

Actualización del tratamiento del síndrome antifosfolípido: una revisión bibliográfica

Update on the treatment of antiphospholipid syndrome: a bibliographic review

Claudia Gabriela Clavijo Rosales¹, Juan José Reinoso Calle², Jhomayra Michelle Segovia Valdiviezo³, Christian Anthony Laso Barrera⁴.

1 Docente-Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Cuenca, Cuenca, Ecuador.
2, 3 y 4 Médico General, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Cuenca, Cuenca, Ecuador.

✉ Contacto de correspondencia: Juan José Reinoso Calle juan.reinoso.40@est.ucacue.edu.ec

RESUMEN

El Síndrome Antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, asociada con eventos tromboticos, enfermedades microvasculares y complicaciones obstétricas graves, tales como preeclampsia y pérdida recurrente de embarazos. El diagnóstico se realiza mediante la aplicación de criterios establecidos a través de estudios de laboratorio y clínicos, tales como la presencia de trombosis evidente, alteraciones durante el embarazo y la presencia de anticuerpos específicos, de acuerdo con los criterios de Sapporo y los criterios según ACR/EULAR 2023. Los mecanismos fisiopatológicos implicados en el SAF incluyen una respuesta inmune que genera un estado protrombótico, proadhesivo y proinflamatorio, afectando al endotelio y activando diversos componentes celulares y moleculares. El diagnóstico temprano es fundamental para evitar complicaciones graves y se realiza mediante la combinación de manifestaciones clínicas y pruebas de laboratorio. El tratamiento del SAF es controvertido, especialmente en el uso de aspirina a dosis bajas como profilaxis primaria, aunque se ha demostrado su eficacia comparable a la anticoagulación en dosis moderadas después de eventos tromboticos. En el contexto obstétrico, el SAF se manifiesta con complicaciones específicas, y la identificación de criterios obstétricos contribuye al diagnóstico, destacando la importancia de nuevos biomarcadores como el complemento 4.

Palabras clave: Síndrome Antifosfolípido- anticardiolipinas - antiβ2 glicoproteína 1 -anticoagulante lúpico - trombosis.

ABSTRACT

Antiphospholipid Syndrome (APS) is a systemic autoimmune disease characterised by the presence of antiphospholipid antibodies, associated with thrombotic events, microvascular disease and severe obstetric complications such as pre-eclampsia and recurrent pregnancy loss. The diagnosis is made by applying criteria established through laboratory and clinical studies, such as the presence of overt thrombosis, alterations during pregnancy and the presence of specific antibodies, according to the Sapporo criteria and the criteria according to ACR/EULAR 2023. The pathophysiological mechanisms involved in APS include an immune response that generates a prothrombotic, proadhesive and proinflammatory state, affecting the

Cómo citar:

Clavijo Rosales, C. G., Reinoso, J., Segovia Valdiviezo, J. M., & Laso Barrera, C. A. Actualización del tratamiento del síndrome antifosfolípido. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 9(1). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v9i1.789>

Recibido: 29/Abr/2024

Aceptado: 12/Mar/2025

Publicado: 21/Mar/2025



endothelium and activating various cellular and molecular components. Early diagnosis is essential to avoid serious complications and is made by a combination of clinical manifestations and laboratory tests. The treatment of FAS is controversial, especially the use of low-dose aspirin as primary prophylaxis, although its efficacy has been shown to be comparable to moderate-dose anticoagulation after thrombotic events. In the obstetric setting, APS manifests with specific complications, and the identification of obstetric criteria contributes to the diagnosis, highlighting the importance of new biomarkers such as complement 4.

Keywords: Antiphospholipid Syndrome - anticardiolipin antibodies - anti β 2 glycoprotein 1 - lupus anticoagulant - thrombosis.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome Antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos, los cuales predisponen al desarrollo de trombosis tanto en el sistema arterial como en el venoso (1,2). Esta patología posee un impacto multisistémico, ya que puede afectar diversos órganos y sistemas, generando complicaciones trombóticas, alteraciones obstétricas y una amplia gama de manifestaciones clínicas. Su influencia sobre la morbimortalidad es especialmente relevante en mujeres en edad reproductiva (3,4).

Entre los anticuerpos antifosfolipídicos destacan los anticuerpos anticardiolipinas y el anticoagulante lúpico, que actúan como biomarcadores distintivos del SAF. Estos anticuerpos contribuyen a la activación plaquetaria y de la cascada de coagulación, favoreciendo la formación de trombos en diferentes órganos, tales como el cerebro, el corazón y los riñones (2). Las consecuencias trombóticas asociadas pueden incluir infartos, complicaciones cerebrovasculares y embolia pulmonar, constituyendo eventos clínicos graves que impactan significativamente en los pacientes afectados (1,5).

Además, el SAF está vinculado a complicaciones obstétricas como abortos recurrentes, preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino, lo que plantea un desafío clínico significativo. Su tratamiento exige un enfoque integral y multidisciplinario para mejorar los resultados tanto maternos como fetales (1,5).

Este estudio tiene como propósito evaluar las estrategias actuales para el manejo del SAF, con la intención de profundizar en la comprensión de esta enfermedad compleja y perfeccionar las intervenciones terapéuticas. Se abordarán puntos fundamentales, incluyendo el diagnóstico preciso, la prevención de eventos trombóticos, la gestión de complicaciones obstétricas y las terapias más efectivas (6,7).

Asimismo, la investigación incluirá la evaluación de nuevos enfoques terapéuticos y un análisis crítico de las guías clínicas vigentes. Se busca proporcionar una perspectiva integral que favorezca el desarrollo de estrategias de manejo más personalizadas y efectivas, con el objetivo final de mejorar la calidad de vida de los pacientes con SAF (1,2,5).

MATERIALES Y MÉTODOS

Mediante una revisión bibliográfica, se recopiló una serie de artículos científicos con la finalidad de conocer las actualizaciones del tratamiento del síndrome antifosfolipídico. Además de investigar su epidemiología, fisiopatología y etiología. La recopilación inicial se llevó a cabo en bases de datos como: Scielo, Scopus, Medigraphic, Web of Science, y Ovid. Por otro lado, debido a la gran cantidad de información encontrada, fue necesario definir criterios de inclusión y exclusión por separado, donde se determinaron las fechas para fines bibliográficos del 2019 al 2024, se utilizaron palabras claves como: "Síndrome Antifosfolípido", "Anticardiolipinias", "Anti β 2 glicoproteína 1", "Anticoagulante lúpico", "Trombosis"; y se limitó el idioma priorizando el inglés y el español. Este proceso ayudó a reducir el número de artículos a 60. Sin embargo, la cantidad de información contenida en esta revisión aún fue inmanejable, por lo que se utilizaron artículos

originales, artículos de revisión, estudios, talleres, casos clínicos y congresos. La inclusión de estos criterios redujo la cantidad de información a 55 artículos científicos, los cuales, luego de una exhaustiva revisión documental, incluyeron 30 artículos que contenían información relevante al tema, de los cuales 23 fueron priorizados por el contenido requerido para cumplir con los parámetros.

Definición

Los fosfolípidos constituyen una categoría de lípidos anfipáticos caracterizados por su composición química, que incluye una molécula de glicerol, dos ácidos grasos y un grupo fosfato. Estas moléculas son componentes esenciales de las membranas celulares, donde integran la estructura fundamental de la bicapa lipídica. Sin embargo, su función trasciende el ámbito estructural, ya que intervienen en la activación enzimática y cumplen roles clave como segundos mensajeros en diversas rutas de señalización celular. Además, los fosfolípidos desempeñan una función crucial en el proceso de coagulación sanguínea, actuando como superficies de interacción para las células hemáticas y facilitando la formación del complejo de tenasa activado (8).

El SAF es una enfermedad autoinmune de naturaleza sistémica y no inflamatoria (sin una respuesta inflamatoria clásica con infiltrados celulares o citocinas proinflamatorias), caracterizada por la inducción de un estado de hipercoagulabilidad. Su patogénesis se atribuye a la interacción compleja entre factores genéticos y ambientales, aunque su etiología completa aún permanece sin ser completamente esclarecida. La hipótesis más aceptada sostiene que este trastorno autoinmune se desencadena por un fenómeno de mimetismo molecular, el cual ocurre entre secuencias específicas de receptores de unión a fosfolípidos y antígenos de origen bacteriano o viral, derivando en una pérdida de la tolerancia inmunológica (2). Esta disrupción inmunológica resulta en la activación de linfocitos B y la subsecuente producción de autoanticuerpos dirigidos contra proteínas asociadas a fosfolípidos. Entre estos autoanticuerpos destacan los anticuerpos anticardiolipina (IgG e IgM), los anti- β 2-glicoproteína-1 y el anticoagulante lúpico. Cabe destacar que estos autoanticuerpos no interactúan directamente con los fosfolípidos, sino con proteínas que tienen afinidad hacia ellos. Esta interacción conduce a la activación de monocitos, células endoteliales y leucocitos, lo que culmina en un estado procoagulante, proadhesivo y proinflamatorio (9).

El mecanismo protrombótico del SAF se atribuye principalmente a la disrupción de la actividad anticoagulante endotelial. Este fenómeno se caracteriza por la inhibición de la anexina A5, la interferencia con el anclaje de la proteína C y la supresión de la función de la antitrombina. Adicionalmente, la activación plaquetaria, la activación del sistema del complemento y la sobreexpresión del factor tisular en células endoteliales contribuyen con la generación de un ambiente altamente procoagulante (2,9).

Epidemiología

El mecanismo protrombótico del SAF se atribuye principalmente a la disrupción de la actividad anticoagulante. La prevalencia y la incidencia del SAF no están completamente comprendidas debido a la falta de estudios poblacionales bien diseñados y multiétnicos. Sin embargo, se estima que la incidencia es de aproximadamente 5 nuevos casos por cada 100,000 personas por año y la prevalencia es de alrededor de 40-50 casos por cada 100,000 personas.

Etiología

Como se mencionó anteriormente, hasta ahora la causa no es completamente comprendida, y se entiende como una interacción multifactorial. Se pueden definir dos posibles causas (10):

- **Intervención del mimetismo molecular:** implica la presencia de similitudes en la secuencia del complejo inmunogénico de receptores de fosfolípidos con estructuras de bacterias/virus. Se han reportado casos asociados al SAF después de infecciones con virus como citomegalovirus, VIH, virus de la hepatitis C (VHC), adenovirus y parvovirus B19 y Epstein-Barr (9).

- **Factores genéticos:** se ha identificado una relación entre los haplotipos HLA-DR y DQ y el SAF, incluyendo HLA-DR4, DR7, DR9, DR13, DR53, DQ6, DQ7 y DQ8. Además, se han detectado alteraciones en los aminoácidos de la proteína β 2-glicoproteína que contribuyen a la predisposición para desarrollar el SAF (9).

Fisiopatología

- **Anticuerpos anticardiolipinas (IgA, IgG e IgM):** anticuerpos dirigidos contra la cardiolipina, un fosfolípido localizado en las membranas mitocondriales y con menor presencia en las membranas celulares. Su disfunción se asocia con un aumento en la incidencia de trombosis y complicaciones obstétricas. Además, desempeña un papel importante en los procesos de oxidación de la cadena respiratoria y en la apoptosis (10).
- **Anticuerpos anti- β 2-glicoproteína-1:** los anticuerpos dirigidos contra la proteína β 2-glicoproteína I, presente tanto en la superficie de las células como en el plasma sanguíneo, desempeñan un papel crucial en la regulación de la coagulación y la respuesta inmunológica. Su alteración se asocia con un mayor riesgo de trombosis y también tiene un rol en los procesos de apoptosis. (10).
- **Anticoagulante lúpico:** no se clasifica como un anticuerpo, sino como un inhibidor de la coagulación proveniente de un grupo heterogéneo de anticuerpos. Esto genera alteraciones en la circulación, ya que dichos anticuerpos cumplen un papel clave al bloquear fosfolípidos aniónicos. Como resultado, se impide la formación del complejo protrombinasa, lo que prolonga in vitro los tiempos de coagulación dependientes de fosfolípidos, como el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y el tiempo de protrombina (TP) (10).
- **Anticuerpos anti-fosfatidilserina/protrombina (aPS/PT):** representan un subgrupo de anticuerpos antifosfolípidos dirigidos específicamente contra la protrombina unida a la fosfatidilserina. Su presencia se ha vinculado a un mayor riesgo de trombosis en el síndrome antifosfolipídico (SAF), dado que pueden alterar la regulación de la coagulación y favorecer un estado de hipercoagulabilidad. Actualmente, están siendo considerados como marcadores complementarios para el diagnóstico y la valoración del riesgo.

Manifestaciones

El SAF se caracteriza principalmente por complicaciones trombóticas, que pueden afectar el sistema arterial, venoso profundo y la microvasculatura. La trombosis venosa es la manifestación más frecuente del SAF, afectando principalmente las extremidades inferiores con trombosis venosa profunda, aunque también puede comprometer venas cerebrales, hepáticas (síndrome de Budd-Chiari), portales, mesentéricas y renales, con riesgo de embolia pulmonar; en mujeres embarazadas, se asocia con pérdida recurrente del embarazo.

Las manifestaciones clínicas del SAF forman parte de los criterios de clasificación establecidos por el consenso de Sapporo e incluyen trombosis, complicaciones obstétricas y diversas alteraciones hematológicas y orgánicas. Entre ellas se encuentran úlceras cutáneas, trombocitopenia inmune, anemia hemolítica autoinmune, valvulopatía cardíaca y nefropatía. La combinación de estos hallazgos clínicos junto con pruebas serológicas específicas permite establecer el diagnóstico de la enfermedad (11,12).

Las manifestaciones clínicas del SAF varían según el órgano o tejido afectado. Sin embargo, algunas presentaciones no están contempladas dentro de los criterios diagnósticos actuales y se denominan manifestaciones “no criterio”. A continuación, se describen según el sistema comprometido (13,14).

Manifestaciones	Descripción
Cutáneas	El livedo reticularis es la manifestación más frecuente, especialmente en el SAF secundario. También pueden presentarse lesiones tipo pseudovasculitis, hemorragias en astilla y gangrena digital.
Cardiovasculares	Puede haber compromiso miocárdico e isquemia con arterias coronarias normales. La enfermedad valvular se manifiesta con engrosamiento ≥ 3 mm, nódulos irregulares, vegetaciones o disfunción valvular. También se asocia con hipertensión pulmonar por trombosis en vasos de diferente calibre.
Sistema Nervioso Central	Se presentan eventos trombóticos como el accidente isquémico transitorio, afectando el endotelio cerebral, células gliales, mielina y neuronas.
Neurológicas	La cefalea migrañosa es la más frecuente, pero también pueden aparecer epilepsia, síndromes similares a esclerosis múltiple y mielitis transversa.
Neuropsiquiátricas	Incluyen deterioro cognitivo, demencia y psicosis, probablemente por microtrombosis cerebrales y disfunción endotelial.
Hematológicas no trombóticas	La trombocitopenia es la alteración más frecuente y puede ser el primer signo de la enfermedad. También se observa anemia hemolítica autoinmune.
Oculares	Se han reportado pérdida de agudeza visual, amaurosis fugaz y diplopía por eventos trombóticos en la circulación retiniana.
Endocrinológicas	El SAF puede afectar el sistema endocrino por alteraciones en el flujo sanguíneo, predisponiendo a disfunción tiroidea, suprarrenal y pancreática.
Insuficiencia suprarrenal primaria	Se presenta por producción inadecuada de mineralocorticoides y glucocorticoides. Puede derivar en síndrome de Addison con una prevalencia del 0,4%, debido a trombosis de la vena suprarrenal.
Compromiso tiroideo	En algunos pacientes con SAF se han detectado anticuerpos antifosfolípidos, aunque su papel clínico no está completamente definido. Estos podrían representar un marcador inespecífico de disrupción inmunológica.
Síndrome metabólico	Se ha descrito una mayor prevalencia en SAF, con factores de riesgo como hipertensión arterial y resistencia a la insulina, asociados con inflamación crónica, activación plaquetaria, disfunción endotelial y alteraciones metabólicas.

Manifestaciones "no criterio" según el sistema comprometido. Fuente: Elaboración propia.

DIAGNÓSTICO

Para la sospecha de SAF, el diagnóstico clínico se apoya en la identificación de eventos trombóticos o patologías microvasculares, así como alteraciones en el embarazo, como preeclampsia grave e insuficiencia placentaria. También puede asociarse con enfermedades autoinmunes, como el Lupus Eritematoso Sistémico. En el ámbito del laboratorio, se destaca la presencia de un tiempo de TTPa prolongado o trombocitopenia inexplicable (6,7).

Dominios clínicos y criterios

Dominio	Criterios	Puntuación
D1. Macrovascular (Tromboembolismo Venoso - TEV)	TEV con un perfil de TEV de alto riesgo	1
	TEV sin un perfil de TEV de alto riesgo	3
D2. Macrovascular (Trombosis Arterial - TA)	TA con un perfil de enfermedad cardiovascular (ECV) de alto riesgo	2
	TA sin perfil de ECV de alto riesgo	4
D3. Microvascular	Sospechado (uno o más de los siguientes): - Lesiones de livedo racemosa (examen) - Lesiones de vasculopatía livedoide (examen) - APL-nefropatía aguda/crónica (examen o laboratorio) - Hemorragia pulmonar (síntomas e imágenes)	2
	Establecido (uno o más de los siguientes): - Vasculopatía livedoide (patología) - APL-nefropatía aguda/crónica (patología) - Hemorragia pulmonar (BAL o patología) - Enfermedad microvascular diseminada (síntomas, imágenes o patología)	5

D4. Obstétrico	3 muertes consecutivas prenatales (<10 semanas) y 1 muerte fetal temprana (10 sem - 15 sem 6 días)	1
	Muerte fetal (16 sem 0 días - 33 sem 6 días) en ausencia de preeclampsia (PEC) con características severas o restricción del crecimiento fetal severa	3
	PEC con características severas (<34 sem 0 días) sin muerte fetal	3
	PEC con características severas (<34 sem 0 días) con/sin muerte fetal	4
D5. Engrosamiento de la Válvula Cardíaca	Engrosamiento de la válvula cardíaca	2
	Vegetación	4
D6. Hematología	Trombocitopenia (recuento más bajo 20-130×10 ⁹ /L)	2

Criterios de ACR/EULAR 2023 obtenido de (7).

Dominios y criterios de laboratorio

Dominio	Criterios	Puntuación
D7. Prueba de aPL mediante ensayo funcional basado en coagulación (Prueba de anti-coagulante lúpico - LAC)	LAC positivo (una vez)	5
	LAC positivo (persistente)	7
Anticuerpos ELISA	Anticuerpo anticardiolipina [aCL] Anticuerpo anti-β2-glicoproteína-I [aβ2GPI] ELISA (presente)	4
	Positivo moderado o alto (IgM) (aCL y/o aβ2GPI)	1
	Positivo moderado o alto (IgG) (aCL y/o aβ2GPI)	3
	Positivo moderado o alto (IgG y IgM) (aCL y/o aβ2GPI)	5

Criterios de ACR/EULAR 2023 obtenido de (7).

Para clasificar como SAF, con fines de investigación, se debe cumplir con al menos 3 puntos de los dominios clínicos y al menos 3 puntos de los dominios de laboratorio (1,3). Estos criterios incluyen un criterio de entrada que requiere al menos una prueba positiva de aPL dentro de los tres años posteriores a la identificación de un criterio clínico asociado con aPL.

Estos nuevos criterios de clasificación SAF, desarrollados por el ACR y la EULAR en 2023, representan un avance significativo en la estandarización y precisión de la identificación de esta patología en el ámbito de la

investigación clínica. La estructura ponderada de los criterios clínicos y de laboratorio permite una evaluación más objetiva, reduciendo la heterogeneidad en la clasificación de los pacientes y mejorando la aplicabilidad en estudios epidemiológicos y ensayos clínicos (3). En cohortes de validación, estos nuevos criterios mostraron una especificidad del 99% en comparación con el 86% de los criterios de Sapporo revisados de 2006, aunque con una sensibilidad ligeramente inferior del 84% frente al 99% (5).

Criterio	Descripción
Clínicos	<p>Trombosis vascular: uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o en pequeños vasos, confirmados por estudios de imagen o histopatología.</p> <p>Morbilidad obstétrica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Una o más muertes fetales de morfología normal a partir de la semana 10 de gestación. - Un parto prematuro antes de la semana 34 debido a preeclampsia, eclampsia o insuficiencia placentaria. - Tres o más pérdidas gestacionales consecutivas antes de la semana 10, sin causas anatómicas, hormonales o cromosómicas.
Laboratorio	<p>Anticuerpos antifosfolípidos (AAF)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anticoagulante lúpico presente en dos ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia. - Anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM en título medio-alto en dos ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia. - Anticuerpos anti-β2 glicoproteína I IgG o IgM en títulos elevados en dos ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia.

Criterios de Sapporo obtenido de (7)

Se establece el diagnóstico cuando un paciente cumple al menos un criterio clínico y uno de laboratorio, con la persistencia de los anticuerpos antifosfolípidos en dos pruebas separadas por al menos 12 semanas.

Tratamiento

Los protocolos difieren según los autores, dado que no existe un esquema específico respecto al tiempo de duración de profilaxis antitrombótica o en si al tiempo post evento trombotico, algunos autores coinciden en un mantenimiento farmacológico durante 6 meses, otros de manera prolongada superior al año, mientras otros lo han definido como tratamiento de por vida. Esto surge debido a que la prevalencia de la trombosis en estos pacientes es aproximada al 30%. En el tratamiento destaca el uso de hidroxicloroquina, ácido acetilsalicílico, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antioxidantes e incluso el vino (9). Las dosis profilácticas son más bajas, la practica más común es la antiagregación plaquetaria con dosis bajas de aspirina de 75 a 150mg en 24 horas.

Se ha propuesto un protocolo basado en:

Medidas generales

Es fundamental reducir el riesgo cardiovascular mediante un abordaje integral que incluya el control de factores modificables como la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial, el tabaquismo, la obesidad, la inmovilización y el uso de anticonceptivos orales que contengan estrógenos. La presencia de anticuerpos antifosfolípidos, combinada con estos factores de riesgo, puede aumentar la probabilidad de eventos tromboticos. Por lo tanto, una gestión adecuada de estos elementos es esencial para minimizar las complicaciones cardiovasculares en pacientes con SAF.

Profilaxis en pacientes asintomáticos

Sin antecedente de trombosis	Antecedentes trombosis
Anticuerpos anticardiolipinas (AAC) y anticoagulante lúpico (AL): Positivos Tratamiento: Ácido acetilsalicílico (AAS) 100 mg/día V.O.	Tratamiento: <1 año: anticoagulación con dicumarínicos >1 año: Ácido acetilsalicílico (AAS) 100 mg/día V.O.

Fuente: Elaboración propia.

Tratamiento trombosis

Tipo	Tratamiento
<i>Trombosis arteriales</i>	Administración I.V. continua de heparina sódica a una velocidad de 1000 U/H, durante 5 días.
<i>Trombosis venosa</i>	Administración I.V. heparina de bajo peso molecular en dosis anticoagulante durante 5 días.
<i>Tromboembolismo pulmonar</i>	Considerar uso de fibrinolíticos.

Objetivo: INR este entre 2 y 3. En este caso suspender y volver a valores de profilaxis.

Fuente: Elaboración propia.

Tratamiento de la trombocitopenia

Estado	Tratamiento
Trombocitopenia > 50.000/ml sin diátesis hemorrágica.	No requiere tratamiento farmacológico
Trombocitopenia persistente < 50.000/ml sin diátesis hemorrágica	Prednisona V.O. dosis 0,5-1 mg/kg/día

Fuente: Elaboración propia.

SAF catastrófico (SAFC)

Es una variante infrecuente y severa del SAF, caracterizada por la rápida aparición de trombosis que afecta a múltiples órganos y sistemas en un corto período. Para el diagnóstico de SAFC, se emplean criterios específicos que incluyen: compromiso de tres o más órganos, desarrollo simultáneo de manifestaciones en menos de una semana, evidencia histopatológica de oclusión en pequeños vasos y la presencia persistente de anticuerpos antifosfolípidos.

La instauración temprana de una terapia anticoagulante con heparina junto con la administración de metilprednisolona I.V. en dosis de 1-2 mg/kg/día.

SAF obstétrico (SAO)

En mujeres en estado gestacional, con SAF, se sugiere la administración de dosis moderadas de aspirina y heparina en niveles terapéuticos, esto se basa en evidencia de débil calidad.

Trombosis venosa provocada

Aunque la presencia de factores desencadenantes, como intervenciones quirúrgicas, inmovilización prolongada o uso de anticonceptivos hormonales puede precipitar eventos tromboticos, la identificación de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con trombosis venosa, independientemente de la presencia de factores provocadores, es crucial para el diagnóstico del SAF. Por lo tanto, la ocurrencia de una trombosis venosa provocada no excluye la posibilidad de SAF y debe considerarse en la evaluación clínica.

Estrategias de manejo para prevenir complicaciones

La profilaxis del SAF es esencial para evitar complicaciones como eventos tromboticos y obstétricos, por otra parte, la profilaxis secundaria evita eventos tromboticos venosos y arteriales, además de trombosis recurrente y complicaciones obstétricas, para ello es necesario tener en cuenta tres principios: identificar los factores asociados al riesgo de complicaciones, seguir las guías establecidas para prevenir enfermedades cardiovasculares, en donde se establece que los pacientes que tomen antagonistas de la vitamina K (AVK) deben ser educados en la terapia, y monitorizar e interaccionar entre fármacos y alimentos (15,16).

Prevención	Criterio	Recomendación
Prevención Primaria	Portadores asintomáticos sin criterios vasculares u obstétricos	Tratamiento profiláctico ASS en dosis bajas (75-100 mg/d) si presentan anticuerpos antifosfolípidicos de alto riesgo.
	Pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) sin antecedentes de trombosis o complicaciones del embarazo	ASS en dosis bajas si tienen un perfil de anticuerpos de alto riesgo.
	Mujeres no embarazadas con antecedentes de SAF (con o sin LES)	Profilaxis con ASS en dosis bajas, considerando factores de riesgo y perfil de anticuerpos antifosfolípidicos.
Prevención Secundaria	Pacientes con SAF y primer episodio de trombosis venosa	Luego de terapia inicial con heparina no fraccionada y terapia puente (heparina + AVK), continuar con AVK hasta alcanzar INR de 2-3.
	Pacientes con "triple positividad" y riesgo de trombosis recurrente	No se recomienda el uso de rivaroxabán.
	Trombosis venosa no provocada	Tratamiento con anticoagulante prolongado por más de 3 a 6 meses.

Fuente: Elaboración propia.

- **Pacientes con diagnóstico de SAF y trombosis recurrente resiste al tratamiento con AVK:** debe considerarse la educación al paciente para lograr cumplir las bases del tratamiento con AVK y medición del INR, si se logra el objetivo del INR se debe tomar en cuenta agregar ASS en dosis bajas y ampliar el valor del INR a 3-4.
- **Pacientes con SAF y un primer episodio de trombosis arterial:** se recomienda el tratamiento con AVK con un valor de INR de 2-3 o 3-4, tomando en consideración el riesgo de complicaciones hemorrágicas o de trombosis recurrente.
- **Pacientes "Triple positivos" con trombosis arterial:** no se deben utilizar los anticoagulantes orales que pertenezcan a la familia de los antagonistas de la vitamina k debido a un riesgo alto de trombosis recurrente.

- **Paciente con trombosis arterial recurrente resistente al tratamiento adecuado con AVK:** se debe tomar en cuenta el aumentar el valor objetivo del INR 3-4, añadir ASS en dosis bajas, se puede considerar la terapia de apoyo con fármacos antimaláricos o estatina.

SAF en mujeres embarazadas y su manejo

El SAF obstétrico se presenta en mujeres con aPL y se asocia con complicaciones obstétricas, como pérdida recurrente de embarazos, preeclampsia, restricción del crecimiento fetal y trombosis placentaria (4).

Existen criterios obstétricos los cuales describen a las pacientes como (4):

- Alta mortalidad en el embarazo.
- Prueba de aPL positiva (prueba de anticoagulante lúpico o títulos moderados a altos de anticardiolipina o anticuerpos anti-β2-glicoproteína-I [IgG o IgM]) en los tres años posteriores al embarazo.
- Hallazgos no atribuibles a uno de los otros cuatro dominios de SAF (microvascular, microvascular, válvula cardíaca, hematológico).

Hay que tener en consideración que los criterios llegan a ser muy limitados, ya que la mayoría son muy comunes en la mayoría de embarazos; actualmente nuevos biomarcadores están ganando credibilidad como el complemento 4, siendo un predictor adicional a los resultados adversos en pacientes con anticuerpos aPL (7).

Existen factores asociados con un mayor riesgo de resultados obstétricos adversos como el anticoagulante lúpico o la triple positividad, es decir, pruebas positivas para LA, aCL y Ab2gp1; la patogénesis de morbilidad en el embarazo aún no está del todo clara, pero los aPL parecen afectar a diversos procesos celulares, incluso en la implantación de blastocitos en el endometrio; activación del complemento, vasculopatía uterina, activación antigénica y protrombótica que afecta consigo el crecimiento fetal (4,7).

Hay que considerar que el puerperio y el embarazo tienen una asociación a un alto riesgo de trombosis y aún más si la paciente presenta SAF, convirtiéndose así en pacientes con tasas altas de complicaciones en el periodo gestacional incluso de pérdida fetal (3).

Manejo en pacientes embarazadas

El SAF con trombosis arterial o venosa previa, con o sin morbilidad del embarazo, se puede considerar la anticoagulación terapéutica según las recomendaciones de las guías clínicas del Colegio Americano de Hematología, las cuales sugieren el uso de dosis bajas de aspirina (3,5).

- **Anteparto:** HBPM en dosis terapéuticas y AAS en dosis bajas.
- **Postparto:** Warfarina por tiempo indefinido.

SAF basado en criterios de laboratorio para aPL y morbilidad del embarazo que define SAF de ≥ 1 pérdida fetal ≥ 10 semanas de gestación o ≥ 3 abortos espontáneos consecutivos e inexplicables < 10 semanas de gestación, sin antecedentes de trombosis arterial o venosa (4):

- **Anteparto:** HBPM en dosis profilácticas y ácido acetilsalicílico en dosis bajas
- **Postparto:** HBPM en dosis profilácticas y ácido acetilsalicílico en dosis bajas durante seis semanas, independientemente de la vía de administración.

SAF basado en criterios de laboratorio para aPL y morbilidad del embarazo que define SAF de ≥ 1 parto prematuro antes de las 34 semanas de gestación por preeclampsia grave, eclampsia u otros hallazgos consistentes con insuficiencia placentaria y SIN antecedentes de trombosis arterial o venosa (4):

- **Anteparto:**

- o La mayoría de los casos: ácido acetilsalicílico en dosis bajas.
- o En casos de fracaso del ASA o cuando el examen placentario muestra inflamación extensa de la decidual y vasculopatía y/o trombosis, se recomienda HBPM en dosis profilácticas con dosis bajas de AAS.

- **Postparto:**

- o **Parto vaginal:** compresión neumática intermitente y dosis bajas de AAS durante la estancia en el hospital. Medias de compresión graduada y AAS en dosis bajas durante seis semanas.
- o **Parto por cesárea:** HBPM en dosis profilácticas y ácido acetilsalicílico en dosis bajas durante seis semanas.
- o HBPM en dosis profilácticas y ácido acetilsalicílico en dosis bajas durante seis semanas, independientemente de la vía de administración.

Criterios de laboratorio para SAF, pero no criterios clínicos para SAF (es decir, SIN antecedentes de trombosis venosa o arterial ni antecedentes de morbilidad obstétrica que defina SAF) (4):

- **Anteparto:** AAS en dosis bajas.

- **Postparto:**

- o **Parto vaginal:** compresión neumática intermitente y dosis bajas de AAS durante la estancia en el hospital. Medias de compresión graduada y AAS en dosis bajas durante seis semanas.
- o **Parto por cesárea:** HBPM en dosis profilácticas y AAS en bajas dosis durante seis semanas.

Discusión

Los protocolos de profilaxis mediante AAS a dosis bajas y medicamentos alternativos aún son objeto de controversia en lo que respecta a su acción antitrombótica en el contexto del SAF. De acuerdo con las recientes directrices terapéuticas publicadas en el The New England Journal of Medicine para pacientes con aPL, se recomienda la implementación de AAS en dosis bajas < 100 mg/día como estrategia profiláctica primaria para la trombosis, la trombosis arterial secundaria, pacientes con factores de riesgo cardiovascular y el SAFO (17). De acuerdo con un estudio realizado, se ha comprobado que la administración de ASS, con una dosis de 325 mg, resulta tan efectiva como la anticoagulación de intensidad leve a moderada en la profilaxis post evento trombotico (6).

Se recomienda el uso de hidroxicloroquina a dosis de 200-400 mg/día y estatinas como opciones de tratamiento complementario para la trombosis recurrente. Además, se sugiere el uso de warfarina para la prevención de trombosis secundaria con un objetivo de INR entre 3 y 4. La investigación ESPIRIT18 comparó la warfarina (INR 2-3) con aspirina (dosis en el rango de 30-325 mg) como medida de profilaxis postevento trombotico y determinó que la anticoagulación no proporciona ventajas significativas sobre la antiagregación plaquetaria y aumenta el riesgo de hemorragias en individuos de edad avanzada (18).

En un estudio aleatorizado, se evaluó la eficacia de la warfarina (con un objetivo INR <2.5) en comparación con el rivaroxabán, administrado a una dosis diaria de 15 mg. Al concluir el estudio se observó que el 19 % de los pacientes tratados con rivaroxabán experimentaron un evento trombótico, mientras que aquellos tratados con warfarina mostraron un 3 % de eventos trombóticos. Además, se identificó un mayor riesgo de sangrado en los pacientes con rivaroxabán, con un 7 % de incidencia, en contraste con el 3 % observado en los pacientes con warfarina (6). En otro estudio aleatorizado, se comparó la eficacia de apixabán y warfarina, de los cuales un 6 % informó accidentes trombóticos frente a ningún paciente asignado a warfarina (18,19).

Se recomienda que las mujeres con SAFO que contemplan un nuevo embarazo hagan uso de ácido acetilsalicílico (100 mg/día) tanto antes como durante la gestación. Como medida preventiva secundaria, se aconseja iniciar HBPM una vez se confirme el embarazo, ajustando la dosis en función del riesgo de cada paciente. Posteriormente, se recomienda la implementación de una trombopprofilaxis con HBPM a dosis preventivas durante un período mínimo de 6 semanas (17).

En el abordaje del SAFC, se recomienda la implementación de la Triple Terapia (TT), que abarca la administración de anticoagulantes mediante heparina no fraccionada por vía intravenosa, la aplicación de glucocorticoides a dosis elevadas (500-1000 mg por vía intravenosa durante tres días), así como la realización de plasmaféresis y/o la administración de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) a una dosis de 400 mg/kg/día durante cinco días. 3 días, seguidos de glucocorticoides orales a 1 mg/kg) y plasmaféresis y/o IGIV a dosis de 400 mg/kg/IV durante 5 días. En caso de que el tratamiento no surta efecto, se puede considerar la adición de rituximab. Si persiste la resistencia al tratamiento, se sugiere la asociación de eculizumab (17).

Eculizumab es un anticuerpo monoclonal que se caracteriza por su especificidad hacia el complemento C5. Su mecanismo de acción implica la inhibición de la escisión de C5, lo que impide la formación del complejo C5b9. Varios estudios han documentado la respuesta de este fármaco en SAFC. Un estudio realizado por López et al. tuvo como objetivo describir la experiencia con el uso de eculizumab en pacientes con SAFC. Para ello, se llevó a cabo un análisis exhaustivo de los datos de 584 pacientes, de los cuales 39 recibieron este tratamiento. Los resultados mostraron que el 74 % (29) de los pacientes tratados con eculizumab a una dosis de 900 mg semanalmente durante 4 semanas, seguido de 1200 mg cada 2 semanas, lograron recuperarse del episodio de SAFC. Sin embargo, 4 pacientes presentaron una respuesta parcial, 9 experimentaron recaídas y 5 fallecieron. Además, se observaron efectos adversos como trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática, especialmente en aquellos que recibieron dosis de 900 mg semanalmente por períodos prolongados. Este estudio, en conjunto con otras investigaciones, respalda la eficacia del eculizumab en SAFC y describe respuestas favorables al tratamiento (20, 21, 22).

En el ámbito de la investigación farmacológica, otro fármaco que se encuentra en estudio es la hidroxicloroquina. Este fármaco podría mejorar la eficacia del anticoagulante de los antagonistas de la vitamina K en pacientes diagnosticados con SAF. Por ello, Kravvariti et al. realizaron un estudio aleatorizado para evaluar la seguridad de la hidroxicloroquina. Dicho estudio se realizó en 50 pacientes y los resultados obtenidos evidenciaron que los pacientes que utilizaron este fármaco exhibieron una tasa de incidencia de trombosis significativamente más baja (0,001) en comparación con el grupo de control (0,007), con un valor de $p = 0,05$ en el rango logarítmico 48, lo que sugiere que el uso de hidroxicloroquina constituye un tratamiento adyuvante eficaz para la prevención de la trombosis, asociado con una disminución de los títulos de anticuerpos. Sin embargo, los autores recomiendan la realización de ensayos adicionales para investigar el papel tromboprotector (20,23).

En un estudio realizado por Latino J, Udry S, et al., se seleccionaron 102 mujeres diagnosticadas con SAO y tratadas HBPM desde el diagnóstico del embarazo, con el objetivo de identificar factores de riesgo asociados con la preeclampsia (PE). El estudio tuvo como objetivo identificar los factores de riesgo asociados con la preeclampsia grave (sPE) temprana al final del embarazo. Se analizaron 102 mujeres con síndrome antifosfolípido obstétrico (SAO) tratadas con heparina de bajo peso molecular (HBPM) desde el inicio del embarazo (4).

Los resultados indicaron que la triple positividad para aPL y un historial previo de sPE temprana son factores de riesgo significativos. Además, en una cohorte de 42 pacientes de alto riesgo, aquellas tratadas con HBPM más hidroxicloroquina (HCQ) presentaron una menor incidencia de sPE temprana en comparación con las que recibieron solo HBPM (8,3 % vs. 40,0 %). En conclusión, la triple positividad para aPL y un historial de sPE temprana aumentan el riesgo de recurrencia. La HCQ podría ser una opción terapéutica prometedora para reducir la incidencia de esta complicación (4).

Un estudio para comparar diferentes intervenciones para prevenir complicaciones en embarazos de mujeres con SAF, analizó 54 ensayos controlados aleatorios (ECA), que incluyeron un total de 4957 participantes. Los resultados mostraron que varias intervenciones farmacológicas fueron efectivas para aumentar la tasa de nacimientos, entre ellas: HBPM, la combinación de aspirina con HBPM o heparina no fraccionada (HNF), la combinación de aspirina, HBPM e IVIG, así como la adición de prednisona. No se encontraron diferencias significativas en la aceptabilidad de los distintos tratamientos. Sin embargo, el uso de aspirina sola se asoció con un mayor riesgo de parto prematuro en comparación con la combinación de aspirina más HBPM y con un menor peso al nacer en comparación con la HBPM sola (7).

Las estrategias de manejo del SAF están evolucionando con la identificación del complemento como un factor clave en su patogénesis. La inhibición del complemento, especialmente en casos refractarios y en el SAFc, es una estrategia terapéutica prometedora. El tratamiento estándar del SAF trombótico sigue siendo la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K (VKA), con un INR objetivo de 2.0-3.0 para trombosis venosa y hasta 4.0 en trombosis arterial según el riesgo individual. Se desaconseja el uso de anticoagulantes orales directos (DOACs) en pacientes con trombosis arterial o triple positividad de anticuerpos debido a un mayor riesgo trombótico (20,23).

Entre las terapias emergentes, la hidroxicloroquina podría potenciar la eficacia de los VKA, el rituximab podría beneficiar manifestaciones no criteriosales del SAF y el eculizumab ha demostrado eficacia en SAFc, reforzando el papel del complemento en la enfermedad. La estandarización de biomarcadores complementarios podría mejorar la predicción del riesgo trombótico y la personalización del tratamiento, aunque se requieren más estudios para evaluar su impacto en el SAF no catastrófico (20, 21, 22).

En SAF, los biomarcadores del complemento, como el complemento 4 (C4), desempeñan un papel importante en la evaluación de la activación del complemento, un mecanismo patogénico clave en esta enfermedad. Su activación se ha asociado con la trombosis y las complicaciones obstétricas y se considera un posible objetivo terapéutico, especialmente en casos refractarios y catastróficos (20, 21, 22).

Los productos de activación del complemento unidos a células (CB-CAPs), como C4d en eritrocitos (EC4d) y plaquetas (PC4d), han demostrado ser más sensibles que los niveles séricos de C3 y C4 para detectar la activación del complemento en pacientes con SAF. Estos marcadores se correlacionan con la actividad de la enfermedad y el riesgo de trombosis. En particular, niveles elevados de EC4d y PC4d se han encontrado en pacientes con SAF primario y en portadores asintomáticos de anticuerpos antifosfolípidos, lo que sugiere su utilidad para evaluar el riesgo de eventos trombóticos. Además, niveles bajos de C3 y C4 en plasma se han asociado con episodios de SAFc, aunque sin una correlación directa con la presentación clínica o la mortalidad. En el contexto del embarazo, la hipocomplementemia se ha relacionado con resultados adversos, lo que indica que la disminución del complemento podría servir como un predictor temprano de complicaciones en mujeres con SAF (20,23).

CONCLUSIÓN

El manejo del SAF sigue siendo un desafío clínico debido a su heterogeneidad y la complejidad de su fisiopatología. La activación del complemento desempeña un papel clave en la patogénesis del SAF, especialmente en su forma SAFc y en complicaciones obstétricas, lo que ha llevado a la exploración de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a su inhibición.

Si bien la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K sigue siendo el tratamiento estándar para la profilaxis y el manejo de la trombosis en el SAF, el uso de terapias complementarias, como la hidroxiclороquina y las estatinas, ha demostrado beneficios potenciales en la prevención de eventos tromboticos recurrentes. La evidencia actual sugiere que los DOACs no son una alternativa segura en pacientes con SAF de alto riesgo, dado el mayor riesgo de recurrencia trombotica.

En el contexto del embarazo, la combinación de ácido acetilsalicílico en dosis bajas con heparina de bajo peso molecular continúa siendo la estrategia más efectiva para la reducción del riesgo de complicaciones obstétricas. Adicionalmente, la hidroxiclороquina ha surgido como un tratamiento adyuvante prometedor para mejorar los desenlaces materno-fetales.

Para casos refractarios y de SAFc, la inhibición del complemento con eculizumab ha mostrado resultados alentadores, con una alta tasa de respuesta, aunque su perfil de seguridad y eficacia a largo plazo aún requiere mayor investigación. Además, la evaluación de biomarcadores como el C4d unido a eritrocitos y plaquetas podría optimizar la estratificación del riesgo trombotico y guiar intervenciones terapéuticas más precisas.

Declaración de conflicto de intereses.

Se declara que ninguno de los autores presenta algún conflicto de interés por el artículo.

Declaración de financiamiento.

La publicación no presentó ningún medio de financiamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Knight JS, Branch DW, Ortel TL. Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management. *BMJ*. 2023 Feb 27;380:e069717. doi: 10.1136/bmj-2021-069717. PMID: 36849186.
2. Petri M. Antiphospholipid syndrome. *Transl Res*. 2020 Nov;225:70-81. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.006. Epub 2020 May 12. PMID: 32413497; PMCID: PMC7487027.
3. Mittal P, Quattrocchi G, Tohidi-Esfahani I, Sayar Z, Chandratheva A, Cohen H. Antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, and stroke. *Int J Stroke*. 2023 Apr;18(4):383-391. doi: 10.1177/17474930221150349. Epub 2023 Jan 25. PMID: 36571450.
4. Latino JO, Udry S, Aranda F, Wingeyer SP, Romero DSF, Belizna C, Larrañaga G. Risk factors for early severe preeclampsia in obstetric antiphospholipid syndrome with conventional treatment. The impact of hydroxychloroquine. *Lupus*. 2020 Nov;29(13):1736-1742. doi: 10.1177/0961203320952850. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32838621.
5. Ambati A, Knight JS, Zuo Y. Antiphospholipid syndrome management: a 2023 update and practical algorithm-based approach. *Curr Opin Rheumatol*. 2023 May 1;35(3):149-160. doi: 10.1097/BOR.0000000000000932. Epub 2023 Mar 2. PMID: 36866678; PMCID: PMC10364614.
6. Sayar Z, Moll R, Isenberg D, Cohen H. Thrombotic antiphospholipid syndrome: A practical guide to diagnosis and management. *Thromb Res*. 2021 Feb;198:213-221. doi: 10.1016/j.thromres.2020.10.010. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33485122; PMCID: PMC7560059.
7. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, Amoura Z, Andrade D, Andreoli L, Artim-Esen B, Atsumi T, Avcin T, Belmont HM, Bertolaccini ML, Branch DW, Carvalheiras G, Casini A, Cervera R, Cohen H, Costedoat-Chalumeau N, Crowther M, de Jesus G, Delluc A, Desai S, De Sancho

- M, Devreese KM, Diz-Kucukkaya R, Duarte-Garcia A, Frances C, Garcia D, Gris JC, Jordan N, Leaf RK, Kello N, Knight JS, Laskin C, Lee AI, Legault K, Levine SR, Levy RA, Limper M, Lockshin MD, Mayer-Pickel K, Musial J, Meroni PL, Orsolini G, Ortel TL, Pengo V, Petri M, Pons-Estel G, Gomez-Puerta JA, Raimboug Q, Roubey R, Sanna G, Seshan SV, Sciascia S, Tektonidou MG, Tincani A, Wahl D, Willis R, Yelnik C, Zuily C, Guillemain F, Costenbader K, Erkan D; ACR/EULAR APS Classification Criteria Collaborators. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol.* 2023 Oct;75(10):1687-1702. doi: 10.1002/art.42624. Epub 2023 Aug 28. PMID: 37635643.
8. Original A. Manifestaciones clínicas “no criterio” del Síndrome Antifosfolipídico. Presentación de una cohorte nacional. *Rev Uruguaya Med Interna [Internet]*. 17 de julio de 2023;8(2):26-37. Disponible en: <https://revistamedicinainterna.uy/index.php/smiu/article/view/201>
 9. El Hasbani G, Saliba AN, Uthman I, Taher AT. Hematological manifestations of antiphospholipid syndrome: Going beyond thrombosis. *Blood Rev.* 2023 Mar;58:101015. doi: 10.1016/j.blre.2022.101015. Epub 2022 Sep 16. PMID: 36175215.
 10. Bitsadze V, Yakubova F, Khizroeva J, Lazarchuk A, Salnikova P, Vorobev A, Tretyakova M, Degtyareva N, Grigoreva K, Gashimova N, Kvaratskheliia M, Makatsariya N, Kudryavtseva E, Tomlenova A, Gris JC, Elalamy I, Ay C, Makatsariya A. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2024 Jan 4;25(1):668. doi: 10.3390/ijms25010668. PMID: 38203837; PMCID: PMC10779422.
 11. Khalil DN, González-Albo IP, Rosen L, Lillie T, Stacey A, Parfitt L, Soff GA. Correction to: A tumor-selective adenoviral vector platform induces transient antiphospholipid antibodies, without increased risk of thrombosis, in phase 1 clinical studies. *Invest New Drugs.* 2023 Jun;41(3):539. doi: 10.1007/s10637-023-01369-0. Erratum for: *Invest New Drugs.* 2023 Apr;41(2):317-323. doi: 10.1007/s10637-023-01345-8. PMID: 37166739.
 12. 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 Apr;19(4):102491. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102491. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32084592.
 13. López-Benjume B, Rodríguez-Pintó I, Amigo MC, Erkan D, Shoenfeld Y, Cervera R, Espinosa G; on behalf the CAPS Registry Project Group/European Forum on Antiphospholipid Antibodies. Eculizumab use in catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis from the “CAPS Registry”. *Autoimmun Rev.* 2022 Apr;21(4):103055. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103055. Epub 2022 Jan 24. PMID: 35085802.
 14. Hubben A, McCrae KR. How to diagnose and manage antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2023 Dec 8;2023(1):606-613. doi: 10.1182/hematology.2023000493. PMID: 38066904; PMCID: PMC10727028.
 15. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Anunciación-Llunell A, Marques-Soares J, Pardos-Gea J, Miró-Mur F. Pathogenesis, Diagnosis and Management of Obstetric Antiphospholipid Syndrome: A Comprehensive Review. *J Clin Med.* 2022 Jan 28;11(3):675. doi: 10.3390/jcm11030675. PMID: 35160128; PMCID: PMC8836886.
 16. Parepalli A, Sarode R, Kumar S, Nelakuditi M, Kumar MJ. Antiphospholipid Syndrome and Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Clinical Features, and Management Strategies. *Cureus.* 2024 Aug 10;16(8):e66555. doi: 10.7759/cureus.66555. PMID: 39252716; PMCID: PMC11381965.

17. Cáliz Cáliz R, Díaz Del Campo Fontecha P, Galindo Izquierdo M, López Longo FJ, Martínez Zamora MÁ, Santamaría Ortiz A, Amengual Pliego O, Cuadrado Lozano MJ, Delgado Beltrán MP, Carmona Ortells L, Cervantes Pérez EC, Díaz-Cordovés Rego G, Garrote Corral S, Fuego Varela C, Martín López M, Nishishinya B, Novella Navarro M, Pereda Testa C, Sánchez Pérez H, Silva-Fernández L, Martínez Taboada VM. Recommendations of the Spanish Rheumatology Society for Primary Antiphospholipid Syndrome. Part I: Diagnosis, Evaluation and Treatment. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2020 Mar-Apr;16(2 Pt 1):71-86. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2018.11.003. Epub 2019 Feb 1. PMID: 30713012.
18. Woller SC, Stevens SM, Kaplan D, Wang TF, Branch DW, Groat D, Wilson EL, Armbruster B, Aston VT, Lloyd JF, Rondina MT, Elliott CG. Apixaban compared with warfarin to prevent thrombosis in thrombotic antiphospholipid syndrome: a randomized trial. *Blood Adv*. 2022 Mar 22;6(6):1661-1670. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005808. PMID: 34662890; PMCID: PMC8941474.
19. Bolla E, Tentolouris N, Sfikakis PP, Tektonidou MG. Metabolic syndrome in antiphospholipid syndrome versus rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: Association with arterial thrombosis, cardiovascular risk biomarkers, physical activity, and coronary atherosclerotic plaques. *Front Immunol*. 2023 Jan 9;13:1077166. doi: 10.3389/fimmu.2022.1077166. PMID: 36700208; PMCID: PMC9868803.
20. Yang Z, Shen X, Zhou C, Wang M, Liu Y, Zhou L. Prevention of recurrent miscarriage in women with antiphospholipid syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *Lupus*. 2021 Jan;30(1):70-79. doi: 10.1177/0961203320967097. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33081590.
21. Ghembaza A, Saadoun D. Management of Antiphospholipid Syndrome. *Biomedicines*. 2020 Nov 17;8(11):508. doi: 10.3390/biomedicines8110508. PMID: 33212808; PMCID: PMC7696303.
22. Bahar Keleşoğlu Dinçer A, Erkan D. The ABCs of antiphospholipid syndrome. *Arch Rheumatol*. 2023 Jun 5;38(2):163-173. doi: 10.46497/ArchRheumatol.2023.41875. PMID: 37680521; PMCID: PMC10481699.
23. Hubben A, McCrae KR. Emerging Therapies in Antiphospholipid Syndrome. *Transfus Med Rev*. 2022 Oct;36(4):195-203. doi: 10.1016/j.tmr.2022.09.002. Epub 2022 Sep 24. PMID: 36272841; PMCID: PMC10162403.