2018 Aug 22;151(4):161.e1-161.e12. doi: 10.1016/j.medcli.2018.02.008.

De Carolis S, Moresi S, Rizzo F, Monteleone G, Tabacco S, Salvi S. Autoimmunity in obstetrics and autoimmune diseases in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019 Oct;60:66-76. doi:10.1016/j.bpobgyn.2019.03.003

Hughes G, Khamashta M. 'Seronegative antiphospholipid syndrome': an update. *Lupus*. 2019 Mar;28(3):273-274. doi: 10.1177/0961203319826358.

Conti F, Andreoli L, Crisafulli F, Mancuso S, Truglia S, Tektonidou MG. Does seronegative obstetric APS exist? "pro" and "cons". *Autoimmunity Rev*. 2019. vol 18. (12), (102407).

Forastiero R. Desafíos en la interpretación del perfil de los anticuerpos antifosfolípidos. XIII Congreso del Grupo CAHT. *HEMATOLOGÍA*. 2018. 22; Número Extraordinario: 68-72

Iuliano A, Galeazzi M, Sebastiani G. Antiphospholipid syndrome's genetic and epigenetic aspects. *Autoimmun Rev*. 2019 Sep;18(9):102352. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102352

Ricarte IF, Dutra LA, Barsottini OGP, Souza AWS, Andrade DCO, Manguiera C, et al. Transcranial Doppler findings in antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2019 Apr;28(4):483-491. doi:10.1177/0961203319828833.

Sammaritano L, Salmon J, Ware D. Pregnancy and Rheumatic Diseases. *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. 65.1192-1207. Ed 4

Wang M, Zhang P, Yu S, Zhou G, Lv J, Natallapothula D. Heparin and aspirin combination therapy restores T-cell phenotype in pregnant patients with antiphospholipid syndrome-related recurrent pregnancy loss. *Clin Immunol*. 2019 Sep 9;208:108259. doi: 10.1016/j.clim.2019.108259.

Dobrowolski C, Erkan D. Treatment of antiphospholipid syndrome beyond anticoagulation. *Clin Immunol*. 2019 Sep;206:53-62. doi: 10.1016/j.clim.2018.03.001.

Bauersachs R, Langer F, Kalka C, Konstantinides S, Klamroth R, Oldenburg J. Treatment of the antiphospholipid syndrome with direct oral anticoagulants Position statement of German societies. *Vasa*. 2019 Nov;48(6):483-486. doi: 10.1024/0301-1526/a000815

Specker C, Dörner T, Schneider M. [Hot topic: direct oral anticoagulants (DOAC) in antiphospholipid syndrome?]. *Z Rheumatol*. 2019 Aug;78(6):493-494. doi: 10.1007/s00393-019-0657-0.

Cáliz R, Díaz Del Campo P, Galindo M, López F, Martínez M, Santamaría A, et al. Recommendations of the Spanish Rheumatology Society for Primary Antiphospholipid Syndrome. Part I: Diagnosis, Evaluation and Treatment. *Reumatol Clin*. 2019 Feb 1. pii: S1699-258X(18)30254-7. doi: 10.1016/j.reuma.2018.11.003.

Özgür G. & Beyan, C. Therapeutic apheresis in the treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Transfusion and Apheresis Science*, (2018).57(1), 13-15. doi: 10.1016/j.transci.2018.02.008.

Kato, M., Hisada, R., & Atsumi, T. Clinical profiles and risk assessment in patients with antiphospholipid antibodies. *Expert Review of Clinical Immunology*. (2018). doi:10.1080/1744666x.2019.1543025

Felau S, Sales L, Solis MY, Hayashi A, Roschel H, Sá-Pinto A, 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*. 2018 Mar 2;9:336. doi: 10.3389/fimmu.2018.00336. eCollection 2018.

Barrera- Vargas A, Rangel J, Govea-Pelaéz S, Merayo-Chalico, Demichelis-Gómez R, Alcocer-Varela J. SAFETY AND EFFICACY OF SPLENECTOMY IN THE TREATMENT OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME ASSOCIATED CYTOPENIAS. *BMJ journals*. 2019.78: 767.

Ripoll V, Khawaja A, Giles I, Ketteler R, Rahman A. 019 Modulation of monocyte autophagy as a therapeutic target in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology*. 2019; 58. doi:10.1093/rheumatology/kez106.018.

Xourgia E, Tektonidou M. Type I interferon gene expression in antiphospholipid syndrome: Pathogenetic, clinical and therapeutic implications. *J Autoimmun*. 2019 Nov; 104:102311. doi: 10.1016/j.jaut.2019.102311.

Riancho-Zarrabeitia L, Marín L, Muñoz P, López-Hoyos M, Haya A, Del Barrio R, et al. 80 Corticosteroids improve pregnancy outcome in patients with obstetric antiphospholipid syndrome. *Lupus Science & Medicine* 2019; 6: doi: 10.1136 / lupus-2019-lsm.80.

Avila A, Bussetti, J, Devalle M, Murano M, Sabatini M, Wargon V, et al. Linfocitos B, estrógenos y progesterona. *Rev ByPC* 2019;83(2):36-43.

Carp H. Immunotherapy for recurrent pregnancy loss. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019 Oct; 60:77-86. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2019.07.005. Epub 2019 Jul 30.

Makatsariya A, Khizroeva J, Shoenfeld Y, Damian L, Latino O, Alijotas-Reig J, et al. AB0459 IMMUNOGLOBULINS COMBINED WITH STANDARD THERAPIES FOR THE PREVENTION OF RELAPSES IN REFRACTORY OBSTETRICAL ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: A SERIES OF 103 CASES. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2019;78:1693-1694.

Sule G, Kelley W, Yalavarthi S, Eniola-Adefeso O, Knight J. 3005 Integrin Mac-1 Potentiates Neutrophil Adhesion and NET Release in Antiphospholipid Syndrome. *J Clin Transl Sci*. 2019;3(Suppl 1):14. Published 2019 Mar 27. doi: 10.1017/cts.2019.36.

Gris JC, Cyprien F, Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G, Mercier E, Balducchi JP. Antiphospholipid antibodies are associated with positive

screening for common mental disorders in women with previous pregnancy loss. The NOHA-PSY observational study. *World J Biol Psychiatry*. 2019 Jan;20(1):51-63. doi:10.1080/15622975.2017.1333146.

Tsur A, Kalish F, Burgess J, Nayak N, Zhao H, Casey K, et al. Pravastatin improves fetal survival in mice with a partial deficiency of heme oxygenase-1. *Placenta*. 2019 Jan; 75:1-8. doi: 10.1016/j.placenta.2018.11.001.

Salmon JE. SP0200 TARGETED TREATMENTS: WHAT'S ON THE HORIZON FOR OBSTETRIC ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME?. *Annals of the Rheumatic Diseases j*. 2019;78:62