



Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



Revisión

¿Se deben tratar preventivamente los pacientes asintomáticos con anticuerpos antifosfolípidos?

Paula Estrada*, Carmen Gómez-Vaquero, Laura López Vives y Javier Narváez

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de agosto de 2012

Aceptado el 5 de septiembre de 2012

Palabras clave:

Anticuerpos antifosfolípidos

Trombosis

Prevención primaria

R E S U M E N

La prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos (aFL) en la población general es del 1%. No todos los pacientes asintomáticos con aFL tienen el mismo riesgo de desarrollar trombosis, por lo que la profilaxis rutinaria con ácido acetilsalicílico (AAS) no está justificada en términos de beneficio-riesgo.

En base a la evidencia actual, la prevención primaria solo estaría indicada en los grupos de alto riesgo, incluyendo: a) pacientes con anticuerpos anticardiolipina (aCL) persistentemente elevados a títulos altos, anticoagulante lúpico (AL) repetidamente positivo, o con positividad de los aCL, AL y de los anticuerpos anti-β2 glucoproteína I (*triple positividad*) con independencia de su título; b) en situaciones de alto riesgo trombótico por presencia concomitante de otros factores de riesgo para trombosis (hipertensión arterial, inmovilización, cirugía, etc.); c) en presencia de una enfermedad autoinmune sistémica, particularmente el lupus eritematoso sistémico (LES), y d) durante el embarazo.

El tratamiento profiláctico en estos pacientes se basa en el empleo de AAS. En situaciones concretas también son útiles la heparina de bajo peso molecular y la hidroxycloquina.

© 2012 SER. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Should asymptomatic patients with antiphospholipid antibodies receive prophylaxis?

A B S T R A C T

The prevalence of antiphospholipid antibodies (aPL) in the general population is 1%. Not all asymptomatic patients with aPL antibodies have the same risk for thrombosis, and consequently routine prophylaxis with acetylsalicylic acid (ASA) is not justified in terms of risk-benefit in all asymptomatic carriers. Based on current evidence, primary prevention is indicated only in high-risk groups including the following: a) in patients with anticardiolipin antibodies (aCL) at persistently high titers, repeatedly positive lupus anticoagulant (LA) or aCL positivity, LA and anti-beta2 glycoprotein I (triple positivity) regardless of titer; b) in situations of high thrombotic risk due to the concomitant presence of other thrombotic risk factors (hypertension, immobilization, surgery, etc.); c) in the presence of a systemic autoimmune disease, particularly systemic lupus erythematosus, and d) during pregnancy. Prophylactic treatment in these patients is based on the use of ASA. In specific situations, low-molecular-weight heparin and hydroxychloroquine are also useful.

© 2012 SER. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Antiphospholipid antibodies

Thrombosis

Primary prophylaxis

Introducción

El síndrome antifosfolípido (SAF) se define, según los criterios de clasificación de Sídney, como la asociación de anticuerpos antifosfolípidos (aFL) y la aparición de trombosis (tanto venosa como arterial) y/o morbilidad obstétrica (fundamentalmente abortos, pérdidas fetales recurrentes y prematuridad)¹. De los

diferentes aFL, los mejor caracterizados y los únicos útiles en la práctica clínica asistencial son los anticuerpos anticardiolipina (aCL), el anticoagulante lúpico (AL) y los anti-β2 glucoproteína I (aβ₂GPI).

Es importante tener en cuenta que para asumir una positividad de los aFL, estos deben estar presentes a títulos medios-altos (superiores al percentil 99 para cada laboratorio) en 2 determinaciones separadas por al menos 12 semanas¹.

El tratamiento de los pacientes con SAF está bien establecido². Sin embargo, apenas hay recomendaciones basadas en la evidencia para el manejo de los pacientes asintomáticos con aFL, y existe

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: paulavestradaa@gmail.com (P. Estrada).

controversia sobre qué pacientes deben ser tratados, cómo y durante cuánto tiempo.

¿En qué pacientes asintomáticos con anticuerpos antifosfolípidos está indicada la prevención primaria?

La prevalencia de aFL en la población general es del 1%. No todos los pacientes asintomáticos con aFL tienen el mismo riesgo de desarrollar trombosis, por lo que la profilaxis rutinaria con ácido acetilsalicílico (AAS) no estaría justificada en términos de beneficio-riesgo. Esta recomendación es una extrapolación de la evidencia acumulada en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en la población general. En un reciente metaanálisis sobre este tema se ha demostrado que en los pacientes de bajo riesgo las ventajas cardiovasculares son ampliamente superadas por un incremento del riesgo de hemorragia grave^{2,3}.

La pregunta fundamental inicial es: ¿qué pacientes asintomáticos con aFL deben ser tratados? Una vez que se decide a quién tratar, hay que plantearse cómo y durante cuánto tiempo. Las respuestas, que pueden parecer sencillas, no lo son tanto, puesto que apenas existen estudios prospectivos y aleatorizados sobre el tratamiento antitrombótico en portadores de aFL asintomáticos.

Hoy en día se sabe que, en la mayoría de los casos, la presencia de aFL es necesaria, pero no suficiente para inducir un episodio trombótico⁴. Esta observación ha dado lugar a la hipótesis del *second hit*⁴⁻⁹, según la cual el desarrollo de un episodio trombótico depende de la presencia de 2 situaciones favorecedoras: el sustrato inicial es el estado trombofílico autoinmunitario determinado por la presencia de aFL, produciéndose el episodio trombótico cuando se añade un segundo factor de riesgo para trombosis que actúa como desencadenante. Se han identificado numerosos factores de riesgo trombótico, y los más importantes son la inmovilización prolongada (por enfermedad grave, traumatismo o postoperatorio), el tabaquismo, el sedentarismo, la obesidad, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la ingesta de anticonceptivos orales, la terapia hormonal sustitutiva, el síndrome nefrótico y estados de hipercoagulabilidad como las enfermedades neoplásicas y el embarazo. La asociación con lupus eritematoso sistémico (LES) también implica un riesgo aumentado de trombosis; de hecho, hasta un tercio de los fallecimientos en pacientes con LES se relaciona con complicaciones de un SAF secundario¹⁰.

Aunque esta hipótesis es aplicable a la mayoría de los casos, existen también pacientes con un perfil de aFL que implica per se un alto riesgo de trombosis, con independencia de la presencia o no de otros factores de riesgo. Según opinión de los expertos¹¹, este perfil incluye cualquiera de las siguientes situaciones: AL repetidamente positivo, aCL persistentemente elevados a títulos altos, y la positividad triple (AL, aCL y a β_2 GPI) con independencia de su título. Por el contrario, se considera que el riesgo de trombosis es bajo en los pacientes con anticuerpos positivos de forma intermitente, o bien a títulos bajos, ya que se ha demostrado que los títulos bajos tienden a desaparecer con el tiempo¹¹.

Así pues, no todos los pacientes con aFL presentan el mismo riesgo de trombosis⁷. A la hora de decidir si instaurar o no una prevención primaria, deberemos individualizar la decisión, basándonos en el perfil de aFL y en la presencia o no de factores de riesgo para trombosis, enfermedad autoinmune sistémica o embarazo. Basándose en la presencia o no de estas variables podemos definir 5 situaciones clínicas en los pacientes asintomáticos con aFL. A continuación revisaremos cuál es la recomendación de tratamiento en cada una de ellas, basándonos en la evidencia existente.

Pacientes asintomáticos con perfil de anticuerpos antifosfolípidos de bajo riesgo y sin factores de riesgo para trombosis

En este escenario clínico disponemos de datos de 2 estudios observacionales^{5,10} y de un único estudio controlado aleatorizado (ECA)⁸. Finazzi et al.¹⁰ analizaron la frecuencia de episodios trombóticos durante un período de seguimiento de 4 años en una serie de 360 pacientes portadores de aFL sin tratamiento profiláctico, 181 de los cuales presentaba un perfil de anticuerpos de bajo riesgo. La incidencia de trombosis en este subgrupo fue de 1,25% pacientes-año.

En un estudio similar, Girón-González et al.⁵ analizaron la frecuencia de trombosis durante un seguimiento de 3 años en 178 pacientes portadores de aFL, 56 con un perfil de anticuerpos de bajo riesgo. Ningún paciente de este subgrupo presentó trombosis.

Por último, disponemos también de la información procedente del estudio APLASA, un ECA en el que se evaluó la eficacia del tratamiento antiagregante con AAS en la prevención de episodios trombóticos en pacientes asintomáticos con aFL. En este ensayo, ninguno de los pacientes con un perfil de aFL de bajo riesgo tratado con placebo desarrolló trombosis.

Aunque con distinta metodología, los 3 estudios demuestran que el riesgo de trombosis en el grupo de pacientes asintomáticos con perfil de aFL de bajo riesgo y sin factores de riesgo para trombosis es muy bajo, desaconsejando la prevención primaria sistemática.

Pacientes asintomáticos con perfil de anticuerpos antifosfolípidos de alto riesgo y sin factores de riesgo para trombosis

Anticoagulante lúpico repetidamente positivo. Rufatti et al.¹² realizaron un estudio prospectivo con el objetivo de identificar factores de riesgo para el desarrollo de un primer episodio trombótico, en el cual incluyeron una cohorte homogénea de portadores asintomáticos de aFL. En el análisis multivariante ajustado para factores de confusión como los diferentes tipos de aFL, la positividad del AL fue un factor de riesgo independiente para trombosis en portadores de aFL (*hazard ratio* [HR]: 3,9; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,1-14; $p < 0,05$).

Triple positividad. Dentro de las recomendaciones basadas en la evidencia publicadas por Ruiz-Irastorza et al.¹¹ se hace hincapié en este perfil de pacientes debido a su riesgo aumentado de presentar un episodio trombótico, recomendando el uso de AAS a dosis bajas a largo plazo (grado de recomendación 2C).

Pengo et al.¹³, en un estudio prospectivo en 618 pacientes con aFL, 278 de ellos asintomáticos, describieron que la triple positividad es un factor de riesgo independiente (*odds ratio* [OR]: 33,3; IC del 95%: 7,0-157,6), siendo significativo para episodios trombóticos arteriales y venosos, comparado con la doble positividad (con AL negativo) u otras combinaciones. Este hallazgo es confirmado por Pengo et al.¹⁴ en un estudio posterior, en el cual evidenciaron que la incidencia de primer episodio trombótico en pacientes con triple positividad es del 5,3% por año, comparado con 0,4% episodios-año en sujetos sin aFL y con 1,36% episodios-año en pacientes con únicamente un aFL presente.

Así mismo, varios autores, en distintos contextos (embarazo¹⁵, enfermedades autoinmunes¹⁶, otros factores/situaciones de riesgo para trombosis^{3,11,14}), confirman que la positividad simultánea de AL, aCL y a β_2 GPI implica un mayor riesgo de trombosis. Iremos desglosando estos escenarios más adelante.

Anticuerpos anticardiolipina persistentemente positivo. Los títulos de aFL se correlacionan con el riesgo de trombosis de manera lineal, es decir, a mayor título, mayor riesgo de trombosis⁷. Los pacientes con aCL persistentemente positivos a títulos medios o altos, sobre todo si son del isotipo IgG y se acompañan de a β_2 GPI positivos, tienen una mayor incidencia de episodios trombóticos en

comparación con los pacientes con títulos bajos o con positividad intermitente.

Finazzi et al.¹⁰, en un estudio prospectivo, demuestran que la presencia de títulos altos de ACL es un factor de riesgo independiente para trombosis (riesgo relativo [RR] 3,66; IC del 95%: 1,24–10,8). Sus resultados muestran una diferencia significativa en la incidencia de trombosis entre el grupo con títulos altos y el grupo con títulos bajos, 6,12 vs. 1,25% pacientes-año, respectivamente. Resultados discrepantes presentaron Pengo et al.¹³ en un estudio retrospectivo en el cual objetivaron que no había asociación entre episodios trombóticos y títulos altos de aCL.

Pacientes con algún factor de riesgo para trombosis

Finazzi et al.¹⁰ determinaron que la incidencia de episodios trombóticos en pacientes con aFL fumadores fue de 3,3% pacientes-año, no superior estadísticamente a la de los pacientes con aFL no fumadores (2,25% pacientes-año).

Ruffatti et al.¹², en un estudio prospectivo a 4 años, incluyeron a 258 pacientes asintomáticos con aFL y estudiaron los siguientes factores de riesgo trombótico: fumar, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, obesidad, tratamiento hormonal sustitutivo y diabetes mellitus, y evidenciaron que, de ellos, la hipertensión arterial fue el único factor de riesgo independiente para presentar un episodio trombótico, con un HR de 3,8 (IC del 95%: 1,3–11,1).

Girón-Gonzalez et al.⁵, en una serie que incluía a 174 pacientes asintomáticos con aFL, objetivaron que, en presencia de aFL, en el momento de un episodio vascular más de la mitad de los pacientes presentan un factor de riesgo trombótico asociado (cirugía e inmovilización para las trombosis venosas e hipercolesterolemia e hipertensión arterial para las trombosis arteriales) y que la presencia de factores de riesgo de trombosis adicionales tienen un efecto sumativo en la incidencia de trombosis vascular.

Tanto en los estudios de Ruffatti et al.¹² como de Girón-Gonzalez et al.⁵ se utilizó profilaxis antitrombótica durante situaciones consideradas de alto riesgo (tales como inmovilización prolongada/cirugía y embarazo). Como resultado, ambos obtuvieron una reducción significativa en el número de episodios trombóticos: Ruffatti con un OR de 0,1 (IC del 95%: 0,01–0,9); Girón-González no observó ningún episodio trombótico en su serie de pacientes a quienes administró la tromboprolifaxis primaria. El tipo de profilaxis utilizada varió según la situación de riesgo, y el uso de AAS fue más frecuente en mujeres embarazadas, el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) para situaciones de inmovilización/cirugía, y en algún caso excepcional se utilizó warfarina. En sus conclusiones, Ruffatti et al. recomiendan realizar profilaxis en los pacientes asintomáticos con aFL únicamente durante los períodos en los que existe algún factor de riesgo de trombosis sobreañadido.

Portadores asintomáticos de anticuerpos antifosfolípidos y enfermedad autoinmune

Los pacientes con LES que además son portadores de aFL tienen un riesgo anual de presentar un primer episodio trombótico mayor que el de la población general portadora de aFL sin factores de riesgo trombótico sobreañadidos (4% vs. <1%)⁷. El LES por sí mismo es un factor de riesgo independiente de trombosis^{17,18}. El estado de hipercoagulabilidad en el LES es de etiología multifactorial (actividad de la enfermedad, infecciones, nefritis e hipertensión arterial), y la presencia de aFL contribuye al estado protrombótico¹⁹. La trombosis a su vez favorece el daño a órganos y disminuye la supervivencia en estos pacientes²⁰.

Se recomienda realizar un seguimiento estricto de los pacientes con LES que presentan aFL, en concreto ACL y AL, dada la alta probabilidad de desarrollar SAF. Shah et al.²¹ observaron que, de 21 pacientes asintomáticos con ACL y LES, el 52% presentó un

episodio trombótico durante un seguimiento a 10 años (5,2% pacientes-año). De forma similar, Somers et al.²² estudiaron la incidencia de trombosis venosa en una cohorte de 678 pacientes con LES y objetivaron que la probabilidad de presentar una trombosis venosa a 20 años del diagnóstico de LES en pacientes con AL era del 42% comparado con los que no presentan AL (9%), 2,09 vs. 0,45% pacientes-año respectivamente, $p < 0,0001$.

En un grupo de 37 pacientes con LES y aFL en tratamiento con hidroxicloroquina (HCQ), la prevalencia de episodios trombóticos durante los 5 años previos fue del 18,9% (3,78% pacientes-año), inferior a la de otros estudios^{16,21}, probablemente porque 27 de estos pacientes recibieron tratamiento con AAS, por indicación del médico responsable¹⁸.

Tarr et al.¹⁶, en un análisis de factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones trombóticas en pacientes con LES, diferenciaron 3 grupos: 1) sin aFL; 2) con aFL asintomáticos, y 3) con SAF propiamente. Durante el seguimiento a 5 años, en el grupo 1 ($n = 107$) el 7,5% de los pacientes adquirió positividad para aFL y el 50% de ellos presentó episodios trombóticos. En el grupo 2 ($n = 81$) se pautó tromboprolifaxis en 52 pacientes (50 con AAS, uno con clopidogrel y uno con dicumarínico), dependiendo de sus antecedentes personales o familiares de riesgo cardiovascular. La prevalencia de episodios trombóticos fue de solo del 3,7% (3 episodios; 2 de ellos en los pacientes que no llevaban tromboprolifaxis), comparado con el 50% observado en el grupo 1, en el que no se realizó tromboprolifaxis. Además, en el subgrupo de pacientes con triple positividad de aFL, la prevalencia de complicaciones (incluyendo pérdidas fetales recurrentes, trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y accidentes vasculares cerebrales) fue significativamente superior a la observada en los pacientes con positividad solo de los aCL o del AL.

Tektonidou et al.²³, en una serie de 288 pacientes con LES ($n = 144$, portadores asintomáticos de aFL, y $n = 144$ sin aFL) determinaron una incidencia de episodios trombóticos de 2,09 vs. 0,79% pacientes-año, respectivamente. Dentro del grupo portador de aFL, el AL y la persistencia de ACL fueron más frecuentes en los pacientes que presentaron un episodio trombótico ($p < 0,001$). En el momento del episodio trombótico, el 55% del grupo con aFL presentaba al menos un factor de riesgo para trombosis, el 48% tenía actividad moderada-alta de la enfermedad y el 86% ambas condiciones. La curva de tiempo libre de episodio trombótico era mejor en los pacientes que tomaban HCQ, tanto con aFL como sin ellos: el riesgo mensual de presentar un episodio trombótico era un 1% menor.

El uso de HCQ en los pacientes con LES forma parte de la práctica clínica habitual. Además de un efecto directo en el control de la actividad de la enfermedad, se ha objetivado que presenta propiedades intrínsecas y un efecto protector contra los episodios trombóticos^{7,19,23–25} y cardiovasculares^{18,26}. Sin embargo, el uso de HCQ parecer ser un complemento más que una alternativa al AAS en la profilaxis antitrombótica en los pacientes con LES.

Portadoras asintomáticas de anticuerpos anticuerpos antifosfolípidos y embarazo

La determinación de aFL no se realiza de forma rutinaria en todas las mujeres embarazadas, por lo que prácticamente no existen estudios de prevalencia de episodios trombóticos o complicaciones obstétricas en mujeres con aFL que no hayan presentado clínica previamente.

Espinosa y Cervera²⁷ recomiendan un seguimiento materno-fetal estricto durante el primer embarazo en mujeres sin antecedentes de aborto o pérdidas fetales (incluyendo estudio Doppler de las arterias uterinas en las semanas 20 y 24 de gestación y exámenes seriados de las arterias umbilicales, así como monitorización de la presión arterial y de la proteinuria); sin embargo,

dependiendo de las características individuales de la paciente, puede requerirse el uso de AAS.

En mujeres que han presentado pérdidas fetales sin episodios de trombosis previos recomiendan el uso de AAS con o sin el uso combinado de HBPM a dosis profilácticas. En cualquiera de las situaciones terapéuticas elegidas, la recomendación es iniciar la administración de AAS antes de la concepción. Aconsejan consensuar el tratamiento con la paciente y realizar asesoramiento preconcepción explicando los riesgos que conlleva el embarazo y un seguimiento multidisciplinar estricto materno y fetal.

En el estudio de cohorte histórica llevado a cabo por Silver et al.²⁸ (n = 130 mujeres en edad fértil con aFL) seguidas a 3,2 años se observaron 34 episodios trombóticos, de los cuales el 23,5% (n = 8) ocurrieron durante el embarazo, remarcando la importancia de la monitorización de los aFL y el uso de profilaxis con AAS.

En la recomendaciones de Pengo et al.²⁹, el uso de AAS o HBPM estaría justificado durante el embarazo si la paciente presenta un perfil de anticuerpos de alto riesgo con triple positividad.

Ruffatti et al.¹⁵ no asociaron el embarazo con trombosis en su serie dado que no observaron episodios trombóticos en el seguimiento, probablemente debido a que las pacientes embarazadas que fueron estudiadas (n = 37) tomaban AAS y/o HBPM.

Recientemente, el Grupo de Trabajo de aFL publicó las recomendaciones basadas en la evidencia para la prevención de trombosis en pacientes con aFL positivos¹¹, aconsejando:

- Medidas generales para todos los portadores de aFL en cuanto a control estricto de factores de riesgo cardiovascular.
- Tromboprofilaxis con HBPM en situaciones de alto riesgo como cirugía, inmovilización prolongada y puerperio (nivel de recomendación 1C).
- Determinar la presencia y el título de aFL en los pacientes con LES.
- El uso de HCQ (recomendación 1B) y AAS (recomendación 2B) en pacientes con LES y AL o ACL.
- El uso a largo plazo de AAS en pacientes sin LES con perfil de aFL de «alto riesgo», especialmente en presencia de otros factores de riesgo trombótico (recomendación 2C).

Previamente, otras sociedades ya habían emitido sus recomendaciones en situaciones más parciales:

- EULAR recomienda la utilización de AAS en los pacientes con LES y aFL³⁰.
- La Sociedad Americana de Hematología recomienda la valoración individualizada del riesgo de trombosis de cada paciente con aFL, debido a que el uso de AAS de forma crónica implica un aumento del riesgo de hemorragia (recomendación 2B). Recomienda la tromboprofilaxis con AAS o HBPM en situaciones de alto riesgo (recomendación 2C), y el uso de AAS y HCQ en los pacientes con LES (recomendación 2C)³¹.

Existen además otros fármacos que no han sido incluidos finalmente en esta revisión ni en las recomendaciones de los distintos grupos antes mencionados por falta de evidencia:

- Las estatinas, en población con alto riesgo cardiovascular, son efectivas para prevenir episodios cardiovasculares y trombosis venosa, pero en pacientes con aFL solo disponemos de datos experimentales sobre respuesta inflamatoria a nivel de moléculas de adhesión⁷.
- La warfarina sí se ha testado en pacientes asintomáticos con aFL. La anticoagulación con INR < 1,5 no ha demostrado mayor eficacia que el tratamiento antiagregante con AAS⁷.

Conclusiones

La primera recomendación en todos los pacientes con aFL que todavía no han desarrollado trombosis debe ser la de evitar o controlar estrictamente otros factores de riesgo trombótico asociados, tales como el tabaquismo, el sedentarismo, la ingesta de anticonceptivos orales, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, el síndrome nefrótico, etc.

Respecto al tratamiento farmacológico, mientras no haya datos avalados por estudios prospectivos más amplios que sugieran otra aproximación farmacológica, la práctica clínica más común es la antiagregación plaquetaria con AAS. No todos los pacientes asintomáticos con aFL tienen el mismo riesgo de desarrollar trombosis, por lo que la profilaxis primaria con AAS en todos los casos no está justificada en términos de beneficio-riesgo. A partir de la evidencia actual, la prevención primaria solo estaría indicada en los grupos de alto riesgo, incluyendo: a) pacientes con aCL persistentemente elevados a títulos altos, AL repetidamente positivo, o con triple positividad; b) pacientes con factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, dislipidemia); c) situaciones temporales de alto riesgo trombótico (inmovilización, cirugía, etc.), en donde además se puede utilizar HBPM; d) en presencia de una enfermedad autoinmune sistémica, particularmente el LES, casos en los que además se utiliza HCQ, que se muestra beneficiosa tanto para el control de la enfermedad como por sus propiedades antitrombóticas, y e) en pacientes que desean quedar embarazadas.

La evidencia disponible sobre la eficacia del AAS para la profilaxis primaria de complicaciones trombóticas es escasa. Uno de los pocos estudios epidemiológicos que ha analizado esta cuestión observó que las dosis bajas de AAS no previenen la trombosis venosa ni el embolismo pulmonar en varones con aFL³². Asimismo, en el único ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo que se ha realizado, Erkan et al.⁸ tampoco demostraron un efecto beneficioso del AAS superior al placebo, aunque el número de pacientes que desarrollaron episodios trombóticos fue muy reducido en ambos grupos. Sin embargo, en otros estudios el AAS fue eficaz en la prevención de trombosis en pacientes con LES y en mujeres con aFL y abortos previos. No hay datos sobre la eficacia de otros fármacos antiagregantes en pacientes con aFL.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4:295-306.
2. Finazzi G. Aspirin in asymptomatic patients with confirmed positivity of antiphospholipid antibodies? *Intern Emerg Med*. 2008;3:197-200.
3. Finazzi G. Primary antithrombotic prevention in carriers of antiphospholipid antibodies without systemic autoimmune disorders. *Lupus*. 2012;21:747-50.
4. Ceccarelli F, Chighizola C, Finazzi G, Meroni PL, Valesini G. Thromboprophylaxis in carriers of antiphospholipid antibodies (APL) without previous thrombosis: «Pros» and «Cons». *Autoimmun Rev*. 2012;11:568-71.
5. Girón-González JA, García del Río E, Rodríguez C, Rodríguez-Martorell J, Serrano A. Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals. *J Rheumatol*. 2004;31:1560-7.
6. Hansen KE, Kong DF, Moore KD, Ortel TL. Risk factors associated with thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol*. 2001;28:2018-24.
7. Barbhaiya M, Erkan D. Primary thrombosis prophylaxis in antiphospholipid antibody-positive patients: where do we stand? *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13:59-69.
8. Erkan D, Harrison MJ, Levy R, Peterson M, Petri M, Sammaritano L, et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2382-91.
9. Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M, Nuzzo M, Rampudda M, Bertero MT, et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers. A multicentre, retrospective follow-up study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:397-9.

10. Finazzi G, Brancaccio V, Moia M, Ciaverella N, Mazzucconi MG, Schinco PC, et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four-year prospective study from the Italian Registry. *Am J Med.* 1996;100:530–6.
11. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus.* 2011;20:206–18.
12. Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M, Bertero MT, Sciascia S, Scarpato S, et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers: a prospective multicentre follow-up study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1083–6.
13. Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, Cucchini U, Noventa F, Illiceto S. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost.* 2005;93:1147–52.
14. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Testa S, Fierro T, Marongiu F, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood.* 2011;118:4714–8.
15. Ruffatti A, Tonello M, Del Ross T, Cavazzana A, Grava C, Noventa F, et al. Antibody profile and clinical course in primary antiphospholipid syndrome with pregnancy morbidity. *Thromb Haemost.* 2006;96:337–41.
16. Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, Shoenfeld Y, Szegedi G, Kiss E. Analysis of risk factors for the development of thrombotic complications in antiphospholipid antibody positive lupus patients. *Lupus.* 2007;16:39–45.
17. Calvo-Alen J, Toloza SM, Fernández M, Bastian HM, Fessler BJ, Roseman JM, et al., LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA) XXV. Smoking, older age, disease activity, lupus anticoagulant, and glucocorticoid dose as risk factors for the occurrence of venous thrombosis in lupus patients. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2060–8.
18. Hereng T, Lambert M, Hachulla E, Samor M, Dubucquoi S, Caron C, et al. Influence of aspirin on the clinical outcomes of 103 anti-phospholipid antibodies-positive patients. *Lupus.* 2008;17:11–5.
19. Bertero MT. Primary prevention in antiphospholipid antibody carriers. *Lupus.* 2012;21:751–4.
20. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Martinez-Berriotxo A, Ugalde J, Aguirre C. Antiphospholipid antibodies predict early damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2004;13:900–5.
21. Shah NM, Khamashta MA, Atsumi T, Hughes GR. Outcome of patients with anti-cardiolipin antibodies: a 10 year follow-up of 52 patients. *Lupus.* 1998;7:3–6.
22. Somers E, Magder LS, Petri M. Antiphospholipid antibodies and incidence of venous thrombosis in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2002;29:2531–6.
23. Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, Moutsopoulos HM. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 2009;61:29–36.
24. Kaiser R, Cleveland CM, Criswell LA. Risk and protective factors for thrombosis in systemic lupus erythematosus: results from a large, multi-ethnic cohort. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:238–41.
25. Costedoat-Chalumeau N, Leroux G, Piette JC, Amoura Z. Why all systemic lupus erythematosus patients should be given hydroxychloroquine treatment? *Joint Bone Spine.* 2010;77:4–5.
26. Rand JH, Wu XX, Quinn AS, Chen PP, Hathcock JJ, Taatjes DJ. Hydroxychloroquine directly reduces the binding of antiphospholipid antibody-beta2-glycoprotein I complexes to phospholipid bilayers. *Blood.* 2008;112:1687–95.
27. Espinosa G, Cervera R. Thromboprophylaxis and obstetric management of the antiphospholipid syndrome. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10:601–14.
28. Silver RM, Draper ML, Scott JR, Lyon JL, Reading J, Branch DW. Clinical consequences of antiphospholipid antibodies: an historic cohort study. *Obstet Gynecol.* 1994;83:372–7.
29. Pengo V, Banzato A, Bison E, Bracco A, Denas G, Ruffatti A. What have we learned about antiphospholipid syndrome from patients and antiphospholipid carrier cohorts? *Semin Thromb Hemost.* 2012;38:322–7.
30. Bertias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al., Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:195–205.
31. Metjian A, Lim W. ASH evidence-based guidelines: should asymptomatic patients with antiphospholipid antibodies receive primary prophylaxis to prevent thrombosis? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009:247–9.
32. Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L, Goldhaber SZ, Schur PH, Hennekens CH, et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1992;117:997–1002.