

13

Capítulo

Síndrome antifosfolipídico

Joan Carles Reverter Calatayud

PUNTOS CLAVE

- El síndrome antifosfolipídico se caracteriza por manifestaciones clínicas en forma de trombosis arteriales o venosas o de complicaciones obstétricas junto a la presencia persistente de anticuerpos antifosfolipídicos a título moderado o alto.
- Los anticuerpos antifosfolipídicos requeridos para el diagnóstico de síndrome antifosfolipídico son el anticoagulante lúpico, los anticuerpos anticardiolipina y los anticuerpos anti-beta-2-glicoproteína I.
- Se recomienda individualizar el tratamiento a largo plazo de las trombosis considerando el riesgo trombótico del paciente, lo que define un INR objetivo de 2,0-3,0 o más elevado, con o sin adición de ácido acetilsalicílico a dosis bajas.
- El tratamiento del síndrome antifosfolipídico obstétrico se realiza fundamentalmente con heparina de bajo peso molecular y ácido acetilsalicílico a dosis bajas.

INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolipídico (SAF) es una trombofilia autoinmune peculiar en sus manifestaciones clínicas y de labo-

ratorio (1,2). La identificación del SAF es relevante, dado que su diagnóstico puede modificar las opciones terapéuticas tanto en el tipo del tratamiento como en su duración o manejo.

DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO

El SAF se define por la aparición de trombosis, arteriales y venosas, y de complicaciones obstétricas, aunque puede asociarse también a otras manifestaciones clínicas (1). Lo que caracteriza al SAF es que junto a las manifestaciones clínicas deben estar presentes de forma persistente los denominados anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) (1). En los años ochenta se relacionaron las trombosis arteriales y venosas, los abortos recurrentes y la trombocitopenia con anticuerpos frente a fosfolípidos de carga negativa. Inicialmente el SAF se identificó en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), aunque luego se ha relacionado también con otras enfermedades autoinmunes. Actualmente se llama secundario o primario al SAF dependiendo de si se asocia o no a una enfermedad autoinmune, principalmente al LES.

El diagnóstico de SAF se basa en criterios clínicos y de laboratorio (2). Los criterios clásicos de SAF incluían trombosis arteriales o venosas, abortos recurrentes y trombocitopenia, como criterios clínicos, y la presencia de anticoagulante lúpico (AL) o de anticuerpos anticardiolipina (aCL), de isotipo IgG o IgM, a títulos moderados o altos, como criterios de laboratorio (1). Se requería un criterio clínico y otro de laboratorio y que este último se confirmase en una nueva determinación tras, al menos, 6 semanas. Los criterios de SAF se revisaron en el Consenso de Sapporo, donde se definieron las manifestaciones trombóticas y obstétricas y se excluyó la trombocitopenia de los criterios. Finalmente, en 2006, fruto del Consenso de Sidney (2), se publicaron los criterios que se emplean actualmente (Tabla I). Los criterios clínicos mantienen las trombosis arteriales, venosas y de pequeño vaso y las complicaciones obstétricas, pero en los criterios de laboratorio se aumenta a 12 semanas el tiempo requerido entre dos determinaciones positivas de AAF y se añaden los anticuerpos anti-beta-2-glicoproteína I (aB2GPI), de clase IgG o IgM, a título moderado o alto (2).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La incidencia del SAF es de 5/100.000 individuos por año. Los AAF son positivos en el 13 % de ictus, 11 % de infartos de miocardio, 9,5 % de tromboembolismos venosos y 6 % de morbilidad obstétrica.

Clínica trombótica

Las trombosis son la principal manifestación clínica del SAF y pueden afectar a vasos de cualquier tamaño, arteriales o venosos. En la histopatología se observan trombos sin inflamación en la pared vascular. Las trombosis venosas y arteriales aparecen con frecuencias similares y más de un 10 % presentan trombosis de ambos tipos. En el Euro-Phospholipid Project, que realiza el seguimiento de 1.000 pacientes con SAF, se ha analizado la frecuencia de las diferentes manifestaciones clínicas (3).

La trombosis venosa profunda de las extremidades es la manifestación clínica más frecuente (39 % de los pacientes), a menudo con embolismo pulmonar (14 %). Otras trombosis en territorio venoso incluyen el síndrome de Budd-Chiari (1 %), la trombosis venosa mesentérica (1 %), la trombosis venosa cerebral (1 %), la trombosis venosa retiniana (1) y la trombosis adrenal (0,5 %) (3).

Entre las trombosis arteriales más frecuentes está el ictus (20 % de los pacientes), cuya recurrencia puede conducir a demencia multiinfartica (3 %), y los accidentes isquémicos transitorios (11 %). Otras manifestaciones isquémicas arteriales son migraña (20 %), encefalopatía (1 %), corea (1 %), epilepsia (7 %) y mielopatía transversa (0,5 %), trombosis de la arteria retiniana y neuropatía óptica isquémica (3 % entre ambas), enfermedad coronaria (8 % con infarto de miocardio o angina), trombosis arteriales no cardioembólicas (7 %), infartos renales y microangiopatía trombótica renal

Tabla I
Criterios del Consenso de Sidney para el diagnóstico de síndrome antifosfolipídico

Criterios clínicos	Criterios de laboratorio
<p>1. Trombosis vascular: Uno o más episodios de trombosis venosa, arterial o de pequeño vaso en cualquier órgano en ausencia de vasculitis. Se exceptúa la tromboflebitis superficial</p> <p>2. Complicaciones obstétricas:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Una o más muertes inexplicadas de un feto morfológicamente normal a partir de la semana 10 de gestación b. Uno o más partos prematuros antes de la semana 34 de gestación por preeclampsia, eclampsia o insuficiencia placentaria c. Tres o más abortos consecutivos inexplicados antes de la semana 10 de gestación 	<p>1. Anticoagulante lúpico: Determinado según las indicaciones del Subcomité correspondiente de la ISTH</p> <p>2. Anticuerpos anticardiolipina (IgG o IgM): Presentes a títulos moderados o altos, definidos como más de 40 GPL o de 40 MPL o superiores al percentil 99 de la población general</p> <p>3. Anticuerpos anti-beta-2-glicoproteína I (Ig G o Ig M) Presentes a títulos moderados o altos, definido como superiores al percentil 99 de la población general</p>
<p>Para establecer el diagnóstico de síndrome antifosfolipídico se requiere cumplir al menos un criterio clínico y otro de laboratorio. El criterio de laboratorio debe confirmarse en una nueva determinación separada al menos 12 semanas de la anterior.</p>	
<p>GPL: G phospholipid unit para IgG; ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis; MPL: M phospholipid unit para IgM.</p>	

(2 % entre ambas) y necrosis ósea avascular (2 %). También puede aparecer *livedo reticularis* (25 %), úlceras cutáneas (6 %) y gangrenas digitales (3 %) secundarias a isquemia arterial (3).

Clínica obstétrica

Según los datos del estudio cooperativo europeo, si el SAF obstétrico se manifiesta antes de la semana 10, la frecuencia de aborto es del 35 % y la de muertes fetales del 17 % (4). Además, se estima que el 5-20 % de las mujeres con abortos recurrentes presentan AAF. Otras manifestaciones del SAF son preeclampsia (10 %), eclampsia (4 %) y rotura prematura de membranas (2 %). Un 14 % de las gestaciones pueden presentar retraso de crecimiento intrauterino y en un 5 % flujo sanguíneo uterino anormal (4). Las complicaciones obstétricas llevan a un 10 % de partos prematuros. En un 5 % de gestaciones con SAF puede presentarse un síndrome HELLP.

El embarazo también es un factor de riesgo para la aparición de trombosis, que se dan durante toda la gestación, pero especialmente en el puerperio. Por otra parte, se ha observado que las pacientes con SAF obstétrico tienen un riesgo aumentado de trombosis en su evolución posterior años después de la gestación.

Otras manifestaciones clínicas

El SAF se ha referido asociado a numerosas manifestaciones clínicas adicionales (2), aunque en ocasiones se trata de casos anecdóticos. La trombocitopenia es frecuente en el SAF (22 %) (3) y formó parte de los criterios diagnósticos iniciales. Suele ser moderada (entre 50 y 100 $\times 10^9/l$) y clínicamente benigna, y normalmente no precisa tratamiento. La anemia hemolítica autoinmune (7 %) (3) es más frecuente en el SAF asociado a LES. Son frecuentes las lesiones de las válvulas cardíacas (14 %), de preferencia en la mitral seguida de la aórtica, que pueden asociarse a embolismo periférico (3). También se presentan episodios de artralgias (39 %) o de artritis (27 %) (3).

Síndrome antifosfolipídico catastrófico

Se ha descrito un cuadro clínico particular de SAF, caracterizado por un inicio agudo con múltiples trombosis en diferentes territorios y con una elevada mortalidad, que se denomina SAF catastrófico (5). En estos pacientes se produce la oclusión de múltiples vasos sanguíneos en tres o más órganos en menos de una semana. La afectación más frecuente se da en la microcirculación, principalmente de riñón, pulmón, cerebro, corazón e hígado. En una minoría de casos también se produce la oclusión de grandes vasos.

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPÍDICOS

Los AAF son la manifestación analítica propia del SAF (1,2). Los AAF son una familia heterogénea de autoanticuerpos que reaccionan frente a complejos constituidos por fosfolípidos aniónicos y proteínas de las membranas celulares, las cuales se modifican tras unirse a fosfolípidos y se constituyen en los epítopes reconocidos por los AAF. Los AAF más relevantes, por ser los que permiten el diagnóstico del SAF, son el AL y los aCL y aB2GPI (2). En el SAF se han descrito otros AAF cuya relación con la clínica es mucho menos conocida (6).

Los AAF no se presentan solo en el SAF o el LES, sino que también pueden aparecer asociados a fármacos o en pacientes con neoplasias, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, sífilis u otras infecciones. El valor del hallazgo incidental de AAF en un individuo asintomático no se conoce: una pequeña proporción de individuos puede evolucionar a SAF o a LES, pero la mayoría persistirán como portadores asintomáticos.

Anticoagulante lúpico

El AL se identificó en pacientes con LES con un alargamiento de los tiempos de coagulación dependientes de fosfolípidos que no se corregía con la adición de plasma normal. El AL solo es anticoagulante *in vitro*, mientras que *in vivo* las hemorragias son excepcionales y paradójicamente se asocia a trombosis. El AL se debe a un grupo heterogéneo de autoanticuerpos que se detecta por técnicas coagulométricas. Se debe identificar siguiendo las recomendaciones del subcomité correspondiente de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) (Tabla II) (7). La identificación se basa en tres pasos sucesivos:

1. Evidenciar la prolongación de al menos una prueba de coagulación dependiente de fosfolípidos.
2. Demostrar la presencia de un inhibidor en estudios de mezclas.
3. Confirmar la dependencia de fosfolípidos del inhibidor.

Actualmente no es posible su evaluación cuantitativa porque no se dispone de un material de referencia adecuado. El tratamiento con anticoagulantes puede dificultar la interpretación de los resultados.

Anticuerpos anticardiolipina

Los aCL fueron los siguientes AAF que se identificaron y en 1990 se demostró su dependencia de un cofactor identificado como la beta-2-glicoproteína I (B2GPI). Los aCL se determinan

Tabla II

Recomendaciones del Subcommittee on Lupus Anticoagulant /Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis para identificar un anticoagulante lúpico

Preanalítica
Obtener la muestra en citrato sódico 0,109 mol/l con la proporción 9/1
Realizar doble centrifugación y la congelación inmediata a -70 °C
Para realizar las pruebas, proceder a la descongelación rápida en baño a 37 °C
No trabajar sobre plasma filtrado
Analítica
Detección: <ul style="list-style-type: none"> • Emplear dos pruebas basadas en diferentes principios, preferentemente DRVVT y TTPa • Como activador en el TTPa emplear sílice y no caolín o ácido elágico • Establecer un valor de corte calculado por el percentil 99
Mezclas: <ul style="list-style-type: none"> • Utilizar la proporción 1/1 entre el plasma del paciente y el plasma normal • No hacer preincubación de la muestra ni del activador • Asegurar un recuento plaquetario inferior a $10 \times 10^9/l$ en el plasma normal • Establecer el valor de corte por el percentil 99 o por el índice de Rosner $[TTPa \text{ (mezcla)} - TTPa \text{ (normal)}] / TTPa \text{ (paciente)}$, y lo mismo para DRVVT
DRVVT: tiempo del veneno de víbora de Russell diluido; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.

por inmunoanálisis y se requiere la presencia de B2GPI en el medio (8). Además, deben emplearse calibradores para expresar los resultados en unidades GPL (*G phospholipid unit*), para IgG, y MPL (*M phospholipid unit*), para IgM. Para que los aCL sean criterio de SAF se requieren títulos moderados o altos de aCL (Tabla II) (2). Tanto los aCL de clase IgG como IgM pueden dar lugar a manifestaciones clínicas y los criterios diagnósticos de SAF los incluyen a ambos. En los aCL de isotipo IgA hay debate sobre su utilidad y no son un criterio para el diagnóstico de SAF.

Anticuerpos anti-beta-2-glicoproteína 1

La B2GPI se identificó como cofactor de los aCL y posteriormente se identificaron los aB2GPI. Se determinan por inmunoanálisis y, aunque hay recomendaciones consensuadas para la técnica analítica (8), hasta el momento no hay un estándar internacional para su cuantificación. La positividad persistente para aB2GPI de isotipo IgG o IgM a título moderado o alto (Tabla I) conforma un criterio analítico de SAF (2). Recientemente, se han desarrollado técnicas para determinar los aB2GPI con especificidad frente al dominio I de la B2GPI, suponiendo que podrían correlacionar mejor con la clínica (9), pero aún no hay consenso sobre su mayor valor predictivo.

Otros autoanticuerpos relacionados con el síndrome antifosfolipídico

Anticuerpos frente a fosfolípidos distintos de la cardiolipina

Incluyen los anticuerpos antifosfatidilserina, antiácido fosfatídico, antifosfatidilinositol, antifosfatidilglicerol, antifosfatidiletanolamina, antiácido liso(bis)fosfatídico y antisulfátidos. Se han asociado a trombosis y abortos, pero no se conoce su importancia clínica real.

Anticuerpos antiprotrombina

Los anticuerpos antiprotrombina se determinan por inmunoanálisis empleando como antígeno protrombina o fosfatidilserina unida a protrombina. Su utilidad clínica está aún por determinar.

Anticuerpos antianexina A5

La anexina A5 desplaza los factores de la coagulación de las superficies fosfolipídicas aniónicas de la placenta, por lo que se ha supuesto que en el SAF obstétrico los anticuerpos antianexina A5 podrían causar un estado protrombótico. No están adecuadamente estandarizados.

Anticuerpos frente a componentes del sistema de la proteína C (anticuerpos antitrombomodulina, antiproteína C, antiproteína S y anti-EPCR)

Los anticuerpos antiproteína S, especialmente los de clase IgM, se han asociado a mayor riesgo de trombosis venosa y de complicaciones obstétricas. Los anticuerpos anti-EPCR se han referido asociados a trombosis y a muertes fetales. Aún no está establecida su utilidad clínica.

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO

Síndrome antifosfolipídico trombótico

Los pacientes con SAF y trombosis tienen frecuentes recidivas que, sin tratamiento antitrombótico, son del 70 % a los 5 años, y ocurren especialmente en los 6 meses siguientes al final de la

anticoagulación. Por ello, se recomienda tratamiento anticoagulante indefinido en el SAF y reevaluar periódicamente la relación riesgo-beneficio (10). Para la fase aguda se emplean las heparinas y como tratamiento a largo plazo los cumarínicos. Se recomienda individualizar el tratamiento considerando el riesgo trombótico del paciente (Tabla III) (10-13). Las características de mayor riesgo son las trombosis arteriales y las trombosis recidivantes, especialmente bajo anticoagulación (10,12). También se creen de riesgo el AL y la triple positividad de AAF (presencia simultánea de AL y de aCL y aB2GPI de clase IgG o IgM, congruentes) (12). No hay consenso en la utilidad del score GAPSS (13,14), diseñado para LES combinando el perfil de AAF con factores de riesgo cardiovascular. Los pacientes de menor riesgo pueden recibir tratamiento con un INR objetivo entre 2,0 y 3,0, mientras que los de riesgo más alto deberían tener un INR objetivo más elevado, usualmente de 2,5 a 3,5 (Tabla III) o $> 3,0$. El AL contraindica el uso de los monitores portátiles para la monitorización del INR.

Los inhibidores directos orales de la coagulación, anti-IIa y anti-Xa, aún no han demostrado adecuadamente su eficacia en el SAF, especialmente en los pacientes de riesgo elevado (11). Los pocos casos comunicados muestran resultados discrepantes. La hidroxycloquina se ha sugerido combinada

Tabla III
Opciones terapéuticas en el síndrome antifosfolipídico en función del riesgo

SAF trombótico	
Medidas generales:	
<ul style="list-style-type: none"> • Evitar factores de riesgo vascular (obesidad, dieta, tabaquismo, sedentarismo, hipertensión) • Los anticonceptivos con estrógenos están contraindicados 	
Una sola determinación de AAF (de varias realizadas) y una trombosis venosa o arterial	Mismo abordaje que la población general
SAF y una trombosis venosa	Cumarínicos con INR objetivo 2,0-3,0
SAF y una trombosis arterial	Cumarínicos con INR objetivo 2,5-3,5 o Cumarínicos con INR objetivo 2,0-3,0 + AAS
SAF y retrombosis bajo anticoagulación	Aumentar el INR objetivo a $> 3,0$ con o sin AAS
SAF obstétrico	
Medidas generales:	
<ul style="list-style-type: none"> • Estudios seriados Doppler de arterias uterinas • Tromboprolifaxis posparto con HBPM durante un mínimo de 6 semanas 	
AAF y primera gestación o gestaciones previas normales	Medidas generales o AAS
SAF obstétrico y pérdidas precoces (< 10 semanas de gestación)	AAS Si fallo: AAS + HBPM a dosis profiláctica
SAF obstétrico y una o más muertes fetales	AAS + HBPM a dosis profiláctica
SAF obstétrico y una o más muertes fetales	AAS + HBPM a dosis profiláctica Si fallo: AAS + HBPM a dosis terapéutica
SAF y trombosis previas	AAS + HBPM a dosis terapéutica

AAF: anticuerpos antifosfolipídicos; AAS: ácido acetilsalicílico a dosis baja (100 mg/día); HBPM: heparina de bajo peso molecular. SAF: síndrome antifosfolipídico.

con anticoagulantes, pero por los pocos pacientes comunicados no se considera de primera línea (11).

Síndrome antifosfolipídico y gestación

Para el tratamiento del SAF obstétrico hay evidencias de la utilidad de los fármacos antitrombóticos. Se sugiere un escalado de tratamiento según la situación clínica (Tabla III) (10). En los abortos de primer trimestre sin antecedentes de trombosis, se emplearía solo ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis bajas (100 mg/día), de preferencia de inicio preconcepcional. En los casos de muerte fetal o de fracaso de AAS solo se emplearía heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis de profilaxis desde conocerse la gestación con o sin AAS a dosis bajas. Si hay historia de trombosis junto a los malos resultados obstétricos, se emplearía HBPM a dosis terapéutica con o sin AAS a dosis bajas. En la gestación se ha recomendado administrar la HBPM a dosis terapéutica cada 12 horas y realizar control periódico de la actividad anti-Xa.

Los inhibidores directos orales de la coagulación están contraindicados en gestación. Se han sugerido inmunoglobulinas intravenosas (400 mg/kg) mensuales (11) así como la hidroxiclороquina (11,15) (en SAF asociado a LES), pero no hay acuerdo en su utilidad.

Para la prevención de trombosis en el embarazo, se emplea HBPM a dosis de profilaxis desde el parto hasta al menos 6 semanas posparto (10). Si antes del embarazo la paciente recibía anticoagulantes, deberá reemplazar los cumarínicos por HBPM a dosis terapéutica, regresando a los cumarínicos en el posparto. Por su riesgo aumentado de trombosis fuera del embarazo en las pacientes con SAF obstétrico, se recomienda HBPM en las situaciones de riesgo trombotico, como inmovilización o cirugía, pero no hay aún evidencia suficiente para indicar AAS como profilaxis primaria.

Anticuerpos antifosfolipídicos sin clínica de síndrome antifosfolipídico

No todos los pacientes con AAF van a presentar trombosis, aunque los pacientes con AAF positivos tienen un riesgo aumentado hasta tres veces. En pacientes con enfermedad autoinmune y AAF asintomáticos el riesgo de trombosis es mayor, llegando al 2 % anual en el LES. Los pacientes portadores de AAF sin trombosis deben evitar los factores de riesgo vascular (tabaquismo, sedentarismo y sobrepeso), seguir una dieta mediterránea y realizar control periódico de la tensión arterial. En las situaciones de riesgo trombotico (inmovilización o cirugía), se recomienda profilaxis con HBPM (10). En el LES, por su mayor riesgo, puede considerarse el AAS o la hidroxiclороquina como profilaxis primaria.

Síndrome antifosfolipídico catastrófico

Es una entidad con alta morbimortalidad, en la que el tratamiento ha de combinar diferentes opciones terapéuticas (5). La combinación de anticoagulación, recambios plasmáticos y corticoides o ciclofosfamida es la que parece obtener los mejores resultados. En la página web del CAPS Registry (<http://www.med.ub.es/MIMMUN/FORUM/CAPS.HTM>) se recoge información de los casos reportados de modo cooperativo.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

El SAF requiere de una aproximación diagnóstica estructural y de una terapéutica ajustada al riesgo. La determinación de la utilidad clínica de nuevos AFF, la definición de mejores criterios de riesgo y el establecimiento de la utilidad de los inhibidores directos de la coagulación marcan prometedoras líneas de futuro en el manejo del SAF.

BIBLIOGRAFÍA

1. Khamashta MA, Hughes GRV. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 1995;7:389-94.
2. 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.
3. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:1019-27.
4. Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R, Esteve-Valverde E, Ruffatti A, Tincani A, Lefkou E, et al. Inherited thrombophilia in women with poor aPL-related obstetric history: prevalence and outcomes. Survey of 208 cases from the European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome cohort. *Am J Reprod Immunol* 2016;76:164-71.
5. Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, Gómez-Puerta JA, Plaza J, Pons-Estel G, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the 'CAPS Registry'. *J Autoimmun* 2009;32:240-5.
6. Pengo V, Biasiolo A, Brocco T, Tonetto S, Ruffatti A. Autoantibodies to phospholipid-binding plasma proteins in patients with thrombosis and phospholipid-reactive antibodies. *Thromb Haemost* 1996;75:721-24.
7. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2009;7:1737-40.

8. Devreese KM, Pierangeli SS, de Laat B, Tripodi A, Atsumi T, Ortel TL, Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Phospholipid/Dependent A. Testing for antiphospholipid antibodies with solid phase assays: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb H J Thromb Haemost* 2014;12:792-5.
9. De Laat B, Pengo V, Pabinger I, Musial J, Voskuyl AE, Bultink IE, et al. The association between circulating antibodies against domain I of beta2-glycoprotein I and thrombosis: an international multicenter study. *J Thromb Haemost* 2009;7:1767-73.
10. Espinosa G, Cervera R. Current treatment of antiphospholipid syndrome: lights and shadows. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11: 586-96.
11. Sciascia S, Khamashta MA, D'Cruz DP. Targeted therapy in antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:269-75.
12. Nalli C, Andreoli L, Casu C, Tincani A. Management of recurrent thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2014;16:405.
13. Sciascia S, Amigo MC, Roccatello D, Khamashta M. Diagnosing antiphospholipid syndrome: 'extra-criteria' manifestations and technical advances. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:548-60.
14. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. The global anti-phospholipid syndrome score in primary APS. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:134-8.
15. Sciascia S, Branch DW, Levy RA, Middeldorp S, Pavord S, Roccatello D, et al. The efficacy of hydroxychloroquine in altering pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies. Evidence and clinical judgment. *Thromb Haemost* 2016;115: 285-90.