

GUIA DE RECOMENDACIÓN F.A.S.G.O 2021.

TROMBOFILIA EN EDAD REPRODUCTIVA.

Coordinador:

- Latino José Omar

Secretario:

- Udry Sebastián Pablo

Integrantes:

- Grand Beatriz
- Ávila Nicolás
- Elizalde Cremonte Alejandra
- Udry Sebastián Pablo

GRADO DE RECOMENDACIÓN:

Para la presente guía, se realizó un análisis de la bibliografía mundial y regional. A partir de esta evaluación se determinarán recomendaciones, basados en el grado de evidencia (ver Tabla N°1)

GRADO DE RECOMENDACIÓN	DESCRIPCION
TIPO A	Recomendación basada en buen nivel de evidencia. <ul style="list-style-type: none">• Meta-análisis• Estudios randomizados de buena calidad metodológica
TIPO B	Recomendación basada en nivel de evidencia limitada: <ul style="list-style-type: none">• Estudios de casos y controles / cohorte de buena calidad metodológica• Estudios randomizados de baja calidad metodológica.
TIPO C	Recomendaciones basadas en nivel de evidencia baja. <ul style="list-style-type: none">• Casos y controles / cohorte de mala calidad metodológica• Series de casos• Guías de reconocimiento internacional
TIPO D	Recomendaciones basadas en opinión del grupo F.A.S.G.O. 2021 (ante la falta de evidencia y guías reconocidas).

Tabla N°1: criterios de determinación de grado de recomendación basados en la evidencia encontrada.

INTRODUCCION:

Se definen el termino de trombofilia, como una tendencia anormalmente aumentada a la trombosis (1). Definimos trombosis como la formación de coágulos arteriales y/o venosos, a partir de la activación de los constituyentes de la sangre (1). Estos coágulos pueden generar alteración del flujo sanguíneo, con grandes

complicaciones dependiendo el lecho vascular comprometido (infarto agudo de miocardio, trombo embolismo pulmonar, etc.)(1).

Es necesario comprender que las trombofilias, son uno más de los tantos factores de riesgo para enfermedad tromboembolica venosa (ETV)(2). Esto es así ya que la presencia de ETV es multifactorial, y se debe a la interacción de varios factores de riesgo, tanto genéticos como ambientales (2). En una revisión de 1231 pacientes con ETV, el 96% de los pacientes tenían más de un factor de riesgo reconocido (3). Algunos de estos factores de riesgo son: edad avanzada, cirugía mayor, traumatismo, inmovilización, patología oncológica, ETV previa, terapia hormonal, embarazo y trombofilias (2).

En el año 1965 Egeberg describe por primera vez un desorden trombofilico genético, el déficit de antitrombina (4). En ese entonces la trombofilia no se encontraba ligada a los trastornos reproductivos en la mujer (4). No fue sino hasta el año 1983, donde el Dr. Hughes describe por primera vez al síndrome antifosfolipidic, en una publicación titulada “trombosis, aborto, una enfermedad neurológica y el anticoagulante lúpico”; en donde por primera vez se asociaba la presencia de una trombofilia, con pérdidas de embarazo (5). Luego de este descubrimiento por parte del Dr. Hughes, los médicos comenzaron a asociar el término “trombosis” con alteraciones del embarazo, sin contar con la suficiente evidencia como para afirmar esta hipótesis. A partir de esta premisa es que se realizaron estudios de asociación entre trombofilia hereditaria y alteraciones de la función reproductiva, con resultados dispares (6-15).

El tratamiento con heparina y aspirina mejoro notablemente los resultados perinatales en el síndrome antifosfolipido, con suficiente evidencia como para justificar dicha indicación (16, 17). De esta manera el hecho de que la utilización de heparina en la trombofilia adquirida mejore los resultados perinatales en el síndrome antifosfolipido, resulta tentador para los médicos que extrapolan estos beneficios a las enfermedades hereditarias, sin contar con evidencia que sustente dicha indicación (16, 17). A la falta de evidencia, se suma que en los últimos años se ha sugerido que las pérdidas de embarazo en el síndrome antifosfolipido, no se deberían completamente a trombosis a nivel placentario, si no que respondería más a un mecanismo ligado a la inflamación (18, 19).

¿Por qué un consenso?

En octubre de 2015 se publicó el consenso FASGO “Trombofilia en edad reproductiva”. Teniendo en cuenta la resiente evidencia y los cambios a nivel mundial respecto a las trombofilias, surge la necesidad de establecer nuevas recomendaciones, que remplacen a las del anteriores, que se encuentra desactualizadas.

Existen dos problemáticas en la actualidad: Por un lado, existe un sobre-diagnóstico de trombofilias hereditarias, que genera un gasto innecesario a nivel de salud pública y a su vez genera un impacto psicológico negativo sobre las pacientes (20); por otro lado, existe un sub-diagnóstico del Síndrome Antifosfolípido (SAF). Conocer este Síndrome, resulta fundamental en la formación académica de todos los obstetras, ya que se asocia con las siguientes complicaciones: aborto recurrente, RCIU, Preeclampsia precoz y muerte fetal. Fuera del embarazo este síndrome se encuentra relacionado con trombosis arterial y/o venosa como el ACV, el infarto agudo de miocardio, la TVP y el Tromboembolismo pulmonar. La importancia de todo lo ante dicho radica en que recientemente Randin y colaboradores publicaron en “Journal of rare Diseases” un análisis en el cual se demuestra que el retraso en el diagnóstico de este síndrome que impacta sobre la salud de la mujer, estaría directamente ligado al desconocimiento por parte del personal médico de esta patología, su diagnóstico y tratamiento (21).

Clasificación de las trombofilias:

Las trombofilias se clasifican en 2 tipos: Hereditaria y Adquirida.

- Hereditaria: cuando se presenta una alteración en algún gen o genes que codifican para factores de la coagulación o para proteínas que intervienen en la inhibición de la coagulación y/ó en el sistema fibrinolítico.
- Adquirida se asocia a la presencia de autoanticuerpos y por lo tanto se encuentra, en ocasiones, relacionada con enfermedades autoinmunes. Éstos son los denominados anticuerpos antifosfolípidos relacionados con el SAF.

Estudios de **Trombofilia Hereditaria** que se podrían solicitar ante determinadas situaciones hematológicas:

- Resistencia a la Proteína C activada (RPCA)
- Factor V Leiden (FVL) (si la RPCA está alterada)
- Protrombina G20210A
- Proteína S Libre

- Proteína C
- Antitrombina

Estudios de Trombofilia Hereditaria que acorde a la literatura no se recomienda solicitar en ninguna situación:

- Polimorfismo 4G/5G del PAI-1
- Variante termolábil MTHFR-C677T
- Polimorfismos asociados a grupo sanguíneo

RECOMENDACIONES FASGO 2021

1) Trombofilias Hereditarias

RECOMENDACION	GRADO
A) No se recomienda solicitar trombofilia hereditaria para perdidas de embarazo de menos de 10 semanas de gestación.*	B*
B) No se recomienda solicitar trombofilia hereditaria para perdidas de embarazo de más de 10 semanas de gestación. *	B*
C) No se recomienda solicitar trombofilia hereditaria para complicaciones gestacionales (RCIU, Preeclampsia, etc.)*	A*
D) No se recomienda solicitar trombofilia hereditaria en pacientes con falla de implantación*	B*
E) No se recomienda tratamiento con heparina durante el embarazo en pacientes portadoras de trombofilia hereditaria, sin antecedentes previos de trombosis. *	B*
F) Prevención del tromboembolismo venoso: acorde guías de tromboprofilaxis*	B

***En cuanto a la no recomendación está basado en la disparidad de los estudios de asociación y a la falta de evidencia respecto a la respuesta al tratamiento con enoxaparina. (basado en nivel de evidencia limitado, ya que no existe estudios controlado y randomizados con buen nivel metodológico a la actualidad)**

En resumen, en complicaciones obstétricas y pérdidas de embarazo NO se recomienda solicitar trombofilia hereditaria y tampoco ofrecer tratamiento, ya que no solo no existe asociación comprobada sino porque hasta ahora todos los estudios en los cuales se usó heparina no mostraron beneficio. Si se debe indicar heparina como medida de tromboprofilaxis como lo indica el cuadro a continuación.

Trombofilia Adquirida: Síndrome Antifosfolípido

2.1 Recomendaciones de Diagnostico

RECOMENDACIÓN	GRADO
<p>a) Se recomienda solicitar estudios para trombofilia adquirida en pacientes que cumplan con los criterios clínicos diagnósticos:</p> <p>I) 3 o más abortos de 10 o menos semanas II) 1 o más aborto de más de 10 semanas III) Un prematuro de menos de 34 semanas, debido a preeclampsia, eclampsia y/o complicaciones vasculo-placentarias IV) Trombosis arterial y/o venosa</p> <p>Los anticuerpos que se solicitaran son: Anticuerpo anticardiolipina Ing G y Ing M, Anticuerpo anti-beta-2-glicoproteina-1 Ing G y Ing M y Anticoagulante lúpico.*</p>	B
<p>b) En pacientes con 2 abortos de menos de 10 semanas, solo se recomienda solicitar anticuerpos antifosfolípido en casos puntuales, evaluando cada caso por separado. En caso de ser positivo, la paciente no presenta diagnóstico de SAF: Se trata de una paciente portadora de anticuerpos antifosfolípidos. *</p>	D
<p>c) Para el diagnóstico definitivo de SAF: Se necesitan 2 resultados positivos (2.1.a) de cualquiera de los 3 anticuerpos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Separados de 12 semanas (entre cada laboratorio) • Al menos 12 semanas alejado de cualquier evento (obstétrico y/o trombotico), 	B
<p>d) Una vez realizado el diagnóstico de SAF: No es necesario confirmar el diagnóstico nuevamente. Un resultado negativo de laboratorio no descarta el diagnóstico.</p>	B
<p>e) En aquellas pacientes embarazadas, que no fueron estudiadas previamente fuera del embarazo y presentan criterio clínico (2.1.a): Se recomienda solicitar anticuerpos antifosfolípidos durante el embarazo. De ser positivo se considerará como un probable SAF, por lo que se deberá indicar tratamiento y confirmar el diagnóstico fuera del embarazo (2.1.c)</p>	D

2.2. Recomendaciones de tratamiento: Durante el embarazo y Preconcepcional

RECOMENDACIÓN	GRADO
a) <ul style="list-style-type: none"> • En pacientes con diagnóstico de SAF Obstétrico se recomienda tratamiento con Heparina dosis profiláctica fija desde subunidad beta positiva y aspirina bajas dosis. Duración:(Aspirina hasta las 36 semanas y Heparina hasta el final del embarazo)* 	B
b) Se recomienda consulta pre-concepcional para preparación de la paciente que busca embarazo: <ul style="list-style-type: none"> • En aquellas pacientes que buscan embarazo, se recomienda la indicación de aspirina preconcepcional al menos 1 mes antes de la concepción. * • Control de los factores de riesgo • Búsqueda de embarazo, para inicio de tratamiento con heparina precoz 	C
c) Se recomienda que el manejo de la paciente con SAF OBSTETRICO sin antecedente de trombosis, este a cargo del obstetra.	D
d) No se recomienda: Dosis ajustable de Heparina, heparinemia y/o dosis ajustable de heparina según resultado del doppler fetal (Por falta de evidencia)	A
e) No se recomienda la utilización de tratamiento adicional, como el estándar de tratamiento. (Por falta de evidencia)	A
f) Se recomienda considerar la utilización de tratamiento adicional: En SAF Refractario (Se debe evaluar cada caso por separado y explicar la falta de evidencia). *	C
g) Se sugiere considerar tratamiento adicional en pacientes con muy alto riesgo de falla de tratamiento (Se debe evaluar cada caso por separado y explicar la falta de evidencia). *	D
h) No se recomienda el uso de tratamientos endovenosos (inmunoglobulina intravenosa y/o plasmaféresis). Podría considerarse en ausencia de respuesta a otros tratamientos adicionales*	A
i) Se recomienda suspender el tratamiento con heparina al menos 12 horas antes del parto y/o cesárea que fuese a indicarse tratamiento anestésico.	B
j) En mujeres portadoras de anticuerpos antifosfolipidos (Paciente con 2 abortos tempranos. Referencia 2.1.b), sin diagnóstico, se recomienda: <ul style="list-style-type: none"> • Triple-doble positividad de aPL / Anticoagulante lupico persistente: Considerar tratamiento con heparina y aspirina a dosis profiláctica* • Simple positividad de aPL: Considerar tratamiento con Aspirina a dosis profilácticas 	D

2.3. Recomendaciones de tratamiento: Durante el Puerperio

RECOMENDACIÓN	GRADO
a) Se recomienda el inicio de trombotoprofilaxis con heparina, en el puerperio inmediato: 12 horas post-nacimiento	B
b) Se recomienda extender la trombotoprofilaxis primaria durante el puerperio: La duración dependerá de los factores de riesgo acompañantes de la paciente. <ul style="list-style-type: none">• Simple positivas: hasta 1 semana post-parto.• Doble - Tripe positivas: hasta 6 semanas post-parto. <p>*Evaluar acorde a guías de trombotoprofilaxis locales de cada centro.</p>	D

2.4. Recomendaciones en medicina reproductiva

RECOMENDACIÓN	GRADO
a) No se recomienda solicitar de rutina anticuerpos antifosfolipido en pacientes con falla de implantación recurrente. *	A

**Ver Anexo, justificación de la recomendación.*

JUSTIFICACION DE LAS RECOMENDACIONES:

1) TROMBOFILIAS HEREDITARIAS

1.A) No se recomienda solicitar trombofilia hereditaria para perdidas de embarazo de menos de 10 semanas de gestación.

1. B) No se recomienda solicitar trombofilia hereditaria para perdidas de embarazo de más de 10 semanas de gestación.

La evidencia en el estudio de las trombofilias hereditarias y su asociación con pérdidas de embarazo es muy dispar. Los estudios de casos y controles tienen resultados muy variados según la población a la cual se esté estudiando (15, 22-25)

En cuanto a los meta-análisis:

- En el 2003 Rey y colaboradores (6) incluyó 31 estudios (casos y controles y cohortes) se encontró asociación entre: Factor V Leiden con pérdidas tempranas [OR: 2,01; IC del 95%: 1,13-3,58] y tardías recurrentes [OR: 7,83; 95% IC: 2,83-21,67] y no recurrentes [OR: 3,26; IC del 95%: 1,82–5,83]. La mutación de la Protrombina- G20210A fue asociada con pérdidas de embarazo recurrente tempranas [OR: 2,56; IC del 95%: 1,04–6,29] y pérdida fetal tardías no recurrentes [OR: 2,30; IC del 95%: 1,09–4,87]. El déficit de proteína S se asoció con pérdida fetal no recurrente [OR: 7,39; IC del 95%: 1,28–42,63]. En este estudio, la mayoría de las publicaciones evaluadas fueron basadas en estudios retrospectivos.
- En el 2010 Rodger y colaboradores (7) elaboraron un meta-análisis en el cual solo incluyeron estudios prospectivos. Dicho estudio concluyó que el FVL estaría asociado solo a un pequeño aumento del riesgo de pérdida de embarazo en mujeres con FVL (4,2%) en comparación con mujeres sin FVL (3,2%), lo que sugiere un efecto causal débil [OR: 1,52; IC del 95%: 1,06–2,19; p = 0,02].
- En el 2021 Xiaoling Liu y colaboradores (26) realizaron un meta-análisis en donde se incluyó 89 estudios. En dicho estudio se incluyeron tanto estudios prospectivos como retrospectivos, encontrando resultados similares a los descritos por Rey en el 2003. Se encontró asociación entre pérdida de embarazo recurrente con Mutación del Factor V Leiden [OR 2.44, 95% CI: 1.96-3.03],

Prot-G20210A [OR: 2.08, 95% CI: 1.61-2.68] y para el déficit de Proteína S [OR: 3.45, 95% CI: 1.15-10.35].

La evidencia de los estudios de asociación, por un lado, presenta resultados muy variados dependiendo del tipo de población que se estudie. Por otro lado, los meta-análisis arrojan resultados disímiles, según el tipo de estudios que incluyan para su realización.

Por todo lo ante dicho, algunos profesionales de la salud, podrían argumentar erróneamente que la solicitud de dichos estudios es discutible, citando alguno de los trabajos con resultado positivo en cuanto a la asociación.

Aunque la recomendación de nuestro grupo de expertos no está basada solo teniendo en cuenta los estudios de asociación, si no que teniendo en cuenta la falta de evidencia que justifique dicho tratamiento. Los últimos estudios han demostrado que el tratamiento con heparina en estas pacientes, no tendría ningún tipo de beneficio (Ver Recomendación 1.E).

1.C.) No se recomienda solicitar trombofilia hereditaria para complicaciones gestacionales asociadas a alteraciones vasculo-placentarias (RCIU, Preeclampsia, etc.)

- 2010 Rodger y colaboradores (7), realizo un meta-análisis teniendo en cuenta 10 estudios, en donde se evaluó si existía asociación entre trombofilias hereditarias con alteraciones vasculo-placentarias. En dicho estudio, no se encontró asociación.
- 2012 Lykke y colaboradores (13), realizaron un estudio de casos (2032) y controles (1851) para evaluar la asociación entre trombofilias hereditarias con complicaciones Vasculo-placentarias. En dicho estudio se encontró una asociación débil entre Factor V de Leiden con todas las complicaciones vasculo-placentarias.
- 2014 Rodger y colaboradores (14), realizaron un estudio prospectivo, en donde incluyeron 7343 pacientes embarazadas. En este estudio se trató de demostrar la asociación entre trombofilias hereditarias con alteraciones vasculo-placentarias. En dicho estudio, no se encontró asociación.

En base a la evidencia planteada, nuestro grupo de estudio decide no recomendar el estudio de trombofilia hereditaria en pacientes con complicaciones durante la gestación. Esta decisión está basada en:

- 1) Los estudios de asociación no demuestran un aumento en las complicaciones vasculo-placentarias (o demuestran asociaciones débiles).
- 2) No existen estudios que demuestren que la heparina podría disminuir este tipo de complicaciones gestacionales en pacientes con trombofilia hereditaria (Ver Recomendación 1.E).

1.D.) No se recomienda solicitar trombofilia hereditaria en pacientes con falla de implantación

Los estudios que han estudiado el impacto de las trombofilias sobre la tasa de implantación en pacientes sometidas a Fecundación in vitro, han demostrado resultados contradictorios. Algunos de estos estudios no han demostrado cambio en las tasas de implantación de embarazos (27-29) y otros han demostrado una diferencia estadísticamente significativa (30-32).

En base al bajo nivel de evidencia, nuestro grupo recomienda NO solicitar estudios de trombofilia hereditaria, en pacientes con falla de implantación.

1.E.) No se recomienda tratamiento con heparina durante el embarazo en pacientes portadoras de trombofilia hereditaria, sin antecedentes previos de trombosis.

Estudio de referencia	Número de pacientes	Trombofilias estudiadas	Eventos obstétricos		Riesgo relativo (95% CI)
			Con Heparina	Sin heparina	
Gris (2004)(33)	160	FVL, Prot, PS	69/80	23/80	0.33 (0.23-0.46)
HepASA (Laskin 2009) (34)	19	FVL, Prot, PC, PS, MTHFR	6/9	10/10	1.47 (0.91-2.71)
ALIFE (Kaandorp 2010) (35)	47	FVL, Prot, PC, PS, AT	9/13	20/34	0.85 (0.55-1.47)
SPIN (Clark 2010)(36)	10	FVL, Prot, PC, PS, AT	5/6	2/4	0.60 (0.17-1.47)
HABENOX (Visser 2011) (37)	26	FVL, Prot, PC, PS.	13/19	3/7	0.63 (0.22-1.28)
HAPPY (martinelli 2012) (38)	23	FVL, Prot, PC, PS, AT	12/12	11/11	SIN EVENTOS
TIPPS (Rodger 2014) (39)	143	FVL, Prot, PC, PS, AT	60/69	66/74	1.03 (0.90-1.17)

ETHIG II (40) (Schleussner 2015)	55	FVL, Prot, PC, PS, AT	27/30	24/25	1.07 (0.88-1.30)
----------------------------------	----	-----------------------	-------	-------	------------------

Tabla N°3: Estudios comparativos (heparina vs no heparina) que evalúan la efectividad de la heparina para prevenir pérdidas de embarazo(36)en pacientes con trombofilia hereditaria. Abreviaciones: FVL: Factor V Leiden; Prot: Protrombina G20210A; PS: proteína S Libre, PC: Proteína C, AT: antitrombina, MTHFR: Mutación de la metil-tetrahidrofolato reductaza. (41)

Perdida de embarazo: La eficacia de la heparina en mujeres con aborto espontáneo recurrente y trombofilia hereditaria nunca se ha estudiado en un ensayo clínico controlado randomizado con un suficiente número de pacientes. A pesar de esto existe mucha evidencia en contra de esta indicación en estudios comparativos (heparina si vs heparina no) Ver tabla N°3.

En cuanto a los meta-análisis que se realizaron, la gran mayoría no demostró efectividad clínica por parte de la heparina en pacientes con pérdidas de embarazo y trombofilia hereditaria:

- **Skeith 2016** (42) público un meta-análisis en donde se incluyeron 8 ensayos, con un total de 483 mujeres con trombofilia hereditaria, comparando el uso de heparina V.S. controles. No se encontraron diferencias en ninguno de los dos grupos (RR: 0,81; IC del 95%: 0,55-1,19; **p = 0.28**)
- **Intzes 2020** (43) público un meta-análisis en donde se incluyeron 12 ensayos clínicos, con un total de 642 mujeres con trombofilia hereditaria, comparando el uso de heparina V.S. controles. (OR, 2.09; 95 % CI, 0.58–7.57; **p = 0.26**).

Complicaciones Gestacionales, asociados a alteraciones Vasculo-Placentarias: En base a la evidencia científica, NO se recomienda la implementación del tratamiento con Heparina para prevenir complicaciones Vasculo-placentarias en pacientes con trombofilia hereditaria. Por un lado, los estudios de asociación como vimos previamente no encuentran un vínculo y por otro lado los estudios en donde se evaluó la efectividad clínica de la heparina en la prevención de estos trastornos, no demostraron ningún tipo de beneficio.

- El estudio **HAPPY** (Holistic Approach to Pregnancy and the first Postpartum Year) fue publicado en 2012 (38). En este estudio se evaluaron 128 pacientes. Se comparó la presencia de complicaciones

vasculo-placentarias en el grupo con heparina: 13/63 (20.6%) vs control 12/65 (18.5%), sin diferencia estadísticamente significativa (OR: 1,15; IC del 95%: 0,47– 2,81).

- El estudio **TIPPS** (39), es un estudio multicentrico randomizado, que evaluó la efectividad clínica de la heparina para la prevención de complicaciones vasculo-placentarias. En este estudio no se encontró diferencias entre el grupo con heparina vs control. Es necesario aclarar que este estudio es muy cuestionable, por su heterogeneidad de la muestra y defectos en lo metodológico,

A esta evidencia se suman meta-análisis que tampoco demostraron un beneficio por parte de la heparina (44-46)

1. F) Se recomienda la implementación de medidas de tromboprofilaxis en parto y puerperio acorde a guías.

El objetivo del presente consenso no es el de establecer guías de tromboprofilaxis. Se debe realizar el manejo de la tromboprofilaxis durante el parto y puerperio según factores de riesgo (acorde a guías).

En cuanto a la solicitud de trombofilias hereditarias por causas no ligadas a la función reproductiva, estarán a cargo del hematólogo. La presencia de trombofilias hereditarias, deben ser tomadas en consideración en el momento del parto y puerperio acorde a guías.

2) TROMBOFILIA ADQUIRIDA (Síndrome antifosfolípido)

2.1.a) Se recomienda solicitar estudios para trombofilia adquirida en pacientes que cumplan con los criterios clínicos diagnósticos:

Esta recomendación se basa en el consenso internacional que definen los criterios diagnósticos para SAF (47). Las presentes guías no remplazan el criterio internacional, por lo cual, si existiera alguna modificación, se deberán modificar el criterio diagnóstico, independientemente de la presente guía.

En este caso el grado de RECOMENDACIÓN es B, ya que es el criterio internacional el que determina los criterios diagnósticos del SAF (47). Los diferentes criterios tienen distinto grado de asociación; Por ejemplo, el aborto a repetición es un criterio altamente sensible pero poco específico, mientras que la muerte fetal es un criterio diagnóstico altamente específico (47).

-
- a) Criterios Clínicos:
1. **Trombosis vascular:** Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa y/o de pequeños vasos, en cualquier tejido u órgano. La trombosis debe confirmarse mediante criterios validados objetivamente (estudios de imagen o histopatología apropiados). Para la confirmación histopatológica, la trombosis debe estar presente sin evidencia significativa de inflamación en la pared del vaso.
 2. **Morbilidad Obstétrica:**
 - I. Una o más pérdidas de embarazo de más de 10 semanas, con morfología fetal normal documentada por ultrasonido o por examen directo del feto,
 - II. Uno o más nacimientos prematuros de un recién nacido morfológicamente normal antes de la semana 34 de gestación debido a: (1) eclampsia o pre-eclampsia severa y/o (2) características reconocidas de insuficiencia placentaria
 - III. Tres o más abortos espontáneos consecutivos inexplicables antes de la semana 10 (con anomalías anatómicas u hormonales de la madre y causas cromosómicas paternas y maternas excluidas)
- b) Criterios de Laboratorio:
- I. Presencia de anticoagulante lúpico
 - II. Presencia de anticuerpos anti-cardiolipina Ing G y/o Ing M. Se considera positivo un valor de corte de 40 o más y/o un valor de corte mayor al percentil 99.
 - III. Presencia de Beta-2-Glicoproteína-1 Ing G y/o Ing M. Se considera positivo con un valor de corte de 40 o más, y/o un valor de corte mayor al percentil 99

DIAGNOSTICO: 1 criterio clínico + 1 criterio de laboratorio. Los resultados de laboratorio se deben solicitar 12 semanas separado del evento y/o embarazo. Los resultados de laboratorio deben ser positivos en 2 ocasiones al menos.

ACLARACIONES AL CRITERIO:

- a) Para el diagnóstico de SAF se debe tener en cuenta el criterio clínico, si la manifestación sucedió al menos en 12 semanas y como máximo hayan pasado 5 años al momento de solicitar el laboratorio.
- b) Los factores coexistentes de trombosis hereditarios y/o adquiridos no son motivos para excluir a los pacientes de ser estudiadas para SAF. Sin embargo, se deben reconocer dos subgrupos de pacientes con SAF, según: (a) la presencia y (b) la ausencia de factores de riesgo adicionales para la trombosis. Por lo tanto, las pacientes que cumplen los criterios deben estratificarse según las causas contribuyentes de la trombosis (SAF con Factores de riesgo adicionales o sin factores de riesgo adicionales)
- c) La trombosis Superficial, así como otros extra-criterios (livedo reticularis, alteración de las válvulas cardíacas, convulsiones, plaquetopenia, etc) no son por el momento considerados criterios clínicos
- d) Características reconocidas de insuficiencia placentaria: Doppler fetal anormal sugestivo de hipoxemia fetal (se sugiere esta prueba por sobre el resto), Oligoamnios y/o un feto con peso al nacer por debajo de percentil 10.
- e) Las Hallazgos a nivel placentario, como es la trombosis NO se encuentran contempladas en el criterio de 2006. Por lo tanto, si bien es de suma importancia el estudio de la placenta, los hallazgos de la misma no deben condicionar el pedido de anticuerpos antifosfolípidos.
- f) Para pacientes con pérdida de embarazo, se deben descartar otras causas que pudieran estar en relación con las mismas (causas anatómicas, causas genéticas, causas endocrinológicas, etc). Si se identifica la causa de la pérdida de embarazo, NO se recomienda solicitar estudios para SAF (ejemplo: nacimiento de un prematuro en contexto de incompetencia ístmico cervical)

Tabla N°4: Criterios diagnósticos para SAF, acorde a los criterios internacionales (Miyakis y cols 2006) (47).

En esta recomendación, se sugiere que el obstetra solicite los estudios e indique tratamiento, ante la presencia de criterio obstétrico. A su vez se sugiere que ante criterio trombotico, sea el hematólogo el encargado de solicitar los estudios pertinentes y el eventual tratamiento.

2.1.b En pacientes con 2 abortos de menos de 10 semanas, solo se recomienda solicitar anticuerpos antifosfolipido en casos puntuales, evaluando cada caso por separado. En caso de ser positivo, la paciente no presenta diagnóstico de SAF: Se trata de una paciente portadora de anticuerpos antifosfolipidos.

Esta recomendación parte del debate de la definición de aborto recurrente, ya que existen diferentes definiciones. Algunas sociedades científicas los definen como la pérdida de 3 o más embarazos RCOG 2010; mientras que otras guías definen este término como 2 o más pérdidas de embarazos (48, 49)

En algunas de estas guías se sugiere incluso iniciar el estudio de anticuerpos antifosfolipidos ante la 2do aborto temprano.

Es necesario comprender que estas pacientes con 2 abortos tempranos, ante un resultado positivo, NO presentaran diagnóstico de Síndrome antifosfolipido, ya que no cumplen los criterios de Sidney (tabla N°4). Si el profesional de la salud decide solicitar dichos estudios, deberá explicar con claridad que dicha paciente será una **portadora de anticuerpos antifosfolipidos**. Es necesario comprender que el manejo de aquellas pacientes que son portadoras de anticuerpos antifosfolipido no es claro al día de la fecha.

2.2.a. En pacientes con diagnóstico de SAF Obstétrico se sugiere tratamiento con Heparina dosis profiláctica fija desde subunidad beta positiva y aspirina bajas dosis. Duración:(Aspirina hasta las 36 semanas y Heparina hasta el final del embarazo)

Este es el tratamiento vigente en las guías internacionales (47). Aunque el grado de evidencia, difiere respecto a los diferentes criterios obstétricos. Para el caso de pérdidas de embarazo, la evidencia es muy abundante, mientras que para lo que son complicaciones obstétricas, la evidencia es escasa o nula (47).

- En cuanto al tratamiento con heparina y aspirina en la prevención de pérdidas de embarazo, existe evidencia directa e indirecta, que indica mejores resultados perinatales en las pacientes con este tratamiento, y que a su vez es superior al tratamiento con aspirina solamente (50-58). En una revisión en donde se incluyeron 22 estudios con heparina y aspirina, el promedio de nacidos vivos en las pacientes tratadas fue de aproximadamente 82.6% (59).
- En cuanto a complicaciones obstétricas (RCIU, pre-eclampsia, etc), existe escasa evidencia que sustente la mejoría de los resultados perinatales en este grupo de pacientes (59).

2.2.b. En aquellas pacientes que buscan embarazo, se recomienda la indicación de aspirina preconcepcional al menos 1 mes antes de la concepción.

Esta recomendación surge de series de casos en donde se evaluaron pacientes con SAF primario que recibieron AAS a dosis bajas de forma preconcepcional(60, 61).

2.2.c. Se recomienda que el manejo de la paciente con SAF OBSTETRICO sin antecedente de trombosis, este a cargo del obstetra.

El medico obstetra es el encargado y responsable de la paciente con SAF OBSTETRICO. De esta manera se debe garantizar la solicitud de los estudios pertinentes acorde a los antecedentes obstétricos y eventual tratamiento ante el diagnostico.

Aquellos profesionales que no se encuentran realizando el seguimiento obstétrico no deberán solicitar estudios propios de la especialidad, como es el DOPPLER FETAL, etc.

2.2.f. f) Se recomienda considerar la utilización de tratamiento adicional: En SAF Refractario (Se debe evaluar cada caso por separado y explicar la falta de evidencia).

La tasa de recurrencia en el síndrome antifosfolípido (SAF) sigue siendo alta, es decir, alrededor del 20-28% de los embarazos en SAF obstétrico(62). La estrategia terapéutica realizar para abordar a este tipo de pacientes no está clara debido a la falta de estudios con suficiente evidencia científica(62). Los estudios e informes observacionales se centraron en estrategias terapéuticas adicionales en pacientes refractarios. Hoy en día, los tratamientos adicionales propuestos son: esteroides, hidroxicloroquina (HCQ), entre otros(62). Las efectividades de dichos tratamientos no han sido demostradas en estudios randomizados, por lo que solo se debe reservar estas terapéuticas en casos seleccionados(62).

Las ultimas guías han priorizado la indicación de hidroxicloroquina por sobre el resto de los tratamientos ante los casos de SAF refractario (61-64)

Los efectos beneficiosos de la terapia con HCQ durante el embarazo en pacientes con lupus se han informado desde hace mucho tiempo, mejorando los resultados perinatales en este tipo de pacientes(62).

En cuanto a el efecto de esta medicación en el tratamiento de pacientes con SAF obstétrico refractario, varios informes de casos o series de casos, informan efectos beneficiosos de la HCQ en la prevención de recaídas obstétricas. La mayoría de los estudios son retrospectiva y se refieren a una población heterogénea de SAF(62, 65-69). En la actualidad se están realizando estudios randomizados prospectivos para probar el efecto de esta medicación en el SAF Refractario (62).

En el caso de decidir indicar este tipo de medicación, es necesario explicar a la paciente que se trata de una indicación la cuya efectividad aún no se encuentra demostrada. La decisión debe ser consensuada entre el médico y el paciente.

2.2.g Se sugiere CONSIDERAR tratamiento adicional en pacientes con muy alto riesgo de falla de tratamiento (Se debe evaluar cada caso por separado).

Dentro de las pacientes con Síndrome Antifosfolípido, existen pacientes las cuales presentan factores de riesgo asociados a Fallas del tratamiento. El factor de riesgo de mayor importancia es el de la triple positividad de anticuerpos(70, 71).

Debido a esto, algunas guías sugieren indicar tratamiento adicional con HCQ en aquellas pacientes que presentan triple o doble positividad de anticuerpos (61-64). Aunque debido a la poca evidencia científica sugerimos CONSIDERAR este tratamiento en este tipo de pacientes, siendo la tomando la decisión de agregar dicha medicación en conjunto con la paciente (66).

2.2.h. No se recomienda el uso de tratamientos endovenosos (inmunoglobulina intravenosa y/o plasmaféresis). Podría considerarse en ausencia de respuesta a otros tratamientos adicionales*

Esta recomendación está basada en que los diferentes estudios no demostraron ningún tipo de beneficio en pacientes con SAF que recibieron adicionalmente Inmunoglobulina humana en comparación con el tratamiento convencional (72-74)

Algunos autores sugieren que podría ser beneficioso ante la falta de respuesta al tratamiento convencional (66), aunque no existe suficiente evidencia que sustente esta hipótesis.

Por lo tanto el tratamiento con inmunoglobulina o plasmaferesis, no puede considerarse estándar de tratamiento en pacientes con SAF.

2.2.j. j) En mujeres portadoras de anticuerpos antifosfolipidos (Paciente con 2 abortos tempranos. Referencia 2.1.b), sin diagnóstico, se recomienda:

- **Triple-doble positividad de aPL / Anticoagulante lupico persistente: Considerar tratamiento con heparina y aspirina a dosis profiláctica***
- **Simple positividad de aPL: Considerar tratamiento con Aspirina a dosis profilácticas**

Se denomina pacientes portadoras de anticuerpos, a aquellas que presentan el criterio de laboratorio, pero que no cumplen estrictamente el criterio clínico establecido en el consenso internacional (47). Estas pacientes pueden ser, por ejemplo, aquellas que presentan 2 abortos tempranos previos.

Algunos autores proponen realizar el tratamiento estándar (heparina + aspirina) en aquellas portadoras que presenten un perfil de anticuerpos de alto riesgo (64). Estos autores se basan en que en algunos trabajos se reportó que pacientes con perfiles de anticuerpos de alto riesgo, tienen un incremento del riesgo de desarrollar trombosis (61).

Aunque no existe suficiente evidencia que sustente la asociación entre la portación de anticuerpos (perfiles de alto riesgo), con eventos clínicos asociados al SAF, el panel de expertos de este comité decide recomendar el tratamiento de estas pacientes. **RECOMENDACIÓN D**

En estos casos, se debe explicar a la paciente que no presenta diagnóstico de SAF, y la decisión de indicar tratamiento debe ser consensuada.

2.5.c. a) No se recomienda solicitar de rutina anticuerpos antifosfolipido en pacientes con falla de implantación recurrente. *

Es necesario aclarar que el criterio internacional vigente, no considera a los procedimientos de fertilidad fallidos como parte del criterio para el diagnóstico de SAF (47).

BIBLIOGRAFIA

1. Pinjala RK, Reddy LR, Nihar RP, Praveen GV, Sandeep M. Thrombophilia - how far and how much to investigate? *The Indian journal of surgery*. 2012;74(2):157-62.
2. Isma N, Svensson PJ, Gottsater A, Lindblad B. Prospective analysis of risk factors and distribution of venous thromboembolism in the population-based Malmo Thrombophilia Study (MATS). *Thrombosis research*. 2009;124(6):663-6.
3. Anderson FA, Jr., Wheeler HB. Physician practices in the management of venous thromboembolism: a community-wide survey. *Journal of vascular surgery*. 1992;16(5):707-14.
4. Egeberg O. Inherited Antithrombin Deficiency Causing Thrombophilia. *Thrombosis et diathesis haemorrhagica*. 1965;13:516-30.
5. Hughes GR. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *British medical journal*. 1983;287(6399):1088-9.
6. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet*. 2003;361(9361):901-8.
7. Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, Lindqvist PG, Dizon-Townson D, Said J, et al. The association of factor V leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS medicine*. 2010;7(6):e1000292.
8. Leaf RK, Connors JM. The Role of Anticoagulants in the Prevention of Pregnancy Complications. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2017;23(2):116-23.
9. Greer IA, Brenner B, Gris JC. Antithrombotic treatment for pregnancy complications: which path for the journey to precision medicine? *British journal of haematology*. 2014;165(5):585-99.
10. van Rijn BB, Hoeks LB, Bots ML, Franx A, Bruinse HW. Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;195(3):723-8.
11. Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1991;165(5 Pt 1):1408-12.
12. Hnat MD, Sibai BM, Caritis S, Hauth J, Lindheimer MD, MacPherson C, et al. Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparas. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2002;186(3):422-6.
13. Lykke JA, Bare LA, Olsen J, Lagier R, Arellano AR, Tong C, et al. Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: results from the Danish National Birth Cohort. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2012;10(7):1320-5.

14. Rodger MA, Walker MC, Smith GN, Wells PS, Ramsay T, Langlois NJ, et al. Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH. 2014;12(4):469-78.
15. Peres Wingeyer S, Aranda F, Udry S, Latino J, de Larranaga G. Inherited thrombophilia and pregnancy loss. Study of an Argentinian cohort. *Medicina clinica*. 2019;152(7):249-54.
16. Ziakas PD, Pavlou M, Voulgarelis M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2010;115(6):1256-62.
17. Mak A, Cheung MW, Cheak AA, Ho RC. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology*. 2010;49(2):281-8.
18. Chaturvedi S, Brodsky RA, McCrae KR. Complement in the Pathophysiology of the Antiphospholipid Syndrome. *Frontiers in immunology*. 2019;10:449.
19. Holers VM, Girardi G, Mo L, Guthridge JM, Molina H, Pierangeli SS, et al. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *The Journal of experimental medicine*. 2002;195(2):211-20.
20. Hamulyak EN, de Jong PG, Scheres LJJ, Ewington LJ, Middeldorp S, Quenby S, et al. Progress of the ALIFE2 study: A dynamic road towards more evidence. *Thrombosis research*. 2020;190:39-44.
21. 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 journal of rare diseases*. 2021;16(1):280.
22. Vomstein K, Herzog A, Voss P, Feil K, Goeggel T, Strowitzki T, et al. Recurrent miscarriage is not associated with a higher prevalence of inherited and acquired thrombophilia. *American journal of reproductive immunology*. 2021;85(1):e13327.
23. Barut MU, Bozkurt M, Kahraman M, Yildirim E, Imirzalioglu N, Kubar A, et al. Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss: The Enigma Continues. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2018;24:4288-94.
24. Bigdeli R, Younesi MR, Panahnejad E, Asgary V, Heidarzadeh S, Mazaheri H, et al. Association between thrombophilia gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss risk in the Iranian population. *Systems biology in reproductive medicine*. 2018;64(4):274-82.
25. Nahas R, Saliba W, Elias A, Elias M. The Prevalence of Thrombophilia in Women With Recurrent Fetal Loss and Outcome of Anticoagulation Therapy for the Prevention of Miscarriages. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018;24(1):122-8.
26. Liu X, Chen Y, Ye C, Xing D, Wu R, Li F, et al. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction*. 2021;36(5):1213-29.
27. Simur A, Ozdemir S, Acar H, Colakoglu MC, Gorkemli H, Balci O, et al. Repeated in vitro fertilization failure and its relation with thrombophilia. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2009;67(2):109-12.
28. Martinelli I, Taioli E, Ragni G, Levi-Setti P, Passamonti SM, Battaglioli T, et al. Embryo implantation after assisted reproductive procedures and maternal thrombophilia. *Haematologica*. 2003;88(7):789-93.
29. Steinvil A, Raz R, Berliner S, Steinberg DM, Zeltser D, Levran D, et al. Association of common thrombophilias and antiphospholipid antibodies with success rate of in vitro fertilisation. *Thrombosis and haemostasis*. 2012;108(6):1192-7.
30. Coulam CB, Jeyendran RS, Fishel LA, Roussev R. Multiple thrombophilic gene mutations are risk factors for implantation failure. *Reproductive biomedicine online*. 2006;12(3):322-7.
31. Grandone E, Colaizzo D, Lo Bue A, Checchia MG, Cittadini E, Margaglione M. Inherited thrombophilia and in vitro fertilization implantation failure. *Fertility and sterility*. 2001;76(1):201-2.
32. Qublan HS, Eid SS, Ababneh HA, Amarin ZO, Smadi AZ, Al-Khafaji FF, et al. Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure. *Human reproduction*. 2006;21(10):2694-8.

33. Gris JC, Mercier E, Quere I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffet M, et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood*. 2004;103(10):3695-9.
34. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, Crowther MR, Ginsberg JS, Hawker GA, et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *The Journal of rheumatology*. 2009;36(2):279-87.
35. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyak K, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *The New England journal of medicine*. 2010;362(17):1586-96.
36. Clark P, Walker ID, Langhorne P, Crichton L, Thomson A, Greaves M, et al. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood*. 2010;115(21):4162-7.
37. Visser J, Ulander VM, Helmerhorst FM, Lampinen K, Morin-Papunen L, Bloemenkamp KW, et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomised multicentre trial. *Thrombosis and haemostasis*. 2011;105(2):295-301.
38. Martinelli I, Ruggenenti P, Cetin I, Pardi G, Perna A, Vergani P, et al. Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial. *Blood*. 2012;119(14):3269-75.
39. Rodger MA, Hague WM, Kingdom J, Kahn SR, Karovitch A, Sermer M, et al. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial. *Lancet*. 2014;384(9955):1673-83.
40. Schleussner E, Petroff D. Low-Molecular-Weight Heparin for Women With Unexplained Recurrent Pregnancy Loss. *Annals of internal medicine*. 2015;163(6):485.
41. Arachchillage DRJ, Makris M. Inherited Thrombophilia and Pregnancy Complications: Should We Test? Seminars in thrombosis and hemostasis. 2019;45(1):50-60.
42. Skeith L, Carrier M, Kaaja R, Martinelli I, Petroff D, Schleussner E, et al. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood*. 2016;127(13):1650-5.
43. Intzes S, Symeonidou M, Zagoridis K, Stamou M, Spanoudaki A, Spanoudakis E. Hold your needles in women with recurrent pregnancy losses with or without hereditary thrombophilia: Meta-analysis and review of the literature. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*. 2021;50(4):101935.
44. Rodger MA, Carrier M, Le Gal G, Martinelli I, Perna A, Rey E, et al. Meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications. *Blood*. 2014;123(6):822-8.
45. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, Group PC. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2007;369(9575):1791-8.
46. Rodger MA, Gris JC, de Vries JIP, Martinelli I, Rey E, Schleussner E, et al. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet*. 2016;388(10060):2629-41.
47. 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). *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2006;4(2):295-306.
48. Farquharson RG, Jauniaux E, Exalto N. Pregnancy ESIGfE. Updated and revised nomenclature for description of early pregnancy events. *Human reproduction*. 2005;20(11):3008-11.
49. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Human reproduction*. 2006;21(9):2216-22.
50. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *Bmj*. 1997;314(7076):253-7.
51. Lima F, Khamashta MA, Buchanan NM, Kerslake S, Hunt BJ, Hughes GR. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clinical and experimental rheumatology*. 1996;14(2):131-6.
52. Franklin RD, Kutteh WH. Antiphospholipid antibodies (APA) and recurrent pregnancy loss: treating a unique APA positive population. *Human reproduction*. 2002;17(11):2981-5.

53. Carp HJ. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the HepASA trial. *The Journal of rheumatology*. 2010;37(1):202; author reply 3.
54. Naru T, Khan RS, Ali R. Pregnancy outcome in women with antiphospholipid syndrome on low-dose aspirin and heparin: a retrospective study. *Eastern Mediterranean health journal = La revue de sante de la Mediterranee orientale = al-Majallah al-sihhiyah li-sharq al-mutawassit*. 2010;16(3):308-12.
55. Cohn DM, Goddijn M, Middeldorp S, Korevaar JC, Dawood F, Farquharson RG. Recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies: prognosis of subsequent pregnancy. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH. 2010;8(10):2208-13.
56. Ruffatti A, Salvan E, Del Ross T, Gerosa M, Andreoli L, Maina A, et al. Treatment strategies and pregnancy outcomes in antiphospholipid syndrome patients with thrombosis and triple antiphospholipid positivity. A European multicentre retrospective study. *Thrombosis and haemostasis*. 2014;112(4):727-35.
57. Ghosh K, Shetty S, Vora S, Salvi V. Successful pregnancy outcome in women with bad obstetric history and recurrent fetal loss due to thrombophilia: effect of unfractionated heparin and low-molecular weight heparin. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2008;14(2):174-9.
58. Alalaf S. Bemiparin versus low dose aspirin for management of recurrent early pregnancy losses due to antiphospholipid antibody syndrome. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2012;285(3):641-7.
59. Tektonidou MG, Tincani A, Ward MM. Response to: 'Correspondence on 'EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults'' by Gao and Qin. *Annals of the rheumatic diseases*. 2021.
60. Balasch J, Carmona F, Lopez-Soto A, Font J, Creus M, Fabregues F, et al. Low-dose aspirin for prevention of pregnancy losses in women with primary antiphospholipid syndrome. *Human reproduction*. 1993;8(12):2234-9.
61. Caliz Caliz R, Diaz Del Campo Fontecha P, Galindo Izquierdo M, Lopez Longo FJ, Martinez Zamora MA, Santamaria Ortiz A, et al. Recommendations of the Spanish Rheumatology Society for Primary Antiphospholipid Syndrome. Part II: Obstetric Antiphospholipid Syndrome and Special Situations. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2020;16(2 Pt 2):133-48.
62. Belizna C, Pregolato F, Abad S, Alijotas-Reig J, Amital H, Amoura Z, et al. HIBISCUS: Hydroxychloroquine for the secondary prevention of thrombotic and obstetrical events in primary antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity reviews*. 2018;17(12):1153-68.
63. 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019;78(10):1296-304.
64. Limper M, Scire CA, Talarico R, Amoura Z, Avcin T, Basile M, et al. Antiphospholipid syndrome: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD open*. 2018;4(Suppl 1):e000785.
65. Mekinian A, Lazzaroni MG, Kuzenko A, Alijotas-Reig J, Ruffatti A, Levy P, et al. The efficacy of hydroxychloroquine for obstetrical outcome in anti-phospholipid syndrome: Data from a European multicenter retrospective study. *Autoimmunity reviews*. 2015;14(6):498-502.
66. Ruffatti A, Tonello M, Hoxha A, Sciascia S, Cuadrado MJ, Latino JO, et al. Effect of Additional Treatments Combined with Conventional Therapies in Pregnant Patients with High-Risk Antiphospholipid Syndrome: A Multicentre Study. *Thrombosis and haemostasis*. 2018;118(4):639-46.
67. Latino JO, Udry S, Aranda F, Wingeyer SP, Romero DSF, Belizna C, et al. Risk factors for early severe preeclampsia in obstetric antiphospholipid syndrome with conventional treatment. The impact of hydroxychloroquine. *Lupus*. 2020;29(13):1736-42.
68. De Carolis S, Rizzo F, Tabacco S. Hydroxychloroquine as additional treatment in pregnant patients with refractory APS. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2017;217(6):711-2.
69. Mekinian A, Alijotas-Reig J, Carrat F, Costedoat-Chalumeau N, Ruffatti A, Lazzaroni MG, et al. Refractory obstetrical antiphospholipid syndrome: Features, treatment and outcome in a European multicenter retrospective study. *Autoimmunity reviews*. 2017;16(7):730-4.
70. De Carolis S, Tabacco S, Rizzo F, Giannini A, Botta A, Salvi S, et al. Antiphospholipid syndrome: An update on risk factors for pregnancy outcome. *Autoimmunity reviews*. 2018;17(10):956-66.

71. Latino JO, Udry S, Aranda FM, Peres Wingeyer SDA, Fernandez Romero DS, de Larranaga GF. Pregnancy failure in patients with obstetric antiphospholipid syndrome with conventional treatment: the influence of a triple positive antibody profile. *Lupus*. 2017;26(9):983-8.
72. Diejomaoh MF, Al-Azemi MM, Bandar A, Egbase PE, Jirous J, Al-Othman S, et al. A favorable outcome of pregnancies in women with primary and secondary recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2002;266(2):61-6.
73. Jeremic K, Pervulov M, Gojnic M, Dukanac J, Ljubic A, Stojnic J. Comparison of two therapeutic protocols in patients with antiphospholipid antibodies and recurrent miscarriages. *Vojnosanitetski preglod*. 2005;62(6):435-9.
74. Heilmann L, Schorch M, Hahn T, Adasz G, Schilberz K, Adiguzel C, et al. Pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies: report on a retrospective study. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2008;34(8):794-802.