



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DE LA
PATOLOGÍA OBSTÉTRICA RELACIONADA CON LOS ANTICUERPOS
ANTIFOSFOLIPÍDICOS.**

Tesis Doctoral

Enrique Esteve Valverde

Director: Jaume Alijotas Reig

Tutor: Jaume Alijotas Reig

Programa de Doctorat en Medicina

Departament de Medicina. Facultat de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

2021

JAUME ALIJOTAS i REIG, Doctor en Medicina, especialista en Medicina Interna y Profesor Agregado del Departamento de Medicina (Facultad de Medicina) de la Universitat Autònoma de Barcelona,

CERTIFICA: Que el trabajo de investigación clínica titulado: **“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DE LA PATOLOGÍA OBSTÉTRICA RELACIONADA CON LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPÍDICOS”** realizado por el **Sr. Enrique Esteve Valverde** en los Servicios de Medicina Interna (Unidades de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas) del Hospital Universitari Vall d’Hebrón de Barcelona y del Hospital Universitari Althaia de Manresa, bajo mi dirección y supervisión reuniendo, a mi entender, todos los requisitos para poder ser presentado y defendido ante el tribunal competente a fin de obtener el grado de Doctor en Medicina.

Prof. Dr. Jaume Alijotas i Reig

Director y Tutor

Barcelona, 01 de Julio de 2021

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis nació como consecuencia de mi interés por la inmunología clínica y reproductiva, así como el estudio de la génesis de las enfermedades autoinmunes o sistémicas.

En primer lugar, me gustaría agradecer a mi mujer e hijos, por la felicidad, paciencia y amor, con los que me han acompañado en este viaje de 6 años, siendo un estímulo constante para esforzarme en ser mejor compañero, padre y médico.

Un agradecimiento especial para el Dr Jaume Alijotas Reig, sin el que nada de esto hubiera ocurrido. Ha sido un auténtico placer escuchar y aprender de cada crítica, consejo y corrección. Sin duda, una mente preclara, acostumbrado a un elevadísimo nivel de exigencia. Esta tesis doctoral busca en cierto modo, homenajear su trayectoria y dedicación en el Síndrome Antifosfolípídico Obstétrico, de lo que tantas pacientes se han beneficiado hasta hoy.

A la Dra. Ferrer Oliveras por su ayuda, sencillez y compañerismo. En los momentos más delicados de este camino, su incansable trabajo y frecuente consejo, han mantenido viva la llama del proyecto. Siento un profundo orgullo de haber podido continuar el trabajo que inició, así como la responsabilidad de mantenerlo.

A mi madre, por la confianza infinita que tiene en mí y la seguridad con la que me ha enseñado a enfrentarme a la vida y sus retos. A mi padre por su sensibilidad y humildad. A mi hermana por su admiración y complicidad.

También quiero acordarme de mis referentes en mi formación como médico, científico e investigador: Dra. Antonia Flor, Dr. Josep M^a Soler, Dr. Damià Perich, Dra. Isabel Comerma, Dr. Jaume Masclans, Dr. Luis Vérguez, Dr. Jaume Trapé, Dr. Gerard

Espinosa, Dra. Elisa Llurba. Agradezco y presumo tener un poco de cada uno/a de estos/as excelentes profesionales.

Al resto de miembros del grupo internacional EUROAPS por su entera implicación y disponibilidad. En especial al Dr. Luis Sáez, Dr. Arsène Mekinian, Dra. Cristina Belizna, Dra. Sara deCarolis, Dr. Ricard Cervera, Dra. Amelia Ruffati y Dra. Angela Tincani. Ha sido sorprendente la facilidad con la que grandes sabios/as a nivel mundial se han acercado a este proyecto, lo han apoyado y promocionado.

A la unidad de riesgo Obstétrico de Althaia Xarxa Assistencial Universitària de Manresa, en especial a la Dra. Anna Martí, por su cercanía, colaboración y confianza.

A los diferentes jefes de servicio que he tenido, Dr. Rafel Pérez, Dra. Maria Antònia Baraldès, Dr. Domingo Ruiz, que han alentado y apoyado este proyecto de forma incondicional, mostrando una excelente predisposición a facilitarme el trabajo.

Al Dr. Ignaci Carrasco y al Sr. Manel Jovells, por dejarme formar parte de su proyecto, apostando por mi persona y por el valor intrínseco de la investigación. Estoy muy orgulloso de mi formación en Althaia Xarxa Universitària de Manresa y decidido a promocionar su nombre y valores.

A mis amigos. Gracias por escucharme y acompañarme en los altibajos de este camino, estando siempre dispuestos a prestarme una palabra de aliento.

Para mi abuela, mi inspiración constante. Para mi abuelo, mi brújula invisible.

Para Alberto, por tantas enseñanzas en tan poco tiempo.

ABREVIATURAS

- AL: Anticoagulante lúpico.
- aCL: Anticuerpo anticardiolipina.
- AAF: Anticuerpos antifosfolipídicos.
- AAS: Ácido acetilsalicílico.
- a β 2GPI: Anticuerpos anti- β 2-glicoproteína-I.
- ACOD: Anticoagulantes orales de acción directa.
- a-AnxA5: Anticuerpos anti-anexina A5.
- a-AnxA2: Anticuerpos anti-anexina A2.
- aPC: Anticuerpos anti-proteína C.
- aPL-S: aPL Score (escala anticuerpos antifosfolipídicos en inglés).
- aPS: Anticuerpos anti-proteína S.
- aPT: Anticuerpos anti-proteína T.
- DPMNI: Desprendimiento precoz de membranas normalmente insertas.
- GAPSS: Global APS Score.
- aGAPSS: Adjusted Global APS Score.
- ELISA: Enzimoinmunoanálisis de adsorción.
- HBPM: Heparina de bajo peso molecular.
- HELLP: Síndrome caracterizado por Hemólisis, elevación enzimas hepáticos y bajo recuento de plaquetas.
- hCG: Gonadotropina coriónica humana.
- HCQ: Hidroxicloroquina.
- IF- γ : Interferón gamma.
- IL: Interleuquina.
- IGIV: Inmunoglobulinas endovenosas
- LES: Lupus Eritematoso Sistémico

- NC-OAPS: Non-criteria Obstetric Antiphospholipid Syndrome
- NK: Natural Killer
- PBIF: Factor bloqueador inducido por progesterona.
- PE: Preeclampsia.
- PIBF: Factor Bloqueante Inducido por Progesterona.
- PP14: Proteína endometrial asociada a Progesterona 14.
- PRL: Prolactina.
- RCIU: Retraso de crecimiento intrauterino.
- RPM: Ruptura prematura de membranas
- SAF: Síndrome antifosfolípídico.
- SAF-SN: Síndrome antifosfolípídico seronegativo.
- SAFO: Síndrome antifosfolípídico obstétrico.
- SAFO-I: Síndrome antifosfolípídico obstétrico incompleto.
- SLFP: Serología luética falsamente positiva
- TGF- β : Factor de crecimiento transformante beta.
- THRVN: Tasa hijos recién nacidos vivos.
- TLR-4: Toll-like receptor 4.
- TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa.

ÍNDICE

Resumen

Abstract

1. Introducción.....	15
1.1. Breve historia del síndrome antifosfolípido	16
1.2. Etiopatogenia.....	19
1.3. Variables clínicas del SAF.....	21
1.4. Criterios diagnósticos y manifestaciones clínicas de SAFO y SAFO-I.....	23
1.5. Determinación de los AAF.....	29
1.6. Comportamiento de los AAF durante el embarazo.....	31
1.7. Tratamiento del SAFO.....	34
2. Hipótesis. Justificación del estudio.....	38
3. Objetivos.....	41
4. Material y métodos.....	44
4.1. Participantes.....	45
4.2. Población estudiada.....	46
4.3. Criterios clínicos de inclusión.....	46
4.4. Criterios de inclusión de laboratorio.....	47
4.5. Criterios clínicos de exclusión.....	48
4.6. Criterios de exclusión de laboratorio.....	48

4.7. Método estadístico.....	49
4.8. Artículos publicados.....	50
4.8.1. <i>The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome</i> <i>(EUROAPS): A survey of 1000 consecutive cases</i>	51
4.8.2. <i>Comparative study of obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) and</i> <i>non-criteria obstetric APS (NC-OAPS): report of 1640 cases from the EUROAPS</i> <i>registry (Rheumatology (Oxford))</i>	62
4.8.3. <i>"Bleeding and antithrombotic therapy during pregnancy in women with poor</i> <i>aPL-related obstetric outcomes: a survey of 1075 cases from EUROAPS registry"</i> <i>(European Journal of Anaesthesiology)</i>	76
5. Resumen global de los resultados.....	84
5.1.1. Resumen y resultados primer artículo.....	85
5.2.1. Resumen y resultados segundo artículo.....	87
5.3.1. Resumen y resultados tercer artículo.....	89
6. Resumen global de la discusión de los resultados obtenidos.....	91
7. Conclusiones.....	99
8. Líneas de investigación de futuro.....	102
8.1. Investigación básica.....	103
8.2. Investigación clínica.....	104
9. Bibliografía.....	106
10. Anexos.....	128

10.1. Base de datos registro EUROAPS.....	128
10.2. Página web registro EUROAPS.....	129
10.3. Aprobación del CEIC.....	130
10.4.Publicaciones del doctorando relacionadas con la temática de la tesis doctoral.....	132
10.5. Comunicaciones en congresos.....	143

RESUMEN

Fundamento: El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune en la que la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) condicionan la aparición de trombosis arteriales y/o venosas y/o morbilidad obstétrica. La variante obstétrica se conoce como síndrome antifosfolípido obstétrico (SAFO), y es la principal causa adquirida de morbilidad obstétrica tratable durante el embarazo. Aquellos casos que presentaban complicaciones obstétricas relacionadas con los AAF pero no cumplían los criterios de clasificación recomendados actualmente, se definieron como SAFO incompleto (SAFO-I).

Objetivo: Describir con detalle el SAFO atendiendo a sus características clínicas y de laboratorio, compararlo con su variante incompleta (SAFO-I), y analizar si existen complicaciones hemorrágicas secundarias al tratamiento combinado con aspirina y heparina.

Método. Bajo el marco del EuroForum (grupo europeo multidisciplinar creado en 1996 para el estudio de las enfermedades autoinmunes sistémicas, y especialmente, las asociadas a los AAF como el SAF y el lupus eritematoso sistémico (LES), el European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS) nace como una herramienta al servicio de la investigación y conocimiento del SAFO. Desde el 2010 se realiza un seguimiento prospectivo de estas pacientes, siendo la cohorte más grande a día de hoy a nivel internacional. Contiene 2500 casos de los cuales 1640, han sido estudiados con detalle, 1000 pacientes afectas de SAFO y 640 con SAFO-I y que son motivo de esta tesis doctoral.). En un primer análisis se realiza un estudio retrospectivo y prospectivo de 1000 pacientes que presentan SAFO, comparando posteriormente las características clínicas y de laboratorio con una cohorte de 640 casos de su variante

incompleta, para finalmente realizar un análisis del riesgo de complicaciones hemorrágicas de estas pacientes sometidas a tratamiento.

Resultados: En el primer análisis (1000 pacientes afectas de SAFO) se observó cómo los abortos y pérdidas fetales predominaban sobre la patología placentaria: 27% presentaban abortos de repetición, 17% pérdidas fetales, 18.5% óbitos fetales, 4.9% preeclampsia (PE) precoz y 5.4% retraso de crecimiento intrauterino (RCIU). Todas las categorías de laboratorio estaban representadas, observando una buena tasa de recién nacidos vivos (85%) en pacientes bajo el tratamiento recomendado, con peores resultados si no seguíanl este “standard of care” (72.4%) y con mucho peor pronóstico si no hicieron tratamiento (49.6%).

En el segundo análisis, se compara el SAFO con el SAFO-I. Ambos grupos de pacientes tuvieron características clínicas y de respuesta al tratamiento similares. Las categorías de laboratorio mostraron diferencias: 29.20% SAFO vs. 17.96% en SAFO-I ($P < 0.0001$) para la categoría I, y 70.8% en SAFO vs. 82% en SAFO-I ($P < 0.0001$) para la categoría II. De las pacientes con SAFO-I 176/640 (27.5%) no cumplían criterios clínicos de Sídney (subgrupo A), 175/640 (27.34%) tenían títulos bajos o intermedios de AAF pero sí cumplían criterios clínicos (subgrupo B) y 289/640 (45.15%) tenían títulos de AAF elevados pero no cumplían criterios clínicos (subgrupo C). Las pacientes presentaron características clínicas y de respuesta a tratamiento similares a las afectas de SAFO-I.

Por último, se analizó la seguridad del tratamiento con aspirina y heparina. Los resultados mostraron una tasa muy baja de sangrado mayor durante el embarazo, parto y puerperio. En concreto sólo se observó en un 4.93% de las cuales fueron hemorragias mayores solo un 1.36%.

Conclusiones: Los resultados globales de nuestro estudio, comunicados en tres publicaciones internacionales, ponen de manifiesto la relevancia del SAFO y del SAFO-I como entidades clínicas deletéreas para mujeres con deseo gestacional, así como para el correcto curso del embarazo. Los abortos de primer trimestre y la prematuridad, fueron los principales eventos obstétricos observados en las pacientes con SAFO, mientras que en el grupo de SAFO-I predominó la patología placentaria tardía y los nacimientos pre-término. Todas las categorías de laboratorio se vieron representadas en ambos grupos. Las pacientes tuvieron buenos resultados obstétricos bajo el “standard of care” del tratamiento. Finalmente, el tratamiento combinado con dosis bajas de aspirina y profilácticas con heparina e incluso cuando se asoció un segundo antiagregante – hidroxiclороquina – no provocó un incremento de eventos hemorrágicos (tanto mayores como menores) comparándolos con la frecuencia de sangrado extrapolable a la población sana, tanto en embarazo, parto y puerperio.

ABSTRACT

Background: The antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune disease in which the presence of antiphospholipid antibodies (aPL) leads to arterial and/or venous thrombosis as well as obstetric morbidity. The obstetric variant is known as obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) and stands for the main acquired treatable cause of obstetrical morbidity during pregnancy. Those cases that presented with obstetrical complications related with APS but didn't meet all the recommended classifying criteria for APA were defined as incomplete OAPS (I-OAPS).

Objectives: To describe the clinical and laboratory features of OAPS and to compare it with its obstetrical incomplete variant (I-OAPS), as well as to report the alleged haemorrhagic complications secondary to the combined treatment with aspirin and low molecular weight heparin.

Methods: Under the EuroForum auspice (a multidisciplinary european group created back in 1996 to study the autoimmune diseases, and specially those related to Apl such as APS and systemic lupus erythematosus (SLE), the European Registry on

Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS) is born as a tool to the service of research and knowledge of OAPS. From 2010 on a prospective followup of those patients is being conducted, being nowadays the biggest cohort of its kind at international level. It contents more than 2500 patients of which 1640 have been studied in detail (1000 patients affected with OAPS and 640 with I-OAPS, being the latter the aim of this doctoral thesis). In a first analysis a retrospective and prospective analysis is performed studying this first 1000 OAPS cases, comparing followingly the same features with the 640 patients in the I-OAPS group. We ended up analyzing the risk of haemorrhagic complications secondary to the treatment they received.

Results: In the first analysis (1000 OAPS patients) it was observed how miscarriages and fetal losses were predominant over placental pathology: 27 % presented recurrent miscarriages, 17% fetal losses, 18,5% stillbirth, 4,9% early preeclampsia (EP) and 5.4% fetal intrauterine growth restriction (FGR). All the laboratory categories were represented, observing an acceptable ratio of newborns (85%) in patients with the recommended treatment, with worse results when the “standard of care” was not entirely applied (72,4%) and with much worse prognosis when they didn’t receive any specific treatment (49,6%).

In the second analysis, we compare OAPS with I-OAPS. Both groups had similar features and comparable responses to treatment but the laboratory categories showed significant differences: 29,20% OAPS vs 17,96% for I-OAPS ($P < 0,0001$) for category I, and 70,8% OAPS vs 82 % in I-OAPS ($P < 0,0001$) for category II. Among I-OAPS patients 176/640 (27,5%) didn’t meet de clinical Sidney criteria (A subgroup), 175/640 (37,34%) had low to intermediate aPL titers but still met clinical criteria (B subgroup.) and 289/640 (45,15%) had elevated aPL titres but didn’t meet clinical criteria (C subgroup).

Lastly we analyzed the combined aspirin and low molecular weight heparin treatment safety. The results showed a very low ratio of major bleeding events during pregnancy, delivery and puerperium. Specifically they were reported in 4,93% of the patients, being considered only 1,36% major bleeding events.

Conclusions: the global results of our study, communicated in three international publications, bring out the OAPS and I-OAPS significance as deleterious factors in women with gestational disease as well as for pregnancy outcomes. First trimester miscarriages and prematurity were the main obstetric events observed in OAPS patients, whilst the late placental pathology and pre-term birth was observed in the I-

OAPS group. All laboratory categories were represented in both groups. Patients had good obstetric results when the “standard of care” was observed. Finally, the combined low dose aspirine and low mollecular weight heparin treatment didn't lead to an increase of both minor amb major haemorrhagic events even when associated with a second antiplatelet _hidroxicloroquine _ treatment compared to its prevalence among a healthy population, both in pregnancy, delivery and puerperium.

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Breve historia del síndrome antifosfolípido

El síndrome antifosfolípido (SAF) es la trombofilia adquirida más frecuente. Se caracteriza por alteraciones inmunológicas en las cuales la generación de autoanticuerpos favorecerá un estado protrombótico y proinflamatorio, que determinarán la aparición de manifestaciones clínicas trombóticas y/o obstétricas [1].

A pesar de ser una enfermedad “nueva”, su existencia data desde los años 80 del siglo pasado. Las primeras descripciones del AL fueron comunicadas por el equipo de Conley y Hartman en la década de los 50, donde ya se relacionaba el AL con trastornos hemorrágicos [2]. En 1954, Beaumont et al, comunicaron por primera vez la posible interrelación entre el AL y las pérdidas fetales, esbozando las bases del sobre las que se definiría el SAFO [3]. En los años posteriores varios autores describirán la asociación entre el AL y el lupus eritematoso sistémico (LES), así como la relación con fenómenos trombóticos [4-7]. Posteriormente, en 1980 Firkin et al sugieren la relación entre aborto recurrente y anticoagulante lúpico (AL) [8]. En 1981 Carreras et al describen la presencia de un anticuerpo que interfiere con la formación de prostaciclina, y/o relacionan con trombosis arterial y muerte fetal intrauterina [9]. En 1983 Lubbe et al plantean por primera vez el uso de corticoides a bajas dosis como tratamiento para las pacientes afectas de SAF, con el fin de prevenir la muerte fetal al inhibir los efectos de estos anticuerpos [11]. Este mismo año el grupo de trabajo de Hughes, publica dos originales en la prestigiosa revista The Lancet, y comunican una relación entre el anticardiolipina, los anticuerpos anti-Ro, el AL y las trombosis y abortos en el LES [12]. Más adelante, Harris estandariza la técnica para la determinación de anticuerpos anticardiolipina (aCL) delimitando mejor su papel en el

SAF [10]. En 1987, un grupo de expertos se reunieron en Sapporo (Japón) para definir por primera vez los criterios de clasificación del SAF.

En 1988, Alijotas-Reig J define el AL, basándose en el hecho que inicialmente se relacionase con pacientes con LES y hemorragias confirmaba que el nombre podría haberse modificado desde su definición, por anticoagulante de interferencia tipo lupus o similar [13]. En 1990 se demuestra que la β 2glicoproteína I es el principal cofactor de los AAF [14]. En los años posteriores se define la presencia de otros cofactores como son la protrombina (1994, Osting et al [15]) o la anexina A5 (1994, Randt et al [16]). En 1994 también se define por primera vez el Síndrome Antifosfolipídico Catastrófico (CAPS) por Egan RM et al [17], como una entidad clínica caracterizada por la presencia de trombosis múltiples aditivas asociadas a títulos altos de AAF. En 1999 se reúne nuevamente en Sapporo el comité de expertos que habían esbozado los criterios diagnósticos en 1987, pasando a definir el SAF como una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos y hallazgos clínicos compatibles con trombosis arterial o venosa [21]. Se define también su variante obstétrica, el SAFO, como aquella enfermedad autoinmune sistémica relacionada con morbilidad obstétrica y anticuerpos antifosfolipídicos. Estos criterios clínicos son revisados en 2006 en Sydney por Miyakis S et al [1], reduciendo los criterios clínicos a criterios mayores (trombosis o manifestaciones obstétricas), eliminando la trombocitopenia, enfermedad valvular cardíaca, lívedo reticular, la corea o la hemorragia adrenal. También se elimina la serología luética falsamente positiva (SLFP), dejando establecidos unos criterios de laboratorio más restrictivos. Los años previos Hughes GR y Kamashta MA habían definido el SAF seronegativo [19], como aquel que presentaba criterios clínicos menores y AAF positivos, o criterios clínicos mayores y títulos bajos o intermedios de AAF. Podemos ver resumidos en la tabla siguiente, los principales eventos relacionados con la historia del SAFO.

Tabla 1. Historia del SAFO

1952	Conley y Hartman [2]	AL y SLFP
1954	Beaumont et al [3]	AL y pérdidas fetales
1956	Singer K et al [4]	AL y LES
1963	Bowie et al [5]	AL, trombosis y LES
1972	Soulier y Boffa [6]	AL, trombosis y MAO
1976	Schleider et al [7]	AL en personas sin LES
1980	Firkin et al [8]	AL y aborto recurrente
1981	Carreras et al [9]	AL y muerte fetal
1983	Harris et al [10]	aCL, AL y trombosis
1983	Lubbe et al [11]	Tratamiento del AL
1983	Hughes et al [12]	aCL, AL, AntiRo, LES y trombosis
1987	Sapporo expert meeting	Primeros criterios diagnósticos de SAF
1988	Alijotas-Reig J [13]	Redefinición del AL
1990	McNeil et al [14]	B2GPI definida como cofactor esencial
1994	Egan RM et al [15]	Definición por primera vez del CAPS
1994	Oosting et al [16]	Protrombina como cofactor
1994	Rand et al [17]	Antianexina A5 y abortos
1999-00	Wilson et al [18]	Revisión de los criterios diag. de Sapporo
2003	Oornoy et al [19]	Antifosfatidilserina y abortos
2003	Hughes GR, Kamashta MA [20]	Definición del SAF seronegativo
2006	Miyakis S et al [1]	Criterios clasificatorios definitivos de SAF y SAFO

1.2. Etiopatogenia del SAFO

Entrando en la fisiopatología de la variante obstétrica, es necesario enfocar el mecanismo inflamatorio endotelial sobre el que girará la acción de los AAF [22]. Estos

AAF son proteínas dirigidas contra fosfolípidos, preferentemente aniónicos de membrana, pudiendo también reconocer cofactores de membrana y/o complejos proteína/cofactor como son entre otros, la -anexina-A5 (AnxA5), anexina-A2 (AnxA2), proteína C (PC), proteína S (PS), protrombina (PT), y β 2 glicoproteína I (β 2GPI) [23]. La presencia de estos anticuerpos en mujeres con morbilidad obstétrica varía ampliamente del 5 al 50% [24] y, de hecho, pueden ser positivos en un 1-5% de mujeres sanas en edad reproductiva [25]. Sin embargo, en pacientes con pérdidas fetales la presencia de AAF puede detectarse hasta en un 30% de las pacientes [26], así como en la patología vascular placentaria donde se encuentran en un 25-30% de los casos [27]. Entrando en el papel patogénico de los AAF, existe evidencia de que son anticuerpos capaces de activar tanto la vía de la coagulación como la inflamatoria [28]. Uno de los mecanismos predominantes es la activación del complemento, siendo llamativo el hallazgo de depósitos del mismo y signos inflamatorios en la anatomía patológica de las placentas de pacientes con la enfermedad [29]. El hallazgo de como el déficit de complemento en modelos animales es protector para la patología obstétrica ligada a los AAF [30] y como los AAF pueden inducir al trofoblasto a producir interleuquina-1b [31] ofreció un nuevo enfoque etiopatogénico de la enfermedad. Se cree que el hallazgo de depósitos de C1q, C4, C3 y C5b-9 se relacionan con la localización de AAF en las paredes dañadas del endotelio de modelos animales de SAFO [32]. La activación del sistema del complemento atraerá (quimiotactismo) entre otros a los polimorfonucleares que mediante el factor tisular y la unión al complejo de ataque de membrana de C5a generarán un estado protrombótico secundario [33]. Ambos mecanismos, proinflamatorio y protrombótico son clave en la patogénesis de la enfermedad y tienen relevancia en distintos momentos y en relación a determinadas complicaciones tanto obstétricas como trombóticas [34].

Además, y con algo más de detalle, podemos decir que otros mecanismos relacionados con la actividad proinflamatoria y secundariamente trombótica de los AAF son: unión a plaquetas promoviendo su activación [35], expresión de factor tisular por parte de células endoteliales, polimorfonucleares que inducirán la adhesión de monocitos [36], inhibición de la antitrombina [37], generación de micropartículas celulares de diversa índole –leuco-monocitarias, plaquetares, endoteliales y trofoblásticas [38], variaciones en la expresión génica de las células presentadoras de antígeno con fenómenos de microquimerismo [39], regulación al alza del complejo de membrana rapamicina-mTOR en las células endoteliales [40], así como la reducción de la actividad de la proteína C activada [41], favoreciendo el balance negativo de factores angiogénicos y por tanto, de la relación entre factores angiogénicos/antiangiogénicos [42]. Finalmente, este proceso mixto,

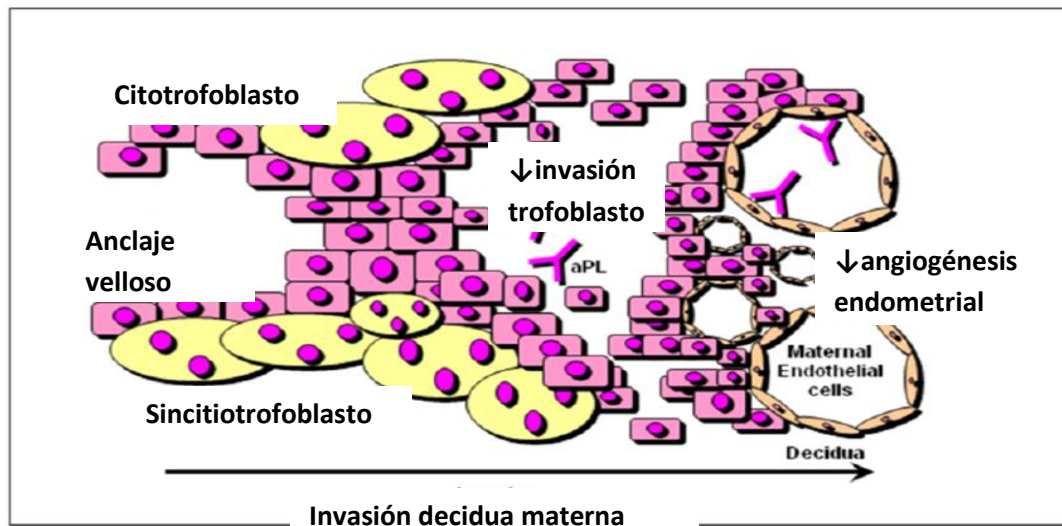


Figura 1. Invasión del trofoblasto y angiogénesis materna afectadas por el efecto de los AAF. (Modificado de Di Simone N, et al. Biol Reprod 2010) [43]

inicialmente proinflamatorio impedirá la correcta implantación y desarrollo de los vasos placentarios, con la posterior aparición de patología vascular placentaria, o directamente provocará abortos y/o pérdidas embriofetales, en general, de repetición [44]. Los que se producen en el trofoblasto inicialmente y en la placenta después, los

podemos observar directamente en estudios anatomopatológicos, observándose hallazgos inflamatorios tales como villitis, corioamnionitis (no infecciosa), corangiosis, junto a fenómenos trombóticos como depósitos de fibrina, infartos placentarios de diversos tamaño y localización, trombos intervillosarios e incluso fenómenos hemorrágicos acompañantes [45]. De hecho, sabiendo que el periodo implantatorio es clave para la correcta evolución del embarazo [46], se hace especial hincapié en la interacción entre el trofoblasto y las células de la inmunidad innata materna uterina [47]. También se ha comprobado en modelos celulares como los AAF son capaces de activar los receptores tipo Toll-like 4 (TLR-4) y el complejo NLRP3 en trofoblastos humanos, desencadenando la generación del inflammasoma, con la consecuente apoptosis secundaria [48]. Además, se ha demostrado como los AAF interfieren en la expresión de integrinas y caderinas que serían elementos claves para la invasión decidual del sincitiotrofoblasto [49]. Este mecanismo parece ser secundario a la generación de un anticuerpo monoclonal anti β 2GPI que además afectaría la galectina-1, molécula esencial en el reclutamiento

de células T reguladoras (Tregs), que tienen un papel clave en la tolerancia materna frente al producto semialogénico que es el embrión [50]. Globalmente, estas alteraciones generarán una implantación aberrante con la vasculopatía placentaria secundaria en forma de pre-eclampsia, HELLP o retraso de crecimiento intrauterino, así como abortos o muertes fetales [52].

1.3 Variables clínicas del SAF

Clásicamente se clasificaba el SAF como primario o secundario en función de si se encontraba una enfermedad autoinmune relacionada (típicamente el LES), o se presentaba únicamente como fenómenos trombóticos y/o obstétricos [53]. Tras la

decimocuarta reunión internacional (Task Force) llevada a cabo en 2014, se definieron las diferentes variables clínicas de SAF, más allá de si estaban asociadas o no a otras enfermedades autoinmunes o inflamatorias [54].

- SAF primario o trombótico: Definido por la presencia de trombosis arterial o venosa y/o de pequeño vaso, asociada a positividad para anticuerpos antifosfolípidos (AL, aCL y/o a β 2GPI) [55]. Esta presentación está ligada a peor pronóstico clínico, mayor tasa de nuevas trombosis y/o evolución a otra enfermedad autoinmune (por ejemplo, el LES) [56]).

- SAF seronegativo (SAF-SN): Conocido también como “non-criteria” [57], definido por primera vez por Hughes y Kamashta en 2003 como “pacientes con migraña, ictus, abortos de repetición, trombocitopenia y livedo reticular, con AAF persistentemente negativos”. Después de años de debate, Espinosa G et al, definieron definitivamente el SAF-SN como aquella entidad clínica que cumple con los criterios clínicos clasificatorios de SAF, presentando otras manifestaciones clínicas relacionadas con los AAF, pero con negatividad repetida para AAF [58]. Se recomienda testar a estos pacientes para trombofilia congénita, aunque su presencia no excluye la posibilidad de un SAF-SN [59]. Se recomienda testar también para AAF “atípicos”, y seguimiento prospectivo en el tiempo para documentar la eventual evolución a SAF o SAFO [60]. Quedaba por definir los casos con criterios clínicos que no cumplían los criterios de clasificación de Sidney.

- SAF catastrófico (CAPS): Definido inicialmente en 2002 por Asherson et al [61], el CAPS es una variante muy infrecuente (menos de 1 % de los pacientes afectados de SAF), de elevada mortalidad y difícil manejo [62]. Se define por la afectación de 3 o más órganos vitales, junto a la presencia de títulos altos (superiores a 40 UI/l) de AAF triple positivo, que se presenta en un curso clínico agudo menor de 1 semana, excluyendo otros diagnósticos [63]. Sus criterios clínicos fueron revisados por Cervera

et al en 2014, sin cambios sustanciales, pero haciendo hincapié en la sospecha clínica ante síndromes microangiopáticos, y la utilidad de determinar la actividad ADAMTS-13 y autoanticuerpos contra ADAMTS-13, más los anticuerpos anti HP4 y anti-fibrinógeno [64].

- SAFO y SAFO-I: Se definirá por la presencia de AAF asociada a morbilidad obstétrica sin haber presentado previamente actividad trombotico [65]. En el siguiente punto entramos en detalle a presentar los criterios clínicos del SAFO, así como las nuevas recomendaciones sobre SAFO-I, revisadas en 2019 por el comité de expertos del EULAR [66].

1.4. Criterios clasificatorios y manifestaciones clínicas del SAFO y SAFO-I.

- El SAFO se caracteriza por dos determinaciones positivas de AAF separadas al menos 12 semanas entre sí de los siguientes AAF: Anticoagulante lúpico (AL), anticuerpo anticardiolipina IgG / IgM ≥ 40 GPL o MPL (IgM aCL/IgG aCL) y/o IgM o IgG anti-beta2-glicoproteína1 ≥ 40 UA (IgM a β 2GPI/ IgG a β 2GPI) o \geq al percentil 99 de la población sana, medidos por técnicas estandarizadas de ELISA; junto con las siguientes complicaciones obstétricas: ≥ 3 abortos consecutivos de embriones morfológicamente normales antes de la semana 10 de gestación [67]; al menos una pérdida fetal (\geq semana 10), pre-eclampsia (PE), eclampsia y retraso de crecimiento intrauterino (RCIU) y prematuridad secundario a insuficiencia vascular placentaria que aparezca antes de la semana 34 semanas) [68]. Una paciente se podrá clasificar de SAFO cuando estén presentes al menos un criterio clínico más un criterio analítico con las características ya comentadas.
- Se evitará el diagnóstico de SAF cuando existan menos de 12 semanas o más de 5 años de intervalo entre la positividad de los AAF y las manifestaciones clínicas [69].

- En el caso de existir una determinación positiva obtenida llevada a cabo en un proceso infeccioso agudo se recomienda repetir la determinación 12 semanas más allá de resolverse el cuadro [70].

Criterios clínicos	Criterios de laboratorio
<p>•TROMBOSIS VASCULAR: Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos, en cualquier tejido u órgano (se excluye la trombosis venosa superficial). Debe confirmarse por técnicas de imagen, doppler y/o histopatología (debe existir trombosis sin la presencia de inflamación en la pared vascular)</p> <p>•MORBILIDAD OBSTÉTRICA:</p> <ol style="list-style-type: none"> •1. Una o más muertes fetales inexplicadas de fetos morfológicamente normales (documentadas por ecografía o examen directo del feto) en la semana 10 o posteriores de la gestación. •2. Uno o más nacimientos prematuros de neonatos normales en la semana 34 o anteriores de gestación, debidos a: preeclampsia, RCIU, HELLP, eclampsia o patología vascular placentaria. •3. Tres o más abortos consecutivos espontáneos inexplicados antes de la semana 10 de gestación, excluyendo anomalías anatómicas, cromosómicas, hormonales o procesos infecciosos intercurrentes. 	<p>•Anticoagulante lúpico positivo (determinado según las normas de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia)</p> <p>•Anticuerpos anticardiolipina IgG y/o IgM a títulos medios/altos > 40 GPL o MPL, o \geq al percentil 99 de la población sana, medidos por técnicas estandarizadas de ELISA.</p> <p>•Anticuerpos antibeta2 glicoproteína-I IgG y/o IgM a títulos medios/altos > 40 GPL UA o MPL UA, o \geq al percentil 99 de la población sana, medidos por técnicas estandarizadas de ELISA.</p>

Tabla 2. Criterios de Sydney para la clasificación del SAF [Miyakis et al, 2006] [1]

Siguiendo los criterios de Sidney, se pueden establecer clases de laboratorio, que clasifican a las pacientes en función del tipo de AAF a los que presenten positividad [71]. La clase de laboratorio I requiere de la presencia de más de un AAF positivo, pudiendo existir doble o triple positividad, siendo el triple positivo el de peor pronóstico clínico [72]. Si sólo existe la presencia de un AAF se

pueden clasificar en: IIa (presencia de positividad para AL), IIb (positividad para IgG y/o IgM aCL) y IIc (positividad para IgG y/o IgM anti-β2GPI) [73].

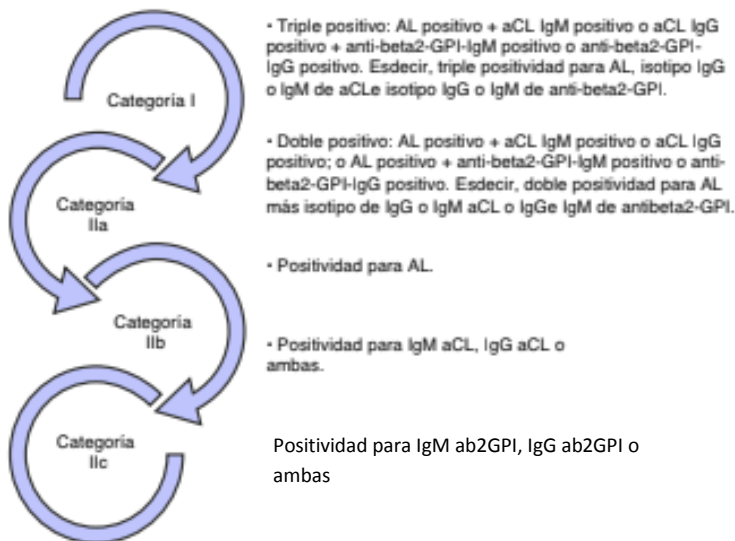


Figura 3. Categorías de laboratorio en el SAF. Modificado de Esteve-Valverde et al, 2015. [67]

Dentro de las diferentes categorías de laboratorio, existen diferentes perfiles de riesgo para la trombosis, lo que ha motivado el desarrollo de escalas objetivas para su correcta estratificación [74]. La primera de éstas fue el aPL-Score (aPL-S), una escala cuantitativa en la que el riesgo de trombosis viene definido por los diferentes títulos de AAF, así como la presencia o no de trombocitopenia [75]. En los últimos años se ha desarrollado una variante que incorpora factores de riesgo cardiovascular independientes como la dislipemia o la hipertensión arterial, conocida como GAPSS (Global APS Score), o su versión complementaria aGAPSS (adjusted GAPSS) en la que se excluye la determinación de los aPS-PT [76].

Esta estratificación del riesgo trombótico está validada principalmente para la variante clásica del SAF, o aquella ligada al LES [78]. En el caso del SAFO todavía se han de publicar resultados definitivos, pero parece ser que los valores del GAPSS y aGAPSS

podrían extrapolarse al SAF obstétrico, llegando incluso a poder bajarse el punto de corte (Morales-Pérez S, resultados pendientes de publicación).

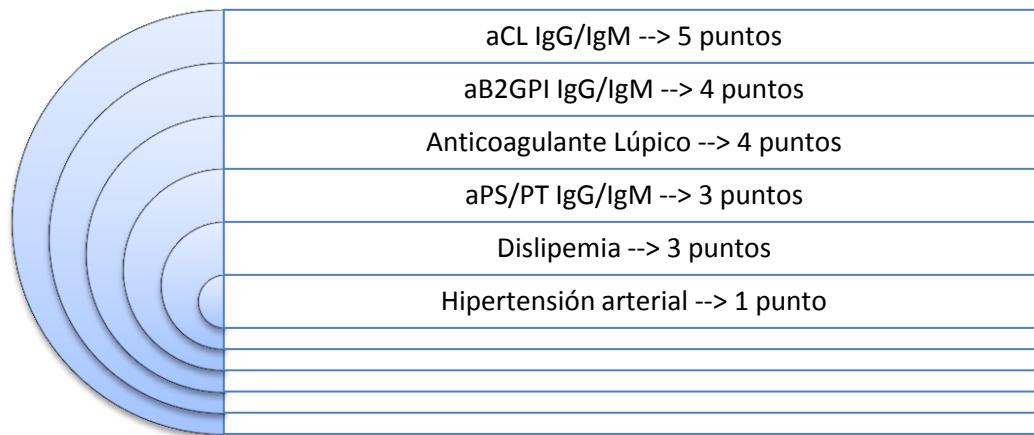


Figura 4. Escala GAPSS. Valores ≥ 8 indican elevado riesgo de trombosis con Sensibilidad y Especificidad en torno al 70-80%. Sciascia et al [77]

Volviendo a las manifestaciones clínicas de la enfermedad, observamos como en ocasiones la evolución clínica y variabilidad de presentación del SAFO no viene correctamente dimensionada en los criterios clasificatorios [79]. Esto es debido posiblemente, a que el principal objetivo del consenso internacional surgido en Sapporo y continuado en Sídney, era clasificar pacientes y estudios relacionados con el SAF, pero no ser usados como herramienta diagnóstica o de seguimiento en la práctica clínica diaria [80]. Debido a ello, no se incluyen ciertas formas clínicas como patología de primer trimestre (hematoma intrauterino), segundo trimestre (amenaza de parto pretérmino) o tercer trimestre (PE, RCIU, HELLP o eclampsia de presentación más allá de la semana 34), así como patología intrínsecamente placentaria (abruptio de placenta, hematoma placentario, desprendimiento prematuro de membranas) [81]. Tampoco se consideran positivos o evaluables títulos de AAF por debajo de los estándares fijados ni se contemplan variaciones en las clases de laboratorio o los cambios en los

títulos de AAF con el tiempo [82]. Otro factor de controversia es la interpretación clínica de la variabilidad de los títulos de AAF que pueden presentar las pacientes [83]. Los valores de corte para confirmar la positividad de un anticuerpo a pesar de estar bien definidos en los criterios de Sidney [1] se deben tomar con cautela. Está descrito como pacientes con SAFO pueden mantener títulos medios-bajos de AAF de forma persistente tanto o más que las pacientes con SAF [84]. De hecho, Gardiner et al describieron la presencia de AAF en títulos bajos (en ausencia de AL) en un porcentaje superior al 50% en pacientes con SAFO con respecto a pacientes con SAF [85]. Debido a ello, en los últimos años ha aparecido una entidad conocida como síndrome antifosfolípido seronegativo (SAF-SN) [86], mientras que en la variante obstétrica se ha definido el SAFO incompleto (SAFO-I) en el que se engloban diferentes manifestaciones clínicas atribuibles a los AAF no incluidas en la definición de SAFO de Sidney; así como la presencia de AAF a títulos medios/bajos (20-40) o positividad para otros AAF no contemplados en los criterios de Sidney [87]. Se sugieren los siguientes criterios clasificatorios tanto clínicos como de laboratorio.

Tabla 3*: Criterios clínicos y de laboratorio del SAFO-I

<u>Criterios clínicos</u>	<u>Criterios de laboratorio</u>
1. Dos abortos consecutivos de primer trimestre**	1. Positividad intermitente para AL
2. Tres o más abortos no consecutivos	2. Positivo débil para IgG/IgM aCL o aβ2GPI entre percentil 95 th y 99 th
3. PE/HELLP/Eclampsia de aparición tardía	3. Positividad persistente AAF atípicos***
4. Abruption placentae	4. Positividad para aCL y/o aβ2GPI IgA
5. Nacimiento pre-término (menos de 37 s)	5. Positividad intermitente aCL o
6. Rotura prematura de membranas aβ2GPI	
7. Fallo de implantación recurrente¶	6. Resistencia a la Anexina A5

B/ Otras manifestaciones clínicas no englobadas en los criterios diagnósticos

1. Livedo reticularis / vasculopatía livedoide / úlceras vasculares
 2. Patología valvular cardíaca de causa no filiada
 3. Migraña / Crisis comiciales / Mielitis
 4. Síndrome esclerosis-múltiple like
 5. Afectación renal no trombótica
 6. Hemorragia alveolar
 7. Pericarditis
 8. Trombocitopenia / Síndrome de Evans
-

* Modificado de Alijotas-Reig J. Does incomplete obstetric antiphospholipid syndrome really exist? Med Clin (Barc) 2021 [88].

** Embriones de buena calidad ***: Anticuerpos anti-dominio-I a β 2GPI, antianexina A5, antianexina A2, complejo antiprotrombina/antifosfatidilserina, antifosfatidiletanolamina, antivimentina/anticardiolipina, antiproteína S, antiproteína C, antimitocondriales M5. ¶: Fallo de al menos 3 transferencias no consecutivas de embriones de buena calidad.

Se sugiere la siguiente clasificación en subgrupos:

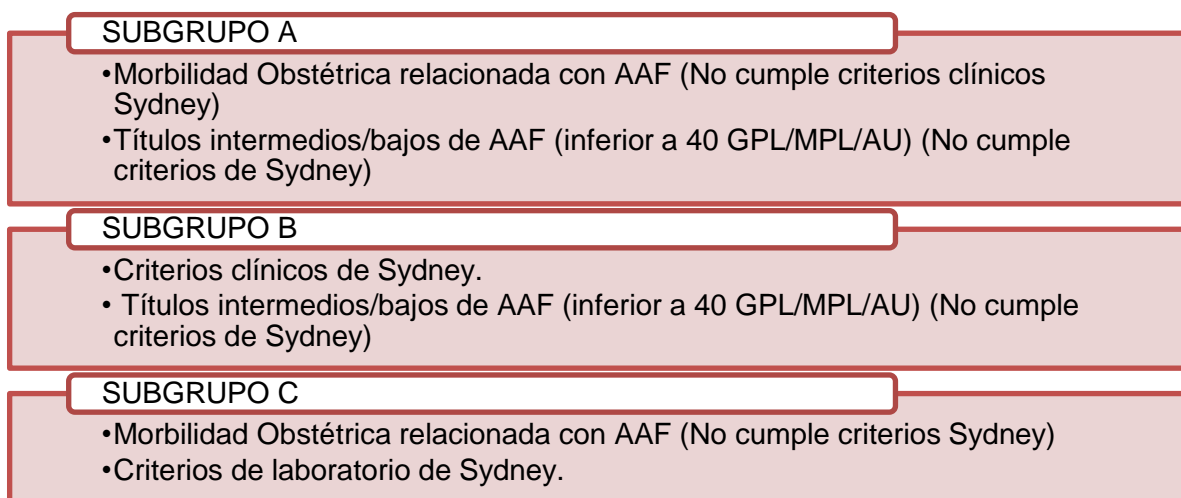


Figura 5. Subgrupos clasificatorios sugeridos para el SAFO-I [87].

1.5. Determinación de los AAF

Sabiendo que el diagnóstico del SAFO se basará en parte en los hallazgos de laboratorio [89], es de elevada trascendencia la correcta determinación de los mismos por laboratorios especializados. Desde la actualización llevado a cabo en Sídney en 2006 se han podido hacer revisiones críticas por grupo de expertos mejorando los criterios clasificatorios [90], pero sin dar respuesta a qué hacer con la heterogeneidad en los hallazgos de laboratorio [91]. La variabilidad en resultados de AAF por enzimoimmunoanálisis de adsorción (ELISA), puede darse interlaboratorio o intralaboratorio, o entre kits comerciales donde se reportan los resultados en unidades internacionales arbitrarias. Actualmente existe otra prueba conocida como TLCI (thin-layer chromatography with immunostaining), que presenta los resultados de forma cualitativa, en la cual se puede observar un elevado porcentaje de AAF conocidos como atípicos, entre ellos antivimentina-cardiolipina, aPT o a-AnxA5 [92], en pacientes en las que previamente no se había observado positividad alguna por el método ELISA convencional. Por su lado, el test AL detecta in vitro la capacidad funcional de anticuerpos contra fosfolípidos aniónicos o fosfoproteínas –cofactores- presentes en la vía común de la coagulación (complejo activador de la protrombina - Xa+V+FL+Ca²⁺ - que se manifiesta en forma de un alargamiento de los tiempos de coagulación, particularmente del tiempo de tromboplastina parcial activado (aPPT) y menos del tiempo de protrombina (TP) [93]. Pueden darse diferencias en los tiempos de coagulación entre diferentes laboratorios, incluso si se siguen las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia [94]. Esto es debido a que su determinación es un proceso laborioso en el que existen diferentes pasos confirmatorios de un resultado positivo [95]. Se pueden ver falsos positivos en pacientes tratados con fármacos (por ejemplo, en la HBPM), o con otros inhibidores del factor VII [96], así como en infecciones crónicas (mayoritariamente en sífilis) [97].

Sin embargo, si se usan dos test confirmatorios como el de Russell y principalmente el silica clotting time (SCT), se puede mantener el valor diagnóstico del AL siempre y cuando los niveles plasmáticos de heparina sean $< 0,5$ U/mL [98]. También parece que el SCT no se vería afectado cuando se utilizan dicumarínicos [99]. Adicionalmente, un 50% de los casos con positividad débil para AL serán negativos en una segunda determinación, lo que plantea dudas en su interpretación y seguimiento [100]. En estos casos, sería recomendable realizar un panel completo de AAF en dos determinaciones consecutivas 12 semanas para discernir si se trata de un falso positivo o un SAFO-I [101]. Por último, cabe apuntar que la introducción en los últimos años de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en el tratamiento del SAF y el SAFO pueden interferir en la determinación del AL [102]. No obstante, publicaciones recientes y las últimas guías internacionales como las EULAR reiteran dudas acerca de los beneficios de tratar pacientes con SAF y los nuevos ACOD, recomendando no utilizarlos en los casos de SAF trombótico arterial [103], por lo que su impacto debería ser mínimo [104].

1.6. Comportamiento de los AAF durante el embarazo

Para entender la variabilidad de los AAF en las pacientes con SAFO y SAFO-I, se debe hacer hincapié en las fluctuaciones que sufre el sistema inmune durante el embarazo [105]. Es conocido, que los cambios hormonales de la mujer gestante, inducen un estado de inmunotolerancia a través de la acción supresora de la progesterona [106] y la gonadotropina coriónica humana (hCG). Los estrógenos aumentarán la actividad de los linfocitos T reguladores, reduciendo el número y actividad de las células NK, y disminuyendo globalmente la presentación de antígenos

por parte de células dendríticas, estimulando la producción de citoquinas inhibitorias del sistema inmune [107]. Los progestágenos aumentan la apoptosis de linfocitos T y B, inhibien la producción de células NK y autoanticuerpos. Además, promueven la producción del Factor Bloqueante Inducido por Progesterona (PIBF), la Proteína endometrial asociada a Progesterona 14 (PP14) también denominada Glicodelina A y Galectina 1 todos los cuales actúan como factores inmunomoduladores [108]. Estas adaptaciones secundarias a los efectos paracrin y endocrinos de los tejidos reproductivos harán disminuir factores proinflamatorios en favor de los antiinflamatorios (Figura 6). Así pues, con lo que respecta a los AAF por regla general veremos una disminución de los títulos de los mismos, e incluso una negativización transitoria [110]. Esta situación puede ser más frecuente en pacientes tratadas con

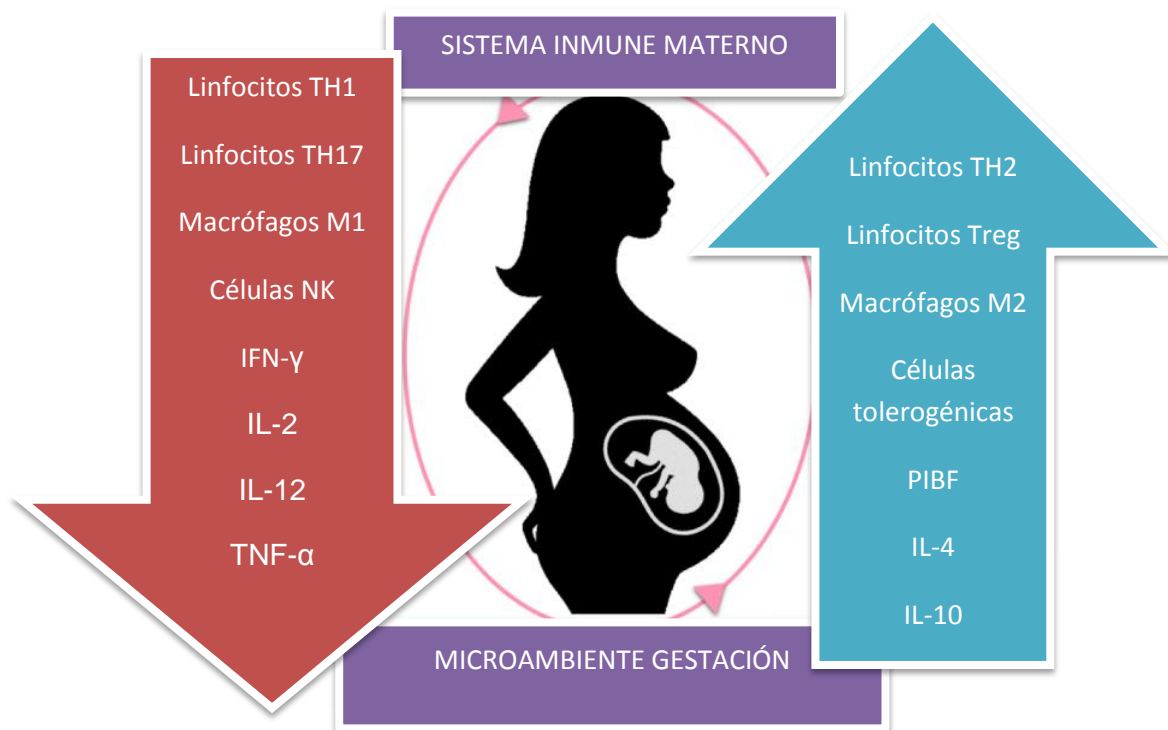


Figura 6. Adaptaciones del sistema inmunológico inducidas por el embarazo. Modificado de Shoenfeld Y et al [109].

dosis bajas de prednisona y especialmente aquellas que están en tratamiento con heparina, dado el potencial efecto bloqueante de la heparina con moléculas de carga negativa. [111]

Tabla 4* Fluctuaciones de los AAF durante el embarazo en mujeres con SAFO

Autor (Ref)	Treatment	Títulos de AAF	
		Fluctuación	Negativización
Kwak [112]	PDN + AAS	Si	?
Lynch [113]	sin tratamiento	Si	+
Topping [114]	sin tratamiento	Si	+
Masamoto [115]	HNF	Si	+
Alijotas-Reig [116]	HBPM + AAS	Si	+
Mekinian [117]	HBPM + AAS	Si	

AAF: anticuerpos antifosfolipídicos; AAS: Ácido acetil-salicílico: low-dose aspirin; HNF: Heparina no fraccionada, HBPM: Heparina de Bajo Peso Molecular; SAFO: Síndrome Antifosfolipídico Obstétrico; Ref: referencia bibliográfica.

*Modificado de Alijotas-Reig J. Does incomplete obstetric antiphospholipid syndrome really exist? Med Clin (Barc) 2021 [88]

Por ello una determinación negativa de AAF durante la gestación debe ser tomada con precaución, recomendándose realizar un seguimiento durante el puerperio inmediato, tanto clínico como analítico [118]. De hecho, en situaciones fisiológicas como la lactancia materna, los niveles de prolactina (PRL) aumentarán, induciendo nuevamente una activación del sistema inmune materno, con intención de protegerla ante infecciones y situaciones de estrés metabólico [119].

1.7. Tratamiento

Clásicamente, el tratamiento del SAF se centraba en abordar el estado procoagulante, previniendo factores modificables y valorando beneficio/riesgo en iniciar terapia anticoagulante [120]. No obstante, la evidencia acumulada ha puesto de manifiesto el beneficio del uso de la aspirina como profilaxis primaria y a largo plazo [121], sobretodo en mujeres embarazadas o afectas de enfermedades autoinmunes (estados procoagulantes) [122]. Así pues, el tratamiento de elección en pacientes afectas de SAFO se basará en la combinación de AAS (100 mg/día) de forma preconcepcional, asociando heparina regular o mejor heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis profilácticas estándar ajustadas a peso corporal [123]. Aquellos casos con antecedentes de trombosis arterial o venosa requerirán de tromboprofilaxis secundaria con dosis terapéuticas de heparina de bajo peso molecular o antagonistas de la vitamina K (éstos últimos contraindicados en el primer trimestre) [124]. El tratamiento convencional, mejora considerablemente el pronóstico de las pacientes, tanto en el SAFO clásico como el SAFO-I, pero a pesar de ello se siguen observando hasta un 20 % de embarazos no evolutivos, definiéndose como SAFO refractario [125]. En estos casos se ha propuesto asociar al “standard of care” hidroxicloroquina, prednisona a dosis bajas, pentoxifilina, o inmunoglobulinas endovenosas (IGVI) con o sin plasmaféresis [126]. Esto se debe a las propiedades anti-inflamatorias, antiagregantes, inmunoreguladoras de la hidroxicloroquina; sobretodo a través de la inhibición de la actividad de la fosfolipasa, la estabilización de la membrana del lisosoma, y el consiguiente bloqueo en la producción de citoquinas pro-inflamatorias, así como la interferencia con las reacciones antígeno anticuerpo de la cascada del complemento [127]. De hecho, Ruffatti A et al, demostró como la asociación de la HCQ con el tratamiento convencional, mejoraba el pronóstico de las pacientes con mayor riesgo, aquellas que presentaban triple positividad en los AAF [128]. En el fracaso de

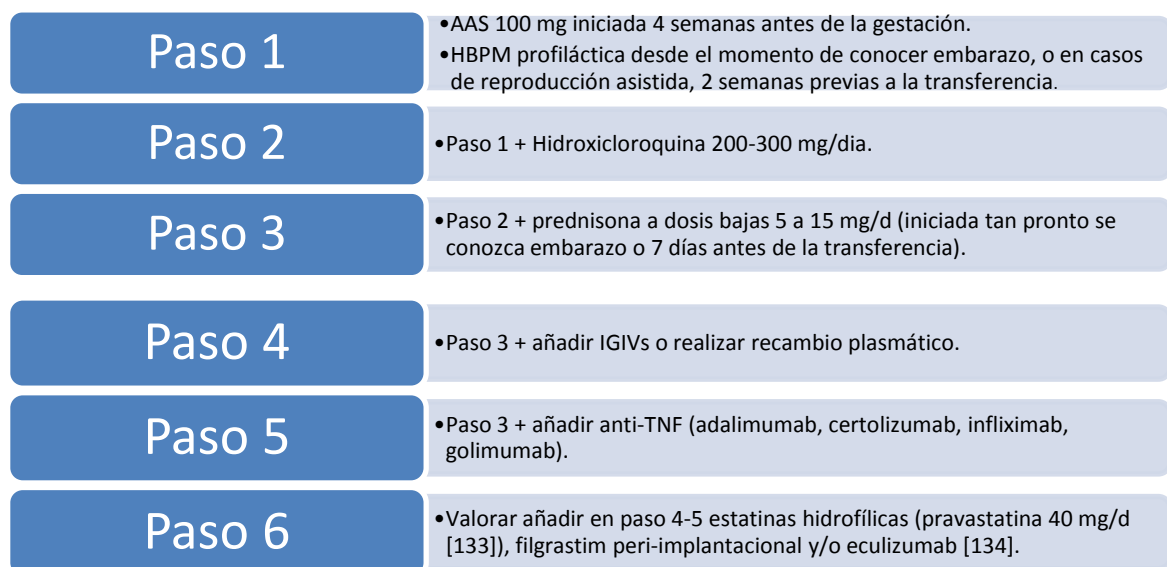
implantación recurrente (FIR) asociado a AAF (variable clínica del SAFO-I), un meta-análisis reciente demostró el beneficio del uso de la progesterona OR 1.38 (95% CI: 1.07-1.77) [129], y también el éxito en pacientes tratados con antagonistas del TNF-alfa (adalimumab/etanercept) solos o en combinación con inmunoglobulinas intravenosas [130]. Los esquemas terapéuticos sugeridos son [131]:

a) Aspirina (100 mg/día) en combinación con heparina no fraccionada (5.000-7.500 UI/12 horas SC) o HBPM (enoxaparina 40 mg/24horas SC o dosis equivalentes de tinzaparina, bemiparina o dalteparina). En el puerperio se mantendrá un mínimo de 6 semanas a HBPM y se recomienda mantener la AAS a dosis bajas indefinidamente.

b) En gestantes con patología trombotica previa o que presenten un evento trombotico durante la gestación se recomienda aspirina a dosis bajas asociada a HBPM a dosis anticoagulantes (p. ej. enoxaparina 1 mg/kg/12 h).

c) Es importante iniciar el tratamiento lo antes posible, incluso preconcepcionalmente. Alijotas-Reig J sugirió el siguiente esquema terapéutico en los casos graves de SAF:

Figura 7



*Modificado de Alijotas-reig J. Esquema de tratamiento sugerido para casos de SAFO refractario [132].

La preocupación por los posibles efectos adversos hemorrágicos asociados al tratamiento combinado con antiagregantes y anticoagulantes es relativamente frecuente en la práctica clínica. No obstante, nuestra experiencia clínica basada en el seguimiento prospectivo de más de 1000 casos, no muestra un mayor número de complicaciones hemorrágicas respecto a la población general (establecido en un 2-5% en el parto y periparto) [135]. Actualmente apenas hay publicaciones en las que se valore la seguridad de la terapia con HBPM y AAS. De forma concordante con nuestros resultados, Yelnik et al reportaron recientemente sangrado mayor en un 3% de 264 mujeres con SAFO, sin observarse complicaciones mayores [136]. En la misma línea Bouvier et al también observó una ratio baja de sangrado grave (1.2%) en mujeres con SAFO tratadas con terapia anticoagulante [137]. De forma concordante con las recomendaciones actuales, la heparina fue retirada entre 12 a 4 horas antes del parto, y reiniciada en las siguientes 24 horas. Yelnik et al no encontraron diferencias de sangrado en función del momento de la retirada de la HBPM. En cuanto a la aspirina, se recomienda mantener su tratamiento, indistintamente de la temporalidad, siempre ajustándose a la situación clínica periparto

Así pues, el registro EUROAPS busca poder responder de forma prospectiva y sistematizada a las incógnitas en diagnóstico y seguimiento de las pacientes con el SAFO clásico y su variante incompleta o SAFO-I.

2. HIPÓTESIS. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

2. HIPÓTESIS. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

1. El SAFO es una enfermedad infradiagnosticada con un marcado impacto en la historia reproductiva y en la salud personal de las mujeres. Su correcto diagnóstico y tratamiento podría modificar los resultados obstétricos y evitar complicaciones trombóticas maternas.

2. El SAFO-I es una entidad clínica que todavía no tiene criterios diagnósticos ni de clasificación aceptados por la comunidad científica internacional, pero que se observa frecuentemente en la práctica clínica. Es posible que correctamente diagnosticado y convenientemente tratado obtengamos mejores resultados materno-fetales y menos complicaciones obstétricas.

4. El tratamiento proactivo con aspirina y heparina mejora el pronóstico materno-fetal de las mujeres con SAFO y pudiera también tener un efecto positivo en las formas de SAFO-I.

5. El tratamiento combinado con heparina y aspirina en dosis profilácticas, e incluso cuando se asocia con un segundo antiagregante plaquetar como es la hidroxicloroquina, no tiene por qué aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas durante el embarazo, parto ni en el postparto.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

- Principal: Analizar las características clínicas, categorías de laboratorio, tratamiento realizado y resultados maternos y perinatales de una cohorte de pacientes europeos con morbilidad obstétrica relacionada con los AAF.
- Secundarios:
 - Analizar las diferencias y similitudes entre las formas completas e incompletas de SAFO.
 - Analizar la evolución clínico biológica de las formas completas e incompletas de SAFO.
 - Estudiar diferencias en los esquemas terapéuticos entre ambas cohortes, así como las complicaciones hemorrágicas relacionadas con el tratamiento antiagregante y anticoagulante en pacientes con SAFO.
 - Documentar la prevalencia y evolución hacia formas trombóticas del SAFO y SAFO-I, y la asociación y/o evolución hacia otra enfermedad autoinmune.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Participantes

Bajo el marco del Euroforum (grupo europeo multidisciplinar creado en 1996 para el estudio de los AAF y el SAF) y con la colaboración de más de 30 hospitales en toda Europa y Latinoamérica, se generó en 2010 un registro prospectivo, online,

1. Hospital Vall d'Hebron, Barcelona
2. Hospital Clínic, Barcelona
3. Hospital Universitario La Paz, Madrid
4. Althaia Xarxa Asistencial, Manresa
5. Ospedale Civile, Brescia
6. Gemmeli Hospital, Roma
7. A.O. Mauriziano-Umberto I, Torino
8. Azienda Ospedaliera di Padova, Padova
9. Ospedale San Raffaele, Milano
10. Hippokrateion Hospital, Thessaloniki
11. Turku University Hospital, Turku
12. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza;
13. Bezhanijska Kosa, University Meical Center, Belgrade University
14. V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
15. Fundació Hospital Esperit Sant- BCN
16. Clínica Dexeus, Barcelona
17. Bonanova Institut Mèdic Barcelona
18. Hospital Quiron, Barcelona
19. Saint-Antoine Hopital, Paris
20. LAHT. Universidad Nacional de Rosario, Argentina.
21. Department of Obstetrics, Medical University Graz
22. Enfermedades Autoinmunes, Trombofílicas y Embarazo. Hospital General de Agudos Dr. Carlos G. Durand, Buenos Aires, Argentina.
23. Dept. Obstetrics and Gynecology, Sheba Medical Center.
24. Papa Giovanni XXIII Hospital in Bergamo, Italy.
25. Obstetricia e Ginecologia, Universidade nova de Lisboa.
26. National Institute of Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation Warsaw, Poland.
27. Sant'Anna/Torino, Italy.
28. Centre Hospitalaire Universitaire d'Angers
29. Ospedale San Giovanni, Roma
30. Hospital de la Santa Creu de Sant Pau, Barcelona

centralizado en Barcelona, y accesible a los diferentes colaboradores en www.euroaps.wordpress.org. Existía la posibilidad de contactar directamente con el

administrador del registro para comentar casos dudosos o completar variables del registro vía email o telefónica. Los hospitales asociados al proyecto EUROAPS son:

Durante 10 años de seguimiento se ha ido actualizando la evidencia científica (búsquedas sistemáticas en los principales buscadores médicos online: “Cochrane”, “Pubmed”, “Medscape”, “Webmd” y “Uptodate” con las palabras clave: “antiphospholipid antibody”, “antiphospholipidy syndrome”, “obstetrical antiphospholipid syndrome”, “recurrent miscarriage” y comunicaciones en congresos).

4.2. Población estudiada

La cohorte definitiva del estudio la componen 1640 casos, 1000 de los cuales cumplen los criterios de clasificación de Sídney para SAFO y 640 no (catalogados como SAFO-I). Todos los casos introducidos eran codificados siguiendo un sistema de anonimización para cumplir con la ley de protección de datos. El estudio fue aprobado por el comité Ético del Hospital Vall d’Hebron el 1 de Abril de 2010 [PR(AG)34/2010] y de Althaia Xarxa Assistencial de Manresa, así como por los Departamentos Universitarios de Medicina y de Obstetricia/Ginecología, Pediatría y Medicina Preventiva de la UAB (Marzo 2010).

4.3. Criterios clínicos de inclusión

- Síndrome Antifosfolipídico Obstétrico:
 - Una o más muertes fetales inexplicadas de fetos morfológicamente normales (documentadas por ecografía o exámen directo del feto) en la semana 10 o posteriores de la gestación.
 - Uno o más nacimientos prematuros de neonatos normales en la semana 34 o anteriores de gestación, debidos a: preeclampsia, RCIU, HELLP, eclampsia o patología vascular placentaria.

- Tres o más abortos consecutivos espontáneos inexplicados antes de la semana 10 de gestación, excluyendo anomalías anatómicas, cromosómicas, hormonales o procesos infecciosos intercurrentes.
- Síndrome Antifosfolípido Obstétrico Incompleto o “non-criteria”.
 - Mujeres con morbilidad obstétrica asociada a AAF y: uno o dos abortos anteriores a la semana 10 de gestación sin otra causa que los justifique.
 - Vasculopatía placentaria de instauración tardía (PE; HELLP; Eclampsia; RCIU más allá de las 34 semanas de gestación y/o PE / HELLP en el puerperio), o
 - Nacimiento pretérmino (entre la semana 34 y 37 de gestación sin causa aparente que lo justifique).
 - Pacientes con fracaso de implantación recurrente (más de dos transferencias, como mínimo de 3 embriones transferidos de buena calidad sin otra causa que lo justifique).

4.4. Criterios de inclusión de laboratorio

Casos de SAFO que cumplen con los criterios de laboratorio de Sidney:

- Anticoagulante lúpico positivo (determinado según las normas de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia).
- Anticuerpos anticardiolipina IgG y/o IgM a títulos medios/altos > 40 GPL o MPL, o > al percentil 99 de la población sana, medidos por técnicas estandarizadas de ELISA.
- Anticuerpos antiβ2glicoproteína-I IgG y/o IgM a títulos medios/altos > 40 UA o, o > al percentil 99 de la población sana, medidos por técnicas estandarizadas de ELISA.

En los casos con las formas incompletas de laboratorio, se incluyeron:

- Títulos bajos de IgM/ IgG aCL o aβ2GPI (>20<40 GPL/MPL o UA, respectivamente o entre el percentil 95 y 99 de la población sana.
- Positividad intermitente para AL o IgM/ IgG aCL o aβ2GPI.
- Positividad para anticuerpos antifosfolípidos o antifosfoproteínas atípicos:anexina-A5 (AnxA5), anexina-A2 (AnxA2), proteína C (PC), proteína S (PS), protrombina (PT).
- Positividad para isotipos IgA de AAF clásicos.
- Positividad repetida para serología luética falsamente positiva (SLFP).

4.5. Criterios clínicos de exclusión

Se excluyeron aquellas pacientes con abortos o muertes fetales debidos a causas infecciosas, metabólicas, hormonales o anatómicas; así como causas documentadas de cromosopatías. Las mujeres con historia de infección activa por VIH, VHB, VHC u otras infecciones también fueron excluidas.

Las pacientes con historia trombótica previa atribuible a AAF también fueron excluidas al ser consideradas como SAF trombótico primario, siendo incompatible la definición de SAF y SAFO al mismo tiempo. También se excluyeron aquellas pacientes definidas como SAFO-I que durante el seguimiento presentaron un evento trombótico, pasando a ser clasificadas como SAF primario.

4.6. Criterios de exclusión de laboratorio

Se excluyen aquellas pacientes con sólo una determinación positiva de AAF clásico o positividad para AAF atípico [(anexina-A5 (AnxA5), anexina-A2 (AnxA2), proteína C

(PC), proteína S (PS), protrombina (PT)] sin asociarse positividad repetida o intermitente para AAF clásico.

4.7. MÉTODO ESTADÍSTICO

Se realizó un registro en Microsoft Excel® (Office 2013 vs15.0. 5337.1001) y posteriormente se extrapolaron los datos recogidos a SPSS® (Statistical Package for Social Sciences Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0.) para realizar los diferentes análisis estadísticos. Las variables continuas se expresaron en forma de media o mediana (25th-75th percentil) y en forma de porcentaje para variables cualitativas. El test t de Student se usó para comparar variables que seguían una distribución normal, mientras que el test de MannWhitney-Wilcoxon o el test de Kruskal-Wallis para aquellas que no tenían distribución normal. El test exacto de Fisher se usó para variables categóricas y también se realizó regresión logística.

4.8. ARTÍCULOS PUBLICADOS

4.8.1. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 1000 consecutive cases.

Jaume Alijotas-Reig, **Enrique Esteve-Valverde**,* Raquel Ferrer-Oliveras, Luis Sáez Comet, Elmina Lefkou, Arsène Mekinian, Cristina Belizna, Amelia Ruffatti, Angela Tincani, Luca Marozio, Gerard Espinosa, Ricard Cervera, Roberto Ríos-Garcés, Sara De Carolis, Omar Latino, Elisa LLurba, Cecilia Beatrice Chighizola, Maria Gerosa, Vittorio Pengo, Krista Lundelin, Patrizia Rovere-Querini, Valentina Canti, Karoline Mayer-Pickel, Tatiana Reshetnyak, Ariela Hoxha, Sara Tabacco, Ldjumila Stojanovich, Vassiliki Gogou, Aikaterini Varoudis, Anna Arnauw, Domingo Ruiz-Hidalgo, Jaume Trapé, Laia Sos, Carlotta Stoppani, Anna Martí-Cañameres, Inmaculada Farran-Codina, for the EUROAPS Study Group*

Autoimmun Rev 2019

FI: 7.716

Decil: 1D

**Both authors worked equally in this manuscript*



The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 1000 consecutive cases

Jaume Alijotas-Reig^{a,1,1}, Enrique Esteve-Valverde^{b,1}, Raquel Ferrer-Oliveras^c, Luis Sáez-Comet^d, Elmina Lefkou^e, Arsène Mekinian^f, Cristina Belizna^g, Amelia Ruffatti^h, Angela Tincaniⁱ, Luca Marozio^j, Gerard Espinosa^k, Ricard Cervera^k, Roberto Ríos-Garcés^k, Sara De Carolis^l, Omar Latino^m, Elisa LLurbaⁿ, Cecilia Beatrice Chighizola^o, Maria Gerosa^o, Vittorio Pengo^p, Krista Lundelin^q, Patrizia Rovere-Querini^r, Valentina Canti^r, Karoline Mayer-Pickel^s, Tatiana Reshetnyak^t, Ariela Hoxha^h, Sara Tabacco^u, Ldjumila Stojanovich^v, Vassiliki Gogou^e, Aikaterini Varoudis^e, Anna Arnau^w, Domingo Ruiz-Hidalgo^x, Jaume Trapé^y, Laia Sos^z, Carlotta Stoppani^{aa}, Anna Martí-Cañamares^{aa}, Inmaculada Farran-Codina^c, for the EUROAPS Study Group

^a Systemic Autoimmune Disease Unit, Department of Internal Medicine, Vall d'Hebron University Hospital, Department of Medicine, Universitat Autònoma, Barcelona,

^b Internal Medicine Department, Althaia Healthcare Network of Manresa, Systemic Autoimmune Disease Unit, Manresa, Barcelona, Spain

^c Obstetrics and Gynaecology Department, High Risk Unit, Vall d'Hebron University Hospital, Universitat Autònoma, Barcelona, Spain

^d Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Miguel Servet, Zaragoza, Spain

^e Haematology Unit, Hippokraton Hospital of Thessaloniki, Greece

^f AP-HP, Hôpital Saint-Antoine, Service de médecine interne et Inflammation-Immunopathologie-Biothérapie Department (DHU i2B), Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris

^g Vascular and Coagulation Department, University Hospital Angers, Angers, France

^h Rheumatology Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine Azienda Ospedaliera, University of Padua, Padua, Italy

ⁱ Rheumatology and Clinical Immunology Unit, Department of Clinical and Experimental Sciences, University of Brescia, Spedali Civili, Brescia, Italy

^j Department of Obstetrics and Gynaecology, Università di Torino, Torino, Italy

^k Systemic Autoimmune Diseases Service, Hospital Clinic, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

^l Department of Woman, Child Health and Public Health, F.Policlinico Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Largo Francesco Vito 1, 00168 Rome, Italy

^m Autoimmune, Thrombophilic Diseases and Pregnancy Division, Dr. Carlos G Durand Hospital, Buenos Aires, Argentina

ⁿ Obstetrics and Gynaecology Department, High Risk Unit, University Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

^o Division of Rheumatology, Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, Milan, Italy

^p Cardiology Unit, Department of Cardiac, Thoracic and Vascular Sciences, University of Padua, Padua, Italy

^q Department of Paediatrics, Department Clinical Sciences, Faculty of Medicine, University of Turku, Turku, Finland

^r Pregnancy and Rheumatic Diseases Clinic, Unit of Medicine and Clinical Immunology, IRCCS Ospedale San Raffaele, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italy

^s Department of Obstetrics, Medical University Graz, Graz, Austria

^t Department of Systemic Rheumatic Disease, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

^u Department of Gynecology Obstetrics and Urology, "Sapienza" University of Rome, Rome, Italy

^v Internal Medicine, "Bezanijska Kosa," University Medical Center, Belgrade, Serbia

^w Clinical Research Unit, Althaia Healthcare University Network of Manresa, Manresa, Barcelona, Spain

^x Internal Medicine Department, Althaia Healthcare Network of Manresa, Manresa, Universitat Autònoma, Barcelona, Spain

^y Department of Laboratory Medicine, Althaia Healthcare University Network of Manresa, Manresa, Barcelona, Spain

^z Urology Department, Andrology and Male Reproductive Unit, Vilafranca del Penedès Hospital, Barcelona, Spain

^{aa} Obstetrics and Gynaecology Department, High Risk Unit, Althaia Healthcare University Network of Manresa, Manresa, Barcelona, Spain

ABSTRACT

Aim: To analyse the clinical features, laboratory data and foetal-maternal outcomes, and follow them up on a cohort of 1000 women with obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS).

Methods: The European Registry of OAPS became a registry within the framework of the European Forum on Antiphospholipid Antibody projects and was placed on a website in June 2010. Thirty hospitals throughout Europe have collaborated to carry out this registry. Cases with obstetric complaints related to antiphospholipid antibodies (aPL) who tested positive for aPL at least twice were included prospectively and retrospectively. The seven-year survey results are reported.

Results: 1000 women with 3553 episodes were included of which 2553 were historical and 1000 were latest episodes. All cases fulfilled the Sydney classification criteria. According to the laboratory categories, 292 (29.2%) were in category I, 357 (35.7%) in IIa, 224 (22.4%) in IIb and 127 (12.7%) in IIc. Miscarriages were the most prevalent clinical manifestation in 386 cases (38.6%). Moreover, the presence of early preeclampsia (PE) and early foetal growth restriction (FGR) appeared in 181 (18.1%) and 161 (16.1%), respectively. In this series, 448 (44.8%) women received the recommended OAPS treatment. Patients with recommended treatment had a good live-birth rate (85%), but worse results (72.4%) were obtained in patients with any treatment (low-dose aspirin (LDA) or low-molecular-weight heparin (LMWH) not on recommended schedule, while patients with no treatment showed a poor birth rate (49.6%).

Conclusion: In this series, recurrent miscarriage is the most frequent poor outcome. To avoid false-negative diagnoses, all laboratory category subsets were needed. OAPS cases have very good foetal-maternal outcomes when treated. Results suggest that we were able to improve our clinical practice to offer better treatment and outcomes to OAPS patients.



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Autoimmunity Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/autrev



The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 1000 consecutive cases



Jaume Alijotas-Reig^{a,j,1}, Enrique Esteve-Valverde^{b,1}, Raquel Ferrer-Oliveras^c, Luis Sáez-Comet^d, Elmina Lefkou^e, Arsène Mekinian^f, Cristina Belizna^g, Amelia Ruffatti^h, Angela Tincaniⁱ, Luca Marozio^j, Gerard Espinosa^k, Ricard Cervera^k, Roberto Ríos-Garcés^k, Sara De Carolis^l, Omar Latino^m, Elisa LLurbaⁿ, Cecilia Beatrice Chighizola^o, Maria Gerosa^o, Vittorio Pengo^p, Krista Lundelin^q, Patrizia Rovere-Querini^r, Valentina Canti^r, Karoline Mayer-Pickel^s, Tatiana Reshetnyak^t, Ariela Hoxha^h, Sara Tabacco^u, Ldjumila Stojanovich^v, Vassiliki Gogou^e, Aikaterini Varoudis^e, Anna Arnau^v, Domingo Ruiz-Hidalgo^x, Jaume Trapé^y, Laia Sos^z, Carlotta Stoppani^{aa}, Anna Martí-Cañamares^{aa}, Inmaculada Farran-Codina^c, for the EUROAPS Study Group



The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 1000 consecutive cases



Jaume Alijotas-Reig^{a,1}, Enrique Esteve-Valverde^{b,1}, Raquel Ferrer-Oliveras^c, Luis Sáez-Comet^d, Elmina Lefkou^e, Arsène Mekinian^f, Cristina Belizna^g, Amelia Ruffatti^h, Angela Tincaniⁱ, Luca Marozio^j, Gerard Espinosa^k, Ricard Cervera^k, Roberto Ríos-Garcés^k, Sara De Carolis^l, Omar Latino^m, Elisa LLurbaⁿ, Cecilia Beatrice Chighizola^o, Maria Gerosa^o, Vittorio Pengo^p, Krista Lundelin^q, Patrizia Rovere-Querini^r, Valentina Canti^r, Karoline Mayer-Pickel^s, Tatiana Reshetnyak^t, Ariela Hoxha^h, Sara Tabacco^u, Ldjumila Stojanovich^v, Vassiliki Gogou^e, Aikaterini Varoudis^e, Anna Arnau^w, Domingo Ruiz-Hidalgo^x, Jaume Trapé^y, Laia Sos^z, Carlotta Stoppani^{aa}, Anna Martí-Cañameres^{aa}, Inmaculada Farran-Codina^c, for the EUROAPS Study Group



The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 1000 consecutive cases



Jaume Alijotas-Reig^{a,j,1}, Enrique Esteve-Valverde^{b,1}, Raquel Ferrer-Oliveras^c, Luis Sáez-Comet^d, Elmina Lefkou^e, Arsène Mekinian^f, Cristina Belizna^g, Amelia Ruffatti^h, Angela Tincaniⁱ, Luca Marozio^j, Gerard Espinosa^k, Ricard Cervera^k, Roberto Ríos-Garcés^k, Sara De Carolis^l, Omar Latino^m, Elisa LLurbaⁿ, Cecilia Beatrice Chighizola^o, Maria Gerosa^o, Vittorio Pengo^p, Krista Lundelin^q, Patrizia Rovere-Querini^r, Valentina Canti^r, Karoline Mayer-Pickel^s, Tatiana Reshetnyak^t, Ariela Hoxha^h, Sara Tabacco^u, Ldjumila Stojanovich^v, Vassiliki Gogou^e, Aikaterini Varoudis^e, Anna Arnau^w, Domingo Ruiz-Hidalgo^x, Jaume Trapé^y, Laia Sos^z, Carlotta Stoppani^{aa}, Anna Martí-Cañamares^{aa}, Inmaculada Farran-Codina^c, for the EUROAPS Study Group



The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 1000 consecutive cases



Jaume Alijotas-Reig^{a,b,1}, Enrique Esteve-Valverde^{b,1}, Raquel Ferrer-Oliveras^c, Luis Sáez-Comet^d, Elmina Lefkou^e, Arsène Mekinian^f, Cristina Belizna^g, Amelia Ruffatti^h, Angela Tincaniⁱ, Luca Marozio^j, Gerard Espinosa^k, Ricard Cervera^k, Roberto Ríos-Garcés^k, Sara De Carolis^l, Omar Latino^m, Elisa LLurbaⁿ, Cecilia Beatrice Chighizola^o, Maria Gerosa^o, Vittorio Pengo^p, Krista Lundelin^q, Patrizia Rovere-Querini^r, Valentina Canti^r, Karoline Mayer-Pickel^s, Tatiana Reshetnyak^t, Ariela Hoxha^h, Sara Tabacco^u, Ldjumila Stojanovich^v, Vassiliki Gogou^e, Aikaterini Varoudis^e, Anna Arnau^w, Domingo Ruiz-Hidalgo^x, Jaume Trapé^y, Laia Sos^z, Carlotta Stoppani^{aa}, Anna Martí-Cañamares^{aa}, Inmaculada Farran-Codina^c, for the EUROAPS Study Group



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Autoimmunity Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/autrev



The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 1000 consecutive cases



Jaume Alijotas-Reig^{a,j,1}, Enrique Esteve-Valverde^{b,1}, Raquel Ferrer-Oliveras^c, Luis Sáez-Comet^d, Elmina Lefkou^e, Arsène Mekinian^f, Cristina Belizna^g, Amelia Ruffatti^h, Angela Tincaniⁱ, Luca Marozio^j, Gerard Espinosa^k, Ricard Cervera^k, Roberto Ríos-Garcés^k, Sara De Carolis^l, Omar Latino^m, Elisa LLurbaⁿ, Cecilia Beatrice Chighizola^o, Maria Gerosa^o, Vittorio Pengo^p, Krista Lundelin^q, Patrizia Rovere-Querini^r, Valentina Canti^r, Karoline Mayer-Pickel^s, Tatiana Reshetnyak^t, Ariela Hoxha^h, Sara Tabacco^u, Ldjumila Stojanovich^v, Vassiliki Gogou^e, Aikaterini Varoudis^e, Anna Arnau^w, Domingo Ruiz-Hidalgo^x, Jaume Trapé^y, Laia Sos^z, Carlotta Stoppani^{aa}, Anna Martí-Cañamares^{aa}, Inmaculada Farran-Codina^c, for the EUROAPSStudy Group



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Autoimmunity Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/autrev



The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 1000 consecutive cases



Jaume Alijotas-Reig^{a,j,1}, Enrique Esteve-Valverde^{b,1}, Raquel Ferrer-Oliveras^c, Luis Sáez-Comet^d, Elmina Lefkou^e, Arsène Mekinian^f, Cristina Belizna^g, Amelia Ruffatti^h, Angela Tincaniⁱ, Luca Marozio^j, Gerard Espinosa^k, Ricard Cervera^k, Roberto Ríos-Garcés^k, Sara De Carolis^l, Omar Latino^m, Elisa LLurbaⁿ, Cecilia Beatrice Chighizola^o, Maria Gerosa^o, Vittorio Pengo^p, Krista Lundelin^q, Patrizia Rovere-Querini^r, Valentina Canti^r, Karoline Mayer-Pickel^s, Tatiana Reshetnyak^t, Ariela Hoxha^h, Sara Tabacco^u, Ldjumila Stojanovich^v, Vassiliki Gogou^e, Aikaterini Varoudis^e, Anna Arnau^w, Domingo Ruiz-Hidalgo^x, Jaume Trapé^y, Laia Sos^z, Carlotta Stoppani^{aa}, Anna Martí-Cañamares^{aa}, Inmaculada Farran-Codina^c, for the EUROAPSStudy Group

4.8.2. Comparative study of obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) and non-criteria obstetric APS (NC-OAPS): report of 1640 cases from the EUROAPS registry.

*Jaume Alijotas-Reig**, **Enrique Esteve-Valverde***, *Raquel Ferrer-Oliveras, Luis Saez-Comet, Elmina Lefkou, Arsene Mekinian, Cristina Belizna, Amelia Ruffatti, Ariela Hoxha, Angela Tincani, Cecilia Nalli, Luca Marozio, Aldo Maina, Gerard Espinosa, Roberto Rios-Garcés, Ricard Cervera, Sara De Carolis, Giuseppina Monteleone, Omar Latino, Sebastian Udry, Elisa LLurba, Carmen Garrido-Gimenez, Laura Trespidi, Maria Gerosa, Cecilia Beatrice Chighizola, Patrizia Rovere-Querini, Valentina Canti, Karoline Mayer-Pickel, Sara Tabacco, Anna Arnau, Jaume Trape, Domingo Ruiz-Hidalgo, Laia Sos and Inmaculada Farran-Codina; for the EUROAPS Study Group.*

Rheumatology (Oxford) 2020;

FI: 5.245


Decil: 1D

*: Both authors have contributed equally in the realization of this manuscript

Original article

doi:10.1093/rheumatology/kez419

Comparative study of obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) and non-criteria obstetric APS (NC-OAPS): report of 1640 cases from the EUROAPS registry

Jaume Alijotas-Reig^{1,2,*}, Enrique Esteve-Valverde^{3,*}, Raquel Ferrer-Oliveras⁴, Luis Sáez-Comet⁵, Elmina Lefkou⁶, Arsène Mekinian⁷, Cristina Belizna⁸, Amelia Ruffatti⁹, Ariela Hoxha⁹, Angela Tincani¹⁰, Cecilia Nalli¹⁰, Luca Marozio¹¹, Aldo Maina¹², Gerard Espinosa¹³, Roberto Ríos-Garcés¹³, Ricard Cervera¹³, Sara De Carolis^{14,15}, Giuseppina Monteleone¹⁴, Omar Latino¹⁶, Sebastian Udry¹⁶, Elisa LLurba¹⁷, Carmen Garrido-Gimenez¹⁷, Laura Trespidi¹⁸, Maria Gerosa¹⁹, Cecilia Beatrice Chighizola ¹⁹, Patrizia Rovere-Querini²⁰, Valentina Canti²⁰, Karoline Mayer-Pickel²¹, Sara Tabacco²², Anna Arnau²³, Jaume Trapé²⁴, Domingo Ruiz-Hidalgo²⁵, Laia Sos²⁶ and Inmaculada Farran-Codina²⁷; for the EUROAPS Study Group

Abstract


Objectives. To compare clinical features, laboratory data and fetal-maternal outcomes between 1000 women with obstetric APS (OAPS) and 640 with aPL-related obstetric complications not fulfilling Sydney criteria (non-criteria OAPS, NC-OAPS).

Methods. This was a retrospective and prospective multicentre study from the European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome.


Results. A total of 1650 women with 5251 episodes, 3601 of which were historical and 1650 latest episodes, were included. Altogether, 1000 cases (OAPS group) fulfilled the Sydney classification criteria and 650 (NC-OAPS group) did not. Ten NC-OAPS cases were excluded for presenting thrombosis during follow-up. All cases were classified as category I (triple positivity or double positivity for aPL) or category II (simple positivity). Overall, aPL laboratory categories showed significant differences: 29.20% in OAPS vs 17.96% in NC-OAPS ($P < 0.0001$) for category I, and 70.8% in OAPS vs 82% in NC-OAPS ($P < 0.0001$) for category II. Significant differences were observed when current obstetric complications were compared ($P < 0.001$). However, major differences between groups were not observed in treatment rates, livebirths and thrombotic complications. In the NC-OAPS group, 176/640 (27.5%) did not fulfil Sydney clinical criteria (subgroup A), 175/640 (27.34%) had a low titre and/or non-persistent aPL positivity but did meet the clinical criteria (subgroup B) and 289/640 (45.15%) had a high aPL titre but did not fulfil Sydney clinical criteria (subgroup C).

Conclusion. Significant clinical and laboratory differences were found between groups. Fetal-maternal outcomes were similar in both groups when treated. These results suggest that we could improve our clinical practice with better understanding of NC-OAPS patient.


Comparative study of obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) and non-criteria obstetric APS (NC-OAPS): report of 1640 cases from the EUROAPS registry

Jaume Alijotas-Reig^{1,2,*}, Enrique Esteve-Valverde^{3,*}, Raquel Ferrer-Oliveras⁴, Luis Sáez-Comet⁵, Elmina Lefkou⁶, Arsène Mekinian⁷, Cristina Belizna⁸, Amelia Ruffatti⁹, Ariela Hoxha⁹, Angela Tincani¹⁰, Cecilia Nalli¹⁰, Luca Marozio¹¹, Aldo Maina¹², Gerard Espinosa¹³, Roberto Ríos-Garcés¹³, Ricard Cervera¹³, Sara De Carolis^{14,15}, Giuseppina Monteleone¹⁴, Omar Latino¹⁶, Sebastian Udry¹⁶, Elisa LLurba¹⁷, Carmen Garrido-Gimenez¹⁷, Laura Trespidi¹⁸, Maria Gerosa¹⁹, Cecilia Beatrice Chighizola ¹⁹, Patrizia Rovere-Querini²⁰, Valentina Canti²⁰, Karoline Mayer-Pickel²¹, Sara Tabacco²², Anna Arnau²³, Jaume Trapé²⁴, Domingo Ruiz-Hidalgo²⁵, Laia Sos²⁶ and Inmaculada Farran-Codina²⁷; for the EUROAPS Study Group


Comparative study of obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) and non-criteria obstetric APS (NC-OAPS): report of 1640 cases from the EUROAPS registry

Jaume Alijotas-Reig^{1,2,*}, Enrique Esteve-Valverde^{3,*}, Raquel Ferrer-Oliveras⁴, Luis Sáez-Comet⁵, Elmina Lefkou⁶, Arsène Mekinian⁷, Cristina Belizna⁸, Amelia Ruffatti⁹, Ariela Hoxha⁹, Angela Tincani¹⁰, Cecilia Nalli¹⁰, Luca Marozio¹¹, Aldo Maina¹², Gerard Espinosa¹³, Roberto Ríos-Garcés¹³, Ricard Cervera¹³, Sara De Carolis^{14,15}, Giuseppina Monteleone¹⁴, Omar Latino¹⁶, Sebastian Udry¹⁶, Elisa LLurba¹⁷, Carmen Garrido-Gimenez¹⁷, Laura Trespidi¹⁸, Maria Gerosa¹⁹, Cecilia Beatrice Chighizola ¹⁹, Patrizia Rovere-Querini²⁰, Valentina Canti²⁰, Karoline Mayer-Pickel²¹, Sara Tabacco²², Anna Arnau²³, Jaume Trapé²⁴, Domingo Ruiz-Hidalgo²⁵, Laia Sos²⁶ and Inmaculada Farran-Codina²⁷; for the EUROAPS Study Group


Comparative study of obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) and non-criteria obstetric APS (NC-OAPS): report of 1640 cases from the EUROAPS registry

Jaume Alijotas-Reig^{1,2,*}, Enrique Esteve-Valverde^{3,*}, Raquel Ferrer-Oliveras⁴, Luis Sáez-Comet⁵, Elmina Lefkou⁶, Arsène Mekinian⁷, Cristina Belizna⁸, Amelia Ruffatti⁹, Ariela Hoxha⁹, Angela Tincani¹⁰, Cecilia Nalli¹⁰, Luca Marozio¹¹, Aldo Maina¹², Gerard Espinosa¹³, Roberto Ríos-Garcés¹³, Ricard Cervera¹³, Sara De Carolis^{14,15}, Giuseppina Monteleone¹⁴, Omar Latino¹⁶, Sebastian Udry¹⁶, Elisa LLurba¹⁷, Carmen Garrido-Gimenez¹⁷, Laura Trespidi¹⁸, Maria Gerosa¹⁹, Cecilia Beatrice Chighizola ¹⁹, Patrizia Rovere-Querini²⁰, Valentina Canti²⁰, Karoline Mayer-Pickel²¹, Sara Tabacco²², Anna Arnau²³, Jaume Trapé²⁴, Domingo Ruiz-Hidalgo²⁵, Laia Sos²⁶ and Inmaculada Farran-Codina²⁷; for the EUROAPS Study Group


Comparative study of obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) and non-criteria obstetric APS (NC-OAPS): report of 1640 cases from the EUROAPS registry

Jaume Aljotas-Reig^{1,2,*}, Enrique Esteve-Valverde^{3,*}, Raquel Ferrer-Oliveras⁴, Luis Sáez-Comet⁵, Elmina Lefkou⁶, Arsène Mekinian⁷, Cristina Belizna⁸, Amelia Ruffatti⁹, Ariela Hoxha⁹, Angela Tincani¹⁰, Cecilia Nalli¹⁰, Luca Marozio¹¹, Aldo Maina¹², Gerard Espinosa¹³, Roberto Ríos-Garcés¹³, Ricard Cervera¹³, Sara De Carolis^{14,15}, Giuseppina Monteleone¹⁴, Omar Latino¹⁶, Sebastian Udry¹⁶, Elisa LLurba¹⁷, Carmen Garrido-Gimenez¹⁷, Laura Trespidi¹⁸, Maria Gerosa¹⁹, Cecilia Beatrice Chighizola ¹⁹, Patrizia Rovere-Querini²⁰, Valentina Canti²⁰, Karoline Mayer-Pickel²¹, Sara Tabacco²², Anna Arnau²³, Jaume Trapé²⁴, Domingo Ruiz-Hidalgo²⁵, Laia Sos²⁶ and Inmaculada Farran-Codina²⁷; for the EUROAPS Study Group


Comparative study of obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) and non-criteria obstetric APS (NC-OAPS): report of 1640 cases from the EUROAPS registry

Jaume Aljotas-Reig^{1,2,*}, Enrique Esteve-Valverde^{3,*}, Raquel Ferrer-Oliveras⁴, Luis Sáez-Comet⁵, Elmina Lefkou⁶, Arsène Mekinian⁷, Cristina Belizna⁸, Amelia Ruffatti⁹, Ariela Hoxha⁹, Angela Tincani¹⁰, Cecilia Nalli¹⁰, Luca Marozio¹¹, Aldo Maina¹², Gerard Espinosa¹³, Roberto Ríos-Garcés¹³, Ricard Cervera¹³, Sara De Carolis^{14,15}, Giuseppina Monteleone¹⁴, Omar Latino¹⁶, Sebastian Udry¹⁶, Elisa LLurba¹⁷, Carmen Garrido-Gimenez¹⁷, Laura Trespidi¹⁸, Maria Gerosa¹⁹, Cecilia Beatrice Chighizola ¹⁹, Patrizia Rovere-Querini²⁰, Valentina Canti²⁰, Karoline Mayer-Pickel²¹, Sara Tabacco²², Anna Arnau²³, Jaume Trapé²⁴, Domingo Ruiz-Hidalgo²⁵, Laia Sos²⁶ and Inmaculada Farran-Codina²⁷; for the EUROAPS Study Group


Comparative study of obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) and non-criteria obstetric APS (NC-OAPS): report of 1640 cases from the EUROAPS registry

Jaume Alijotas-Reig^{1,2,*}, Enrique Esteve-Valverde^{3,*}, Raquel Ferrer-Oliveras⁴, Luis Sáez-Comet⁵, Elmina Lefkou⁶, Arsène Mekinian⁷, Cristina Belizna⁸, Amelia Ruffatti⁹, Ariela Hoxha⁹, Angela Tincani¹⁰, Cecilia Nalli¹⁰, Luca Marozio¹¹, Aldo Maina¹², Gerard Espinosa¹³, Roberto Ríos-Garcés¹³, Ricard Cervera¹³, Sara De Carolis^{14,15}, Giuseppina Monteleone¹⁴, Omar Latino¹⁶, Sebastian Udry¹⁶, Elisa LLurba¹⁷, Carmen Garrido-Gimenez¹⁷, Laura Trespidi¹⁸, Maria Gerosa¹⁹, Cecilia Beatrice Chighizola ¹⁹, Patrizia Rovere-Querini²⁰, Valentina Canti²⁰, Karoline Mayer-Pickel²¹, Sara Tabacco²², Anna Arnau²³, Jaume Trapé²⁴, Domingo Ruiz-Hidalgo²⁵, Laia Sos²⁶ and Inmaculada Farran-Codina²⁷; for the EUROAPS Study Group


Comparative study of obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) and non-criteria obstetric APS (NC-OAPS): report of 1640 cases from the EUROAPS registry

Jaume Aljotas-Reig^{1,2,*}, Enrique Esteve-Valverde^{3,*}, Raquel Ferrer-Oliveras⁴, Luis Sáez-Comet⁵, Elmina Lefkou⁶, Arsène Mekinian⁷, Cristina Belizna⁸, Amelia Ruffatti⁹, Ariela Hoxha⁹, Angela Tincani¹⁰, Cecilia Nalli¹⁰, Luca Marozio¹¹, Aldo Maina¹², Gerard Espinosa¹³, Roberto Ríos-Garcés¹³, Ricard Cervera¹³, Sara De Carolis^{14,15}, Giuseppina Monteleone¹⁴, Omar Latino¹⁶, Sebastian Udry¹⁶, Elisa LLurba¹⁷, Carmen Garrido-Gimenez¹⁷, Laura Trespidi¹⁸, Maria Gerosa¹⁹, Cecilia Beatrice Chighizola ¹⁹, Patrizia Rovere-Querini²⁰, Valentina Canti²⁰, Karoline Mayer-Pickel²¹, Sara Tabacco²², Anna Arnau²³, Jaume Trapé²⁴, Domingo Ruiz-Hidalgo²⁵, Laia Sos²⁶ and Inmaculada Farran-Codina²⁷; for the EUROAPS Study Group

Comparative study of obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) and non-criteria obstetric APS (NC-OAPS): report of 1640 cases from the EUROAPS registry

Jaume Aljotas-Reig^{1,2,*}, Enrique Esteve-Valverde^{3,*}, Raquel Ferrer-Oliveras⁴, Luis Sáez-Comet⁵, Elmina Lefkou⁶, Arsène Mekinian⁷, Cristina Belizna⁸, Amelia Ruffatti⁹, Ariela Hoxha⁹, Angela Tincani¹⁰, Cecilia Nalli¹⁰, Luca Marozio¹¹, Aldo Maina¹², Gerard Espinosa¹³, Roberto Ríos-Garcés¹³, Ricard Cervera¹³, Sara De Carolis^{14,15}, Giuseppina Monteleone¹⁴, Omar Latino¹⁶, Sebastian Udry¹⁶, Elisa LLurba¹⁷, Carmen Garrido-Gimenez¹⁷, Laura Trespidi¹⁸, Maria Gerosa¹⁹, Cecilia Beatrice Chighizola ¹⁹, Patrizia Rovere-Querini²⁰, Valentina Canti²⁰, Karoline Mayer-Pickel²¹, Sara Tabacco²², Anna Arnau²³, Jaume Trapé²⁴, Domingo Ruiz-Hidalgo²⁵, Laia Sos²⁶ and Inmaculada Farran-Codina²⁷; for the EUROAPS Study Group

Comparative study of obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) and non-criteria obstetric APS (NC-OAPS): report of 1640 cases from the EUROAPS registry

Jaume Alijotas-Reig^{1,2,*}, Enrique Esteve-Valverde^{3,*}, Raquel Ferrer-Oliveras⁴, Luis Sáez-Comet⁵, Elmina Lefkou⁶, Arsène Mekinian⁷, Cristina Belizna⁸, Amelia Ruffatti⁹, Ariela Hoxha⁹, Angela Tincani¹⁰, Cecilia Nalli¹⁰, Luca Marozio¹¹, Aldo Maina¹², Gerard Espinosa¹³, Roberto Ríos-Garcés¹³, Ricard Cervera¹³, Sara De Carolis^{14,15}, Giuseppina Monteleone¹⁴, Omar Latino¹⁶, Sebastian Udry¹⁶, Elisa LLurba¹⁷, Carmen Garrido-Gimenez¹⁷, Laura Trespidi¹⁸, Maria Gerosa¹⁹, Cecilia Beatrice Chighizola ¹⁹, Patrizia Rovere-Querini²⁰, Valentina Canti²⁰, Karoline Mayer-Pickel²¹, Sara Tabacco²², Anna Arnau²³, Jaume Trapé²⁴, Domingo Ruiz-Hidalgo²⁵, Laia Sos²⁶ and Inmaculada Farran-Codina²⁷; for the EUROAPS Study Group

4.8.3. Bleeding and antithrombotic therapy during pregnancy in women with poor aPL-related obstetric outcomes: a survey of 1075 cases from EUROAPS registry.

*Jaume Alijotas-Reig**, **Enrique Esteve-Valverde***, *Raquel Ferrer-Oliveras, Luis Sáez-Comet, Elmina Lefkou, Arsène Mekinian, Cristina Belizna, Amelia Ruffatti, Ariela Hoxha, Angela Tincani, Josep Pardos-Gea, Cecilia Nalli, Luca Marozio, Gerard Espinosa, Sara De Carolis, Omar Latino, Udry Sebastian, Elisa LLurba, Laura Trespidi, Cecilia Chighizola, Vittorio Pengo, Krista Lundelin, Patrizia Rovere-Querini, Valentina Canti, Karoline Mayer-Pickel, Tatiana Reshetnyak, Sara Tabacco, Anna Arnau for the EUROAPS Study Group.*

Eur J Anaesthesiology 2020

FI: 4.140

Decil:1er D

*: Jaume Alijotas-Reig and Enrique Esteve-Valverde contributed equally to this paper.

Bleeding and antithrombotic therapy during pregnancy in women with poor aPL-related obstetric outcomes

A survey of 1075 cases from EUROAPS registry

Jaume Alijotas-Reig, Enrique Esteve-Valverde, Raquel Ferrer-Oliveras, Luis Sáez-Comet, Elmina Lefkou, Arsène Mekinian, Cristina Belizna, Amelia Ruffatti, Angela Tincani, Josep Pardos-Gea, Cecilia Nalli, Luca Marozio, Gerard Espinosa, Sara De Carolis, Omar Latino, Udry Sebastian, Elisa LLurba, Laura Trespidi, Cecilia Chighizola, Vittorio Pengo, Patrizia Rovere-Querini, Valentina Canti, Karoline Mayer-Pickel, Tatiana Reshetnyak, Sara Tabacco and Anna Arnau, for the EUROAPS Study Group

BACKGROUND The combination of low-dose aspirin (LDA) and low-molecular-weight heparin (LMWH) until the end of gestation are the currently the accepted standard of care for the treatment of antiphospholipid-related obstetric disorders. In refractory cases, hydroxychloroquine (HCQ) can be added to this standard of care.

OBJECTIVE To evaluate the haemostatic safety of LDA and LMWH (medium to high prophylactic doses) during pregnancy and the puerperium in women with both full-blown obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) (Sydney criteria) and noncriteria – incomplete – OAPS.

STUDY DESIGN Retrospective/prospective multicentre observational study. Obstetric background, laboratory categories, delivery mode, antithrombotic regimens and bleeding complications were compared.

SETTING A total of 30 tertiary European hospitals.

PATIENTS Mainly, Caucasian/Arian pregnant women were included. Other ethnicities were minimally present. Women were controlled throughout pregnancy and puerperium.

MAIN OUTCOME MEASURES The primary end-point was to evaluate the number of major and minor haemorrhagic

complications in this cohort of women. Neuraxial anaesthetic bleeding complications were particularly assessed. Secondly, we aimed to compare local/general bleeding events between groups.

RESULTS We studied 1650 women, of whom 1000 fulfilled the Sydney criteria of the OAPS and 650 did not (noncriteria OAPS). Data on anticoagulant complications were available in 1075 cases (65.15%). Overall, 53 (4.93%) women had bleeding complications, with 34 being considered minor (3.16%) and 19 major (1.76%). Neither obstetric complications nor laboratory categories were bleeding-related. Assisted vaginal delivery and caesarean section were related to local haemorrhage. Heparin doses and platelet count were not associated with major bleeding.

CONCLUSIONS LDA and medium to high prophylactic LMWH during pregnancy in women with full-blown OAPS/noncriteria OAPS are safe. A slight increase in bleeding risk was noted in instrumental deliveries. No women who underwent spinal or epidural anaesthesia suffered bleeding complications. No haemorrhage was observed in cases where HCQ was added to standard therapy.

Published online xx month 2021

Bleeding and antithrombotic therapy during pregnancy in women with poor aPL-related obstetric outcomes

A survey of 1075 cases from EUROAPS registry

Jaume Alijotas-Reig, Enrique Esteve-Valverde, Raquel Ferrer-Oliveras, Luis Sáez-Comet, Elmina Lefkou, Arsène Mekinian, Cristina Belizna, Amelia Ruffatti, Angela Tincani, Josep Pardos-Gea, Cecilia Nalli, Luca Marozio, Gerard Espinosa, Sara De Carolis, Omar Latino, Udry Sebastian, Elisa LLurba, Laura Trespidi, Cecilia Chighizola, Vittorio Pengo, Patrizia Rovere-Querini, Valentina Canti, Karoline Mayer-Pickel, Tatiana Reshetnyak, Sara Tabacco and Anna Arnau, for the EUROAPS Study Group

Bleeding and antithrombotic therapy during pregnancy in women with poor aPL-related obstetric outcomes

A survey of 1075 cases from EUROAPS registry

Jaume Alijotas-Reig, Enrique Esteve-Valverde, Raquel Ferrer-Oliveras, Luis Sáez-Comet, Elmina Lefkou, Arsène Mekinian, Cristina Belizna, Amelia Ruffatti, Angela Tincani, Josep Pardos-Gea, Cecilia Nalli, Luca Marozio, Gerard Espinosa, Sara De Carolis, Omar Latino, Udry Sebastian, Elisa LLurba, Laura Trespidi, Cecilia Chighizola, Vittorio Pengo, Patrizia Rovere-Querini, Valentina Canti, Karoline Mayer-Pickel, Tatiana Reshetnyak, Sara Tabacco and Anna Arnau, for the EUROAPS Study Group

Bleeding and antithrombotic therapy during pregnancy in women with poor aPL-related obstetric outcomes

A survey of 1075 cases from EUROAPS registry

Jaume Alijotas-Reig, Enrique Esteve-Valverde, Raquel Ferrer-Oliveras, Luis Sáez-Comet, Elmina Lefkou, Arsène Mekinian, Cristina Belizna, Amelia Ruffatti, Angela Tincani, Josep Pardos-Gea, Cecilia Nalli, Luca Marozio, Gerard Espinosa, Sara De Carolis, Omar Latino, Udry Sebastian, Elisa LLurba, Laura Trespidi, Cecilia Chighizola, Vittorio Pengo, Patrizia Rovere-Querini, Valentina Canti, Karoline Mayer-Pickel, Tatiana Reshetnyak, Sara Tabacco and Anna Arnau, for the EUROAPS Study Group

Bleeding and antithrombotic therapy during pregnancy in women with poor aPL-related obstetric outcomes

A survey of 1075 cases from EUROAPS registry

Jaume Alijotas-Reig[†], Enrique Esteve-Valverde[†], Raquel Ferrer-Oliveras, Luis Sáez-Comet, Elmina Lefkou, Arsène Mekinian, Cristina Belizna, Amelia Ruffatti, Angela Tincani, Josep Pardos-Gea, Cecilia Nalli, Luca Marozio, Gerard Espinosa, Sara De Carolis, Omar Latino, Udry Sebastian, Elisa LLurba, Laura Trespidi, Cecilia Chighizola, Vittorio Pengo, Patrizia Rovere-Querini, Valentina Canti, Karoline Mayer-Pickel, Tatiana Reshetnyak, Sara Tabacco and Anna Arnau, for the EUROAPS Study Group

Bleeding and antithrombotic therapy during pregnancy in women with poor aPL-related obstetric outcomes

A survey of 1075 cases from EUROAPS registry

Jaume Alijotas-Reig[†], Enrique Esteve-Valverde[†], Raquel Ferrer-Oliveras, Luis Sáez-Comet, Elmina Lefkou, Arsène Mekinian, Cristina Belizna, Amelia Ruffatti, Angela Tincani, Josep Pardos-Gea, Cecilia Nalli, Luca Marozio, Gerard Espinosa, Sara De Carolis, Omar Latino, Udry Sebastian, Elisa LLurba, Laura Trespidi, Cecilia Chighizola, Vittorio Pengo, Patrizia Rovere-Querini, Valentina Canti, Karoline Mayer-Pickel, Tatiana Reshetnyak, Sara Tabacco and Anna Arnau, for the EUROAPS Study Group

Bleeding and antithrombotic therapy during pregnancy in women with poor aPL-related obstetric outcomes

A survey of 1075 cases from EUROAPS registry

Jaume Alijotas-Reig, Enrique Esteve-Valverde, Raquel Ferrer-Oliveras, Luis Sáez-Comet, Elmina Lefkou, Arsène Mekinian, Cristina Belizna, Amelia Ruffatti, Angela Tincani, Josep Pardos-Gea, Cecilia Nalli, Luca Marozio, Gerard Espinosa, Sara De Carolis, Omar Latino, Udry Sebastian, Elisa LLurba, Laura Trespidi, Cecilia Chighizola, Vittorio Pengo, Patrizia Rovere-Querini, Valentina Canti, Karoline Mayer-Pickel, Tatiana Reshetnyak, Sara Tabacco and Anna Arnau, for the EUROAPS Study Group

Bleeding and antithrombotic therapy during pregnancy in women with poor aPL-related obstetric outcomes

A survey of 1075 cases from EUROAPS registry

Jaume Alijotas-Reig, Enrique Esteve-Valverde, Raquel Ferrer-Oliveras, Luis Sáez-Comet, Elmina Lefkou, Arsène Mekinian, Cristina Belizna, Amelia Ruffatti, Angela Tincani, Josep Pardos-Gea, Cecilia Nalli, Luca Marozio, Gerard Espinosa, Sara De Carolis, Omar Latino, Udry Sebastian, Elisa LLurba, Laura Trespidi, Cecilia Chighizola, Vittorio Pengo, Patrizia Rovere-Querini, Valentina Canti, Karoline Mayer-Pickel, Tatiana Reshetnyak, Sara Tabacco and Anna Arnau, for the EUROAPS Study Group

5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

5.1. RESUMEN Y RESULTADOS ARTICULO 1

El proyecto EUROAPS es el mayor registro sobre el SAFO publicado hasta la actualidad lo que permitió abordar las principales cuestiones sobre la enfermedad.

La mayoría de estas mujeres eran Caucásicas (72.5%), no fumadoras (84.8%) y con un índice de masa corporal normal (sólo un 8.6% presentaron obesidad). La edad media de diagnóstico fue 35.2 años y tenían una media de 2.19 gestaciones no evolutivas previas.

Se registró una elevada morbilidad obstétrica en las pacientes registradas, siendo el aborto de repetición la más prevalente. Concretamente un 27% presentaban abortos de repetición, 17% pérdidas fetales, 18.5% óbitos fetales, 4.9% PE precoz y 5.4% RCIU precoz. Otro hallazgo relevante es la elevada presencia de prematuridad (nacimiento antes de la semana 34 de gestación) en un 24% de las pacientes.

La evolución clínica se vio influida por la clase de laboratorio (siendo la clase I la de peor pronóstico). Se observó una mayor prevalencia de categoría II de laboratorio (708 casos) (70.8%) sobre la categoría I (292 casos) (29.2%). Dentro de la categoría I la doble positividad (184 casos) (18.4%) fue más prevalente que la triple positividad (110 casos) (11%). La categoría IIa (únicamente AL positivo) fue más prevalente que el resto con 356 casos (50.42% dentro de la categoría II y un 35.6% de todos los casos). Las otras categorías: IIb (positividad aCL) and IIc (positividad a β 2GPI) fueron 224 (22.4%) y 126 (12.6%) casos respectivamente.

A nivel histopatológico, se registraron los informes de las placentas problema en 159 casos, de los cuales únicamente un 22% no presentaron alteraciones. Se encontró la presencia de fenómenos infamatorios como villitis y depósitos de fibrina en un 23 y 17% respectivamente, y fenómenos isquémico/trombóticos como infartos placentarios (42%) o trombosis placentaria (18%).

No obstante, el hecho diferencial radica en si las pacientes realizaron o no el tratamiento recomendado, viendo una evolución favorable en casi el doble de las pacientes bajo tratamiento. Las pacientes bajo el tratamiento recomendado mostraron una buena tasa de recién nacidos vivos (85%), con peores resultados si hacían algún tratamiento (72.4%) y con mucho peor pronóstico si no hicieron tratamiento (49.6%).

5.2. RESUMEN Y RESULTADOS DEL SEGUNDO ARTÍCULO

En este segundo análisis del registro se comparan las pacientes afectas de SAFO con aquellas con morbilidad obstétrica relacionada con AAF o SAFO-I.

Se analizaron un total de 1650 pacientes con 5251 embarazos en total, de los cuales 3601 eran previos. 1000 casos del total cumplían criterios de Sídney, siendo definidos como SAFO, mientras que 650 fueron clasificados como SAFO-I. De ellos 10 fueron excluidos por presentar trombosis durante el seguimiento, quedando definidos como SAF trombótico.

Atendiendo a sus características epidemiológicas y clínicas, se observaron datos prácticamente superponibles entre los dos grupos. La edad media de diagnóstico de la enfermedad fue 35 años con un predominio de etnia caucásica (75%). Ambos grupos presentaban un BMI de 24. En cuanto a la presencia de otra trombofilia congénita, en ambos grupos se detectaron en un 16% de las pacientes. Se halló también el mismo porcentaje de pacientes afectas de LES (8%) con una discreta diferencia en cuanto a la presencia de otra enfermedad autoinmune (17% en el grupo SAFO y 24% en el SAFO-I). En cuanto a las manifestaciones clínicas, se observó como las pérdidas gestacionales tempranas (2 abortos) fueron más frecuentes en pacientes con SAFO-I (24%) que con SAFO (14.5%). Sin embargo, las pacientes con SAFO mostraron mucho más riesgo de presentar pérdidas fetales tardías (25%) o muertes fetales (23%) que las pacientes con SAFO-I (6.7% y 5.8%) respectivamente. También se observó una elevada asociación entre el SAFO y la patología placentaria precoz (de aparición < 34 semanas de embarazo) (16-18%) vs 3% de las pacientes con SAFO-I. Se vio una elevada tasa de prematuridad en las pacientes con SAFO (24%) vs (2-4%) de las pacientes con SAFO-I. En las pacientes con SAFO-I predominó la presentación tardía de la patología vascular placentaria (\geq 34 semanas de embarazo) en un 15.5% vs 4.5% de las pacientes con SAFO. Las categorías de laboratorio mostraron diferencias:

29.20% SAFO vs. 17.96% en SAFO-I ($P < 0.0001$) para la categoría I, y 70.8% en SAFO vs. 82% en SAFO-I ($P < 0.0001$) para la categoría II. De las pacientes con SAFO-I 176/640 (27.5%) no cumplían criterios clínicos de Sídney (subgrupo A), 175/640 (27.34%) tenían títulos bajos o intermedios de AAF pero sí cumplían criterios clínicos (subgrupo B) y 289/640 (45.15%) tenían títulos de AAF elevados pero no cumplían criterios clínicos (subgrupo C). La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento (1257/1640; 76.64%). Se observaron resultados muy similares en ambos grupos, estando bajo tratamiento 770/1000 casos (77%) de las pacientes con SAFO y 487/640 (76.09%) de las pacientes con SAFO-I. De estas pacientes, el 44.8% de la cohorte SAFO (448/1000) y el 48.1% de SAFO-I (308/640) recibió el “standard of care”. Con este tratamiento ambos grupos tuvieron buenos resultados clínico, en concreto 381/448 (85%) en el grupo SAFO y 276/308 (89.6%) en el de SAFO-I. Concluimos que las manifestaciones obstétricas relacionadas con los AAF (SAFO y SAFO-I) son el trastorno autoinmune tratable más frecuente durante el embarazo. Existen pequeñas diferencias clínicas y de laboratorio entre SAFO y SAFO-I pero con similares resultados feto-maternos cuando se tratan bajo el “estándar of care”.

5.3. RESUMEN Y RESULTADOS DEL TERCER ARTÍCULO

Se estudiaron los eventos adversos de pacientes con AAF y comorbilidad obstétrica (SAFO y SAFO-I) y tratamiento con heparina profiláctica y antiagregación. En total se incluyeron 1075 casos (675 fueron SAFO y 400 SAFO-I). Los resultados mostraron una tasa muy baja de sangrado mayor durante el embarazo, parto y puerperio. En concreto sólo se observó en un 4.93% de las cuales fueron hemorragias mayores un 1.36%. Las hemorragias menores (epistaxis, gingivorragia, secundarias a maniobras ginecológicas durante el parto) fueron un 3.16% del total de sangrados.

En la práctica totalidad de los casos se paró el tratamiento combinado entre 12 y 24 horas antes del parto, reiniciándose también durante el transcurso de las primeras 24 horas del puerperio. En aquellas mujeres que presentaron sangrados importantes no hubo relación con una dosis superior de heparina o con diferencias en cuanto al momento del cese del tratamiento con heparina.

La trombocitopenia (recuento total de plaquetas inferior a 150.000/ μ L), afectan a un total del 10% de todas las gestaciones en mujeres sanas. En las pacientes de nuestra serie no se observó ningún caso con un recuento inferior a 50.000/ μ L, y tan sólo en un 6 % del total de las pacientes se observaron valores entre 90.000/ μ L y 150.000/ μ L. Adicionalmente sólo se diagnosticaron 4 pacientes de trombocitopenia autoinmune/idiopática. No se observaron diferencias entre las pacientes con SAFO y SAFO-I en cuanto a las categorías de laboratorio o los títulos de AAF. Clínicamente sólo se observaron diferencias significativas en la frecuencia de aparición de hematoma placentario entre las pacientes con sangrado y las que no lo presentaron. Además, tuvieron una evolución satisfactoria en cuanto a semanas de embarazo, peso fetal y tasa de recién nacidos vivos. Así pues, la dosis baja de AAS conjuntamente con heparina en dosis profilácticas es segura para las pacientes afectas de SAFO o SAFO-I, dado que no presentaron un riesgo mayor de complicaciones hemorrágicas.

6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

Resultados principales

El registro EUROAPS contempla el mayor número de casos de pacientes afectas de SAFO, así como de pacientes con AAF y morbilidad obstétrica, conocido como SAFO-I [138]. Atendiendo a los resultados del análisis, se observa como a pesar de tener diferentes manifestaciones clínicas y categorías de laboratorio, estas pacientes poseen resultados feto-maternos y respuesta al tratamiento superponible [139]. En este sentido, Alijotas-Reig J y Vilardell-Tarres M plantearon en 2012 la necesidad de definir correctamente esta entidad, así como ampliar la visión del clínico ante pacientes con elevada sospecha clínica y títulos de anticuerpos intermedios [28]. En los años posteriores, Alijotas-Reig J y Ferrer-Oliveras R plantean el escenario contrario, en el cual títulos elevados de AAF que no se acompañen de manifestaciones clínicas típicas deberían ser estudiados bajo la sospecha de SAFO-I [140]. Recientemente, Pires da Sousa (grupo de trabajo de Espinosa G y Cervera R, Hospital Clínic Barcelona) et al, describe una nueva nomenclatura para el SAF, conocida como “non-criteria”, en la cual se engloban los casos con elevada sospecha clínica, pero sin cumplir con los criterios diagnósticos [141]. Esta definición se postulará en los próximos años como una solución alternativa a la hora de poder clasificar correctamente a estas pacientes, evitando el infradiagnóstico de las mismas.

En nuestro primer original, realizamos un extenso abordaje del SAFO (estudio de retrospectivo y prospectivo de 1000 casos), obteniendo resultados similares a los descritos previamente en la literatura por parte de Schreiber K [142] o Zuily S [143]. En nuestro estudio, un 27% de las pacientes presentaban abortos de repetición, 17% pérdidas fetales, 18.5% óbitos fetales, 4.9% PE precoz y 5.4% RCIU precoz. Atendiendo a los resultados de laboratorio se observó una mayor prevalencia de categoría II de laboratorio (708 casos) (70.8%) sobre la categoría I (292 casos)

(29.2%). Dentro de la categoría I la doble positividad (184 casos) (18.4%) fue más prevalente que la triple positividad (110 casos) (11%). La categoría IIa (únicamente AL positivo) fue más prevalente que el resto con 356 casos (50.42% dentro de la categoría II y un 35.6% de todos los casos). Las otras categorías: IIb (positividad aCL) and IIc (positividad a β 2GPI) fueron 224 (22.4%) y 126 (12.6%) casos respectivamente. Así pues, en nuestro registro todas las categorías de laboratorio se vieron representadas. En este sentido, los trabajos publicados por Ruffati A [144], muestran como los casos con triple doble positividad, presentan mayor número de complicaciones obstétricas. Curiosamente, en nuestro registro, se obtuvo una elevada asociación con complicaciones obstétricas en todas las categorías de laboratorio. Otro aspecto interesante, es la posibilidad de encontrar anticuerpos anti dominio I del a β 2GPI (lugar de unión de cofactores y aPL), lo cual según algunos autores como Pengo V et al [145], se podría relacionar con una asociación sólida entre los aPL, potenciándose el riesgo de trombosis y complicaciones obstétricas. De hecho, Radin M et al realizan en 2018 un meta-análisis que muestra resultados prometedores en el papel de los anticuerpos anti-dominio-I del a β 2GPI, a la hora de pronosticar un riesgo más elevado de trombosis en pacientes con SAF o LES [146].

En nuestro registro, todas las pacientes fueron remitidas desde unidades especializadas en treinta países alrededor de Europa. Khamastha M plantea en una extensa revisión [147], como esta enfermedad debe ser llevada en centros de referencia, a la hora de optimizar tratamiento y prevenir complicaciones. De hecho, en nuestra cohorte un elevado número de pacientes fueron tratadas (77%), observando un menor porcentaje de mujeres tratadas bajo el standard of care recomendado (aspirina preconcepcional y dosis profiláctica de HBPM desde el primer trimestre) (44.8% casos). También se observó un 15% de pacientes que podrían etiquetarse como SAFO refractario, dada la evolución desfavorable a pesar del tratamiento óptimo realizado, tal y como publicó recientemente Ruffati A [148]. Este mismo grupo de

estudio, sugieren recientemente en una revisión sistemática con más de 300 casos etiquetados como refractarios, de la buena respuesta a tratamiento complementario con hidroxicloroquina a dosis de 200 mg/12 horas o IGIVs 2 g/kg/mes [149]. En esta revisión sistemática, el tratamiento con corticoides fluorados a dosis bajas, estatinas o recambio plasmático también ofreció resultados prometedores solos, o en combinación. Por otro lado, la asociación del recambio plasmático con rituximab parece no ofrecer ventajas respecto al tratamiento convencional [150].

Otro aspecto interesante es la frecuencia de eventos trombóticos e inflamatorios hallados a nivel histopatológico [151]. Se encontró la presencia de fenómenos inflamatorios como villitis y depósitos de fibrina en un 23 y 17% respectivamente, y fenómenos isquémico/trombóticos como infartos placentarios (42%) o trombosis placentaria (18%). En este sentido, el grupo de estudio de Revaux A y Mekinian A, describieron como la intervillositis crónica (infiltrado inflamatorio de polimorfonucleares en la placenta) se relacionaba con abortos de repetición y pérdidas gestacionales tempranas [152]. En este estudio se pone acento en fenómenos como la NETosis o el consumo de complemento, asociado a la generación de autoanticuerpos, tal y como sucede en el SAFO. De esta forma se podría sugerir incluir la villositis crónica en piezas anatomopatológicas como un criterio clínico del SAFO-I [153].

En cuanto a la frecuencia de eventos trombóticos observados, en nuestro registro se dio una cifra particularmente baja (3.1 %) probablemente debido al manejo de las pacientes en centros especializados. Esto contrasta con lo publicado recientemente por Drozinsky et al [154] en el que la ratio de trombosis ascendió hasta el 12.1% de los casos; pero de cualquier forma se cree mayoritariamente, que el SAFO tiene una baja incidencia de trombosis, en comparación con la recurrencia del SAF clásico. Estos resultados se apoyan en los hallazgos histopatológicos descritos previamente en los que sólo presentaban trombosis un 25% de los casos, en contraposición a fenómenos inflamatorios, donde la frecuencia de aparición podía

ascender hasta al 75%. Esto sí que se correlaciona con estudios previos como el realizado por Meroni PL et al [155], donde se hace incidencia en la teoría del primer daño inflamatorio, que sólo si evoluciona en el tiempo puede desencadenar el fenómeno trombótico. Además, cabe mencionar que en el registro no se incluyeron pacientes con comorbilidad obstétrica que previamente habían presentado un fenómeno trombótico, pudiendo haber infra estimado el número de trombosis presentadas en total. Mas allá de los anticuerpos hay otros elementos que pueden servir para tomar decisiones terapéuticas como pueden ser las escalas de estratificación del riesgo trombótico (GAPSS/aGAPSS score). Al parecer en pacientes obstetricas un resultado inferior a 8 puede ayudar a tomar la deiccion terapéutica de retirar la aspirina [156]. Aunque inicialmente no se consideraraon estas escalas de riesgo, cabe destacar la baja tasa de trombosis que presentan las pacientes sometidas a la terapia combinada entre heparina y aspirina, presentando en total únicamente seis trombosis venosas (6/1000; 0.6%) en las pacientes con SAFO durante el embarazo, y 19 casos (19/1000; 1.9%) durante el puerperio. Durante el embarazo no se observaron eventos trombóticos arteriales, y tan sólo 6 casos en el puerperio (6/1000; 0.6%). Así pues, se observaron un total de 31 eventos trombóticos (31/1000; 3.1%) en el grupo de SAFO. Adicionalmente, se observó como 10 casos (10/650; 1.5%) inicialmente entrados como SAFO-I presentaron trombosis venosas durante el seguimiento, siendo excluidos del análisis. No se observaron trombosis arteriales en este grupo. En la misma línea que lo encontrado en el registro EUROAPS, Jian H mostró una baja tasa de trombosis en pacientes afectas de SAFO, viéndose una mayor prevalencia de retrombosis, aquellas que ya habían experimentado un episodio previo al embarazo [157].

En la práctica clínica habitual se plantea la problemática de que hacer con aquellas pacientes que no cumplen los criterios clasificatorios. Después de analizar un total de 1650 pacientes con 5251 embarazos, de los cuales 3601 eran gestaciones

previas, se observó como 1000 casos del total cumplían criterios de Sídney, siendo definidos como SAFO, mientras que 650 fueron clasificados como SAFO-I. De ellos 10 fueron excluidos por presentar trombosis durante el seguimiento, quedando definidos como SAF trombótico. Las categorías de laboratorio mostraron diferencias, así como lo había publicado anteriormente Ruffati A. Las pacientes pertenecientes a la categoría I (triple o doble positividad) muestran peores resultados obstétricos que aquellas con positividad para un único anticuerpo. Entre las pacientes de la categoría I se observa peor pronóstico en aquellas con positividad triple, pero con buena evolución cuando se someten al “gold standard” del tratamiento [158]. En este mismo sentido Pengo V identificó el AL como el factor determinante a la hora de estratificar el riesgo, ya sea tanto en doble o triple positividad o como positividad simple. En su estudio se relacionó la presencia de este anticuerpo con un mayor riesgo para abortos de primer trimestre y complicaciones de tercer trimestre, similar a los datos obtenidos en nuestros estudios [159]. Gebhart J et al también mostró una elevada frecuencia de complicaciones en pacientes con positividad para AL. En concreto un 70% de los embarazos que seguían de forma prospectiva presentaron algún tipo de complicación obstétrica [160].

Entrando en detalle, las pacientes con SAFO-I han sido seguidas de forma retrospectiva y prospectiva por múltiples grupos de estudio internacionales [161]. De nuestros resultados, así como los estudios previos analizados, podemos contemplar escenarios futuros [162]. Es por ello que debemos desglosar la heterogeneidad del SAFO y SAFO-I por el amplio papel fisiopatológico de los AAF, la consiguiente instauración en las diferentes etapas de la gestación y la dificultad en el manejo clínico. Existe evidencia de que pacientes con AAF persistentemente negativos que presentan clínica obstétrica o trombótica pueden presentar AAF atípicos positivos [163]. Litvinova et al, mostró como en pacientes con clínica muy sugestiva de SAFO que no presentaban positividad para AAF, se evidenciaban AAF atípicos hasta en un 40% de los casos [164]. De la misma manera, Abisror et al comunicaron una incidencia acumulada de eventos obstétricos adversos similar en pacientes

seronegativas y seropositivas, mejorando los resultados de ambos grupos cuando fueron tratadas [165]. Esto se ha podido confirmar en nuestra serie en la que se estableció el porcentaje de recién nacidos vivos, las complicaciones obstétricas y las complicaciones secundarias al tratamiento como marcadores objetivos de éxito en la gestación, observando una tasa hijo recién nacido vivo más del doble en pacientes sometidas a tratamiento convencional tanto en el grupo de SAFO como en el de SAFO-I, sin observarse mayores complicaciones obstétricas o debidas al tratamiento. Tian Y publicó recientemente resultados muy similares a los que observamos en nuestras cohortes de estudio, con un 70-80% de pacientes sometidas a algún tratamiento ya fueran SAFO o SAFO-I. Este último trabajo va en la línea de los publicados en los últimos años, en los que se pone el acento sobre el papel de la hidroxiclороquina [166]. En esta revisión se analizaron cinco estudios retrospectivos, con un total de 477 embarazos. La THRVN fue significativamente superior en el grupo tratado con HCQ (OR, 3.29; 95 % CI, 1.45-7.49; P = 0.004). Además, el tratamiento con HCQ parecía conferir protección frente a presentar pérdidas fetales (OR, 0.30; 95 % CI, 0.13-0.69; P = 0.004). No obstante, la HCQ no mostró una asociación estadísticamente significativa con nacimientos pretérmino (OR, 0.43; 95 % CI, 0.13-1.37; P = 0.16) y con el retraso de crecimiento intrauterino OR 0.22 (95 % CI, 0.13-1.88; P = 0.55). En ese mismo sentido el registro HIBISCUS mostró las propiedades anti trombóticas y anti agregantes de la HCQ en la prevención primaria de pacientes con SAF [167].

Otro aspecto interesante es la coexistencia o evolución hacia enfermedades autoinmunes en las pacientes que presenten AAF y morbilidad obstétrica [168]. Jara et al planteó en 2017 la posible evolución del LES hacia SAFO-I, y eventualmente a SAFO [162]. En este estudio se realiza una asociación entre los eventos clínicos con la generación posterior de AAF, ya sean típicos o atípicos, en función de un “background” inmunológico que acompaña a la paciente en su búsqueda de gestación.

Curiosamente en nuestro estudio se encontró mayor presencia de pacientes con LES en la cohorte de SAFO-I que en la de SAFO (8.3% vs. 7.6%). Petri M realizó una revisión completa en 2020 de la evolución de pacientes con LES durante el embarazo, en las cuales se observaba una elevada presencia de abortos de primer trimestre, sobretodo en aquellas que presentaban AAF [169], pudiendo ser clasificadas también como SAFO-I. Es en este grupo, en el que también se observa una mayor evolución hacia enfermedad autoinmune (1 de cada 4 pacientes aproximadamente), lo que contrasta con el SAFO en el que sólo se encuentra en un 15%. Estas enfermedades en nuestra serie pueden resumirse en dos grandes entidades, tales como la patología tiroidea de causa inmune (en su mayoría Tiroiditis de Hashimoto), así como la asociación con enfermedades del tejido conectivo (presencia de ANAs positivos). La asociación entre patología tiroidea y SAF es de sobra conocida [170], siendo posiblemente la génesis de los AAF un epifenómeno secundario a la tiroiditis, tal y como describe Versini M en uno de sus últimos trabajos [171]. En este estudio la autora incide en la importancia de buscar su asociación en mujeres jóvenes que presenten problemas de infertilidad o directamente pérdidas gestacionales tempranas. Por otro lado, Chen HH publicó recientemente el riesgo de evolución hacia LES de las pacientes con SAF, siendo un 80.7 veces mayor que en la población general más en los cinco primeros años después del diagnóstico de SAF [172].

Clásicamente se ha postulado que el uso de un fármaco antiagregante junto a un fármaco anticoagulante aumentaba de forma significativa el riesgo de sangrado, ya sea durante el embarazo, en el trabajo de parto o en el momento de la anestesia epidural [173]. No obstante, el estudio EUROAPS muestra un riesgo bajo de sangrado en las pacientes tratadas con la terapia convencional, observándose hemorragia grave/amenazante en sólo un 1'36% de las pacientes. De hecho, las pacientes sanas ya presentan de per se un riesgo de sangrado de un 2 – 5 % en el momento del parto [174]. Otros grupos de estudio también coinciden con un porcentaje que oscila del 1'25

al 3% [175], incluso en pacientes con heparina a dosis descoagulantes (1 mg/kg/12 hrs) [176]. La heparina debería dejar de administrarse 12-24 horas previo al parto y reiniciarse en las primeras 24 horas posteriores al mismo [177]. Yelnik et al no encontró diferencias de sangrado en función de cuando se hubo parado el tratamiento [178]. En cuanto a la evolución del embarazo la viabilidad fetal, se analizaron las variables semanas de embarazo, recién nacidos vivos y peso fetal. Se compararon entre los grupos, observando recién nacidos vivos en 728/1000 casos (72.8%) del grupo de SAFO y 470/640 (73.43%) en el grupo de SAFO-I.

Por otro lado, la trombocitopenia es un hallazgo frecuente en pacientes afectas de SAFO [179], que puede verse magnificada por la trombopenia ligada al embarazo [180]. En nuestra serie no se observó ningún caso con un recuento inferior a 50.000, y tan sólo en un 6 % del total de las pacientes se observaron valores entre 90.000 y 150.000. Adicionalmente sólo se diagnosticaron 4 pacientes de trombocitopenia autoinmune o idiopática, lo cual concuerda con lo publicado en la literatura en pacientes con SAFO tratadas con heparina [181].

7. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

- El registro EUROAPS es el registro con mayor número de casos de SAFO y SAFO-I documentado hasta el año 2020.
- La prematuridad es la manifestación clínica más prevalente entre el grupo de mujeres con SAFO, seguida de abortos de primer trimestre, y pérdidas fetales de segundo y tercer trimestre. En las pacientes con SAFO predomina la vasculopatía placentaria precoz, mientras que en el SAFO-I las complicaciones obstétricas asociadas a vasculopatía placentaria tardía.
- Todas las categorías de laboratorio están representadas tanto en las pacientes con SAFO como en aquellas con SAFO-I, observándose un mayor porcentaje de pacientes con categoría I (doble o triple positividad) en el SAFO frente al SAFO-I, donde predomina la categoría IIa (AL positivo).
- La elevada prevalencia de hallazgos inflamatorios en los estudios anatomopatológicos de las placentas de mujeres con SAFO, sugiere que pueda tratarse de una entidad clínica con una patogenia mixta inflamatoria y secundariamente trombótica.
- En los casos que han sido tratados con el gold standard, no se ha podido demostrar diferencias significativas, tanto en la morbilidad obstétrica, complicaciones maternas gestacionales ni en la aparición de trombosis.
- El tratamiento de elección en pacientes afectas de SAFO y SAFO-I ha sido la combinación de AAS (100 mg/día) de forma preconcepcional, mas heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis profiláctica ajustada a peso durante toda la gestación, mejorando el pronóstico materno-fetal de las mujeres con SAFO y pudiera también tener un efecto positivo en las formas de SAFO-I sin aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas durante el embarazo, parto ni en el postparto, ni tampoco las relacionadas con la anestesia neuroaxial.

8. LINEAS DE INVESTIGACIÓN DE FUTURO

8. LINEAS DE INVESTIGACIÓN DE FUTURO

8.1. INVESTIGACIÓN BÁSICA:

Dentro de las nuevas líneas de investigación, encontramos un campo prometedor en el estudio de la transcriptómica. En los últimos años los estudios de genómica y transcriptómica, están fundamentando una base de conocimiento sobre el que explorar nuevas vías implicadas en la génesis de EAs y/o el SAF. Los próximos años se deberían poder catalogar perfiles genéticos de riesgo y su implicación con la clínica. Este conocimiento nos puede llevar a investigar por otra parte, la proteómica. En la proteómica, las vías de activación mediante las cuales se inicia la generación de autoanticuerpos, así como a través de qué vías los AAF realizan su acción, puede tener una marca propia diferencial en la proteómica de los pacientes problema. En este sentido, se podrían realizar análisis proteómicos entre pacientes sanas y afectas de SAFO, lo cual nos podría dar una impronta única de cara a individualizar el diagnóstico de para cada paciente. También es interesante conocer y desarrollar nuevos biomarcadores. Se podría relacionar la actividad de ADAMTS13 (proteasa de escisión del factor de Von Willerbrand) con la morbilidad obstétrica asociada a AAF. Otra línea de investigación subyace en la posible relación de la trombofilia congénita con el SAF, valorando la posible actividad de la prot S o la prot C como cofactores activadores del complejo antígeno-anticuerpo cuando se exponen factores de daño endotelial. Por otro lado, en los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas de detección de AAF como el TLCl (cromatografía de capa fina), debiéndose validar su uso para detectar otros Acs como los anti-vimentina/cardioplipina o el complejo anti-protrombina/anti-fosfatidilserina. Otra línea de investigación gira en torno a cultivos celulares y su relación con los AAF. Los AAF son capaces de activar a los monocitos y otros tipos celulares como los neutrófilos, células endoteliales y plaquetas, a través de los receptores endoteliales TLR-2. Se debería estudiar tanto la activación

monocitaria a través de la exposición a ATP y a los LPS de membrana, y la activación plaquetar (probablemente relacionada con la vía del mTOR).

8.2. INVESTIGACIÓN CLÍNICA:

Es obligatoria una revisión bajo el marco del EuroForum de los criterios clasificatorios de Sidney, para poder incluir las variantes incompleta y seronegativa del SAFO, así como hacer referencia a los tratamientos en estos supuestos y en el SAFO refractario. Por lo tanto, se deberá promover un manejo multidisciplinar en el que se incluya la respuesta hormonal, humoral y neuropsicológica de las pacientes ante el SAFO y el SAFO-I, para optimizar la evolución clínica y su percepción vital de la enfermedad. Gracias a esto se podrán definir nuevos perfiles fenotípicos y genotípicos. El avance en la comprensión del exposoma y microbioma y su relación con la autoinmunidad, ponen a las enfermedades autoinmunes adquiridas (como lo es el SAFO) ante la necesidad de poder definir y estudiar correctamente la epigenética de cada entidad y su impacto. El seguimiento de las pacientes podría incluir una determinación cuantitativa y cualitativa intermitente o continuada de los títulos de AAF, estudiando sus factores modificadores (fármacos, embarazos intercurrentes, enfermedades autoinmunes asociadas, episodios quirúrgicos, o infecciones entre otros). Este concepto se definiría como cinética de AAF, y revelaría un escenario novedoso e inexplorado en el manejo y seguimiento de las pacientes, así como la definición dinámica del SAFO. Para finalizar, estudios aleatorizados y metaanálisis son necesarios para poder explorar nuevas terapias inmunomoduladoras (estandarización de dosis de progesterona, estatinas, estimuladores de colonias, probióticos, fármacos biológicos desmontando la corriente general de evitar tratamientos en mujeres gestantes o en búsqueda de gestación, y poniendo el acento en la necesidad de sensibilizar a la comunidad médica con los abortos de repetición.

9. BIBLIOGRAFIA

9. BIBLIOGRAFIA

1. 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). *J Thromb Haemost.* 2006;4:295-306.
2. Harmant RC, Conley CL, Lalley JS. The nature of the coagulation defect in hemophilia; studies on platelet-free plasmas. *Am J Med*1949;6:507.
3. Beaumont JL. Acquired hemorrhagic syndrome caused by a circulating anticoagulant; inhibition of the thromboplastic function of the blood platelets; description of a specific test. *Sang.* 1954;25:1-15.
4. Ramot B, Singer K. An unusual circulating anticoagulant in systemic lupus erythematosus. *Acta Haematol.* 1956; 16:158-69.
5. Bowie EJ, Thompson JH Jr, Pascuzzi CA, Owen CA Jr. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Lab Clin Med.* 1963; 62:416-30.
6. Boffa MC, Delori P, Soulier JP. Anticoagulant factors from Viperidae venoms. Platelet phospholipid inhibitors. *Thromb Diath Haemorrh.* 1972;28:509-23.
7. Schleider MA, Nachman RL, Jaffe EA, Coleman M. A clinical study of the lupus anticoagulant. *Blood.* 1976;48:499-509.
8. Firkin BG, Howard MA, Radford N. Possible relationship between lupus inhibitor and recurrent abortion in young women. *Lancet.* 1980;16:2:366.
9. Carreras LO, Defreyn G, Machin SJ, Vermeylen J, Deman R, Spitz B, Van Assche A. Arterial thrombosis, intrauterine death and "lupus" anticoagulant: detection of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation. *Lancet.* 1981;1:244-6.
10. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, Patel BM, Mackworth-Young CG, Loizou S, Hughes GR. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and

- association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1983;26;2:1211-4.
11. Lubbe WF, Butler WS, Palmer SJ, Liggins GC. Fetal survival after prednisone suppression of maternal lupus-anticoagulant. *Lancet*. 1983; 18:1:1361-3.
 12. Hull RG, Harris EN, Morgan SH, Hughes GR. Anti-Ro antibodies and abortions in women with SLE. *Lancet*. 1983;2:1138.
 13. Alijotas Reig J. Valor clinic de l'anticoagulant de tipus lupus en l'avortament recurrent i en accidents vasculars cerebrals. Utilitat de diversos mètodes coagulomètrics. Universitat Autònoma de Barcelona, 1997
 14. McNeil HP, Hunt JE, Krilis SA. New aspects of anticardiolipin antibodies. *Clin Exp Rheumatol*. 1990;8:525-7.
 15. Egan RM, Munn RK. Catastrophic antiphospholipid antibody syndrome presenting with multiple thromboses and sites of avascular necrosis. *J Rheumatol*. 1994;21:2376-9.
 16. Oosting JD, Derksen RH, Bobbink IW, Hackeng TM, Bouma BN, de Groot PG. Antiphospholipid antibodies directed against a combination of phospholipids with prothrombin, protein C, or protein S: an explanation for their pathogenic mechanism? *Blood*. 1993;81:2618-25.
 17. Rand JH, Wu XX, Guller S, Gil J, Guha A, Scher J, Lockwood CJ. Reduction of annexin-V (placental anticoagulant protein-I) on placental villi of women with antiphospholipid antibodies and recurrent spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171:1566-72.
 18. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, Brey R, Derksen R, Harris EN, Hughes GR, Triplett DA, Khamashta MA. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum*. 1999;42:1309-11.

19. Ornoy A, Yacobi S, Matalon ST, Blank M, Blumenfeld Z, Miller RK, Shoenfeld Y. The effects of antiphospholipid antibodies obtained from women with SLE/APS and associated pregnancy loss on rat embryos and placental explants in culture. *Lupus*. 2003;12:573-8.
20. Hughes GR, Khamashta MA. Seronegative antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1127.
21. Lockshin MD, Sammaritano LR, Schwartzman S. Validation of the Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 2000;43:440-3.
22. Velásquez M, Rojas M, Abrahams VM, Escudero C, Cadavid AP. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Antiphospholipid Syndrome: Association With Clinical Manifestations. *Front Physiol*. 2018;9:1840.
23. Pignatelli P, Ettore E, Menichelli D, Pani A, Violi F, Pastori D. Seronegative antiphospholipid syndrome: refining the value of "non-criteria" antibodies for diagnosis and clinical management. *Haematologica*. 2020;10:562-572.
24. Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz-Irastorza G et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:17103.
25. Roubey RA. Antiphospholipid antibodies: immunological aspects. *Clin Immunol*. 2004;112:127-8.
26. Gibbins KJ, Mumford SL, Sjaarda LA, Branch DW, Perkins NJ, Ye A et al. Preconception antiphospholipid antibodies and risk of subsequent early pregnancy loss. *Lupus*. 2018;27:1437-1445.
27. Schreiber K, Hunt BJ. Pregnancy and Antiphospholipid Syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42:780-788.
28. Alijotas-Reig J, Vilardell-Tarres M. Is obstetric antiphospholipid syndrome a primary nonthrombotic, proinflammatory, complement-mediated disorder related to antiphospholipid antibodies? *Obstet Gynecol Surv*. 2010;65:39-45.

29. Viall CA, Chamley LW. Histopathology in the placentae of women with antiphospholipid antibodies: A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2015;14:446-71.
30. Tabacco S, Giannini A, Garufi C, Botta A, Salvi S, Del Sordo G et al. Complementemia in pregnancies with antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2019;28:1503-1509.
31. Mulla MJ, Weel IC, Potter JA, Gysler SM, Salmon JE, Peraçoli MTS et al. Antiphospholipid Antibodies Inhibit Trophoblast Toll-Like Receptor and Inflammasome Negative Regulators. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70:891-902.
32. Bećarević M. Antibodies Against Complement Components: Relevance for the Antiphospholipid Syndrome-Biomarkers of the Disease and Biopharmaceuticals. *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19:40.
33. Chaturvedi S, Brodsky RA, McCrae KR. Complement in the Pathophysiology of the Antiphospholipid Syndrome. *Front Immunol.* 2019;10:449.
34. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2017;151 Suppl 1:S43-S47.
35. De Jong A, Ziboh V, Robbins D. Antiphospholipid antibodies and platelets. *Curr Rheumatol Rep.* 2000;2:238-45.
36. Müller-Calleja N, Hollerbach A, Ritter S, Pedrosa DG, Strand D, Graf C et al. Tissue factor pathway inhibitor primes monocytes for antiphospholipid antibody-induced thrombosis. *Blood.* 2019;134:1119-1131.
37. Kujovich J, Merrill PA. Antiphospholipid antibodies and antithrombin deficiency: double trouble for pregnancy. *Am J Hematol.* 2011;86:1028-31.
38. Garrido-Gimenez C, Alijotas-Reig J. Recurrent miscarriage: causes, evaluation and management. *Postgrad Med J.* 2015;91:151-62.
39. Ortiz-Fernández L, Sawalha AH. Genetics of Antiphospholipid Syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2019;21:65.

40. Canaud G, Bienaimé F, Tabarin F, Bataillon G, Seilhean D, Noël LH et al. Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2014 24;371:303-12.
41. Urbanus RT, de Laat B. Antiphospholipid antibodies and the protein C pathway. *Lupus.* 2010;19:394-9.
42. Iurba E, Crispi F, Verlohren S. Update on the pathophysiological implications and clinical role of angiogenic factors in pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 2015;37:81-92.
43. Di Simone N, Di Nicuolo F, D'Ippolito S, Castellani R, Tersigni C, Caruso A et al. Antiphospholipid antibodies affect human endometrial angiogenesis. *Biol Reprod.* 2010;83:212-9.
44. Levy RA, Avvad E, Oliveira J, Porto LC. Placental pathology in antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 1998;7 Suppl 2:S81-5.
45. Scambi C, Ugolini S, Tonello M, Bortolami O, De Franceschi L, Castagna A et al. Complement activation in the plasma and placentas of women with different subsets of antiphospholipid syndrome. *Am J Reprod Immunol.* 2019;82:e13185.
46. Alijotas-Reig J. Sistema del complemento como pieza clave en la patogenia del síndrome antifosfolipídico obstétrico [The complement system as a main actor in the pathogenesis of obstetric antiphospholipid syndrome]. *Med Clin (Barc).* 2010;134:30-4.
47. Perricone C, De Carolis C, Giacomelli R, Zaccari G, Cipriani P, Bizzi E, Perricone R. High levels of NK cells in the peripheral blood of patients affected with anti-phospholipid syndrome and recurrent spontaneous abortion: a potential new hypothesis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:1574-8.
48. Leon-Martinez D, Mulla MJ, Han CS, Chamley LW, Abrahams VM. Modulation of trophoblast function by concurrent hyperglycemia and antiphospholipid antibodies is in part TLR4-dependent. *Am J Reprod Immunol.* 2018;80:e13045.

49. Alijotas-Reig J, Palacio-Garcia C, Farran-Codina I, Ruiz-Romance M, Llurba E, Vilardell-Tarres M. Circulating cell-derived microparticles in severe preeclampsia and in fetal growth restriction. *Am J Reprod Immunol.* 2012;67:140-51.
50. van den Hoogen LL, van Roon JAG, Mertens JS, Wienke J, Lopes AP, de Jager W et al. Galectin-9 is an easy to measure biomarker for the interferon signature in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:1810-1814.
51. Wu C, Thalhamer T, Franca RF, Xiao S, Wang C, Hotta C et al. Galectin-9-CD44 interaction enhances stability and function of adaptive regulatory T cells. *Immunity.* 2014;41:270-82.
52. Appenzeller S, Souza FH, Wagner Silva de Souza A, Shoenfeld Y, de Carvalho JF. HELLP syndrome and its relationship with antiphospholipid syndrome and antiphospholipid antibodies. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41:517-23.
53. Fischer-Betz R, Specker C. Pregnancy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31:397-414.
54. Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Colafrancesco S, Conti F, Valesini G, Rosário C et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Autoimmun Rev.* 2014;13:699-707.
55. Sciascia S, Radin M. Thrombotic antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2018 Oct;27(1_suppl):21-27.
56. de Groot PG, de Laat B. Mechanisms of thrombosis in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31:334-341.
57. Sciascia S, Amigo MC, Roccatello D, Khamashta M. Diagnosing antiphospholipid syndrome: 'extra-criteria' manifestations and technical advances. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13:548-560.

58. Espinosa G, Cervera R. Current treatment of antiphospholipid syndrome: lights and shadows. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11:586-96.
59. Alijotas-Reig J, Casellas-Caro M, Ferrer-Oliveras R, Llurba-Olive E, Hermosilla E, Vilardell-Tarres M, Cabero-Roura L. Are anti-beta-glycoprotein-I antibodies markers for recurrent pregnancy loss in lupus anticoagulant/anticardiolipin seronegative women? *Am J Reprod Immunol*. 2008;60:229-37.
60. Ferreira TG, Delhommeau F, Johanel C, Gerotziapas G, Bornes M, Cohen J et al. Annexin-A5 resistance and non-criteria antibodies for the diagnosis of seronegative antiphospholipid syndrome. *Clin Rheumatol*. 2020;39:1167-1171.
61. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, Erkan D, Boffa MC, Piette JC et al.; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*. 2003;12:530-4.
62. Silver RM. Catastrophic antiphospholipid syndrome and pregnancy. *Semin Perinatol*. 2018;42:26-32.
63. Espinosa G, Rodríguez-Pintó I, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: an update. *Panminerva Med*. 2017;59:254-268.
64. Rodríguez-Pintó I, Soriano A, Espinosa G, Shoenfeld Y, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: an orchestra with several musicians. *Isr Med Assoc J*. 2014;16:585-6.
65. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, LLurba E, Ruffatti A, Tincani et al. Comparative study between obstetric antiphospholipid syndrome and obstetric morbidity related with antiphospholipid antibodies. *Med Clin (Barc)*. 2018;151:215-222.
66. 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. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1296-1304.

67. Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Alijotas-Reig J. Obstetric antiphospholipid syndrome. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2016;216:135-45.
68. Branch DW. What's new in obstetric antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019;2019:421-425.
69. Chaturvedi S, McCrae KR. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev*. 2017 Nov;31(6):406-417.
70. Esteve-Valverde E, Bonet-Álvarez M, Baraldès-Farré MA, Alijotas-Reig J. Multiple Pulmonary and Splenic Infarcts Triggered by Acute CMV Infection and Transient Double Antiphospholipid Antibody Positivity in a Patient Carrier for JAK-2 Mutation *Lupus Open Acces* 2016. doi 10.35248/2684-1630.16.1.101
71. Tebo AE. Laboratory Evaluation of Antiphospholipid Syndrome: An Update on Autoantibody Testing. *Clin Lab Med*. 2019;39:553-565.
72. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M et al; Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. 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.
73. Devreese KMJ, Ortel TL, Pengo V, de Laat B; Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;16:809-813.
74. Sciascia S, Cosseddu D, Montaruli B, Kuzenko A, Bertero MT. Risk Scale for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1517-8.
75. Otomo K, Atsumi T, Amengual O, Fujieda Y, Kato M, Oku K et al. Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis Rheum*. 2012;64:504-12.

76. Radin M, Sciascia S, Erkan D, Pengo V, Tektonidou MG, Ugarte A et al. The adjusted global antiphospholipid syndrome score (aGAPSS) and the risk of recurrent thrombosis: Results from the APS ACTION cohort. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49:464-468.
77. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52:1397-403.
78. Schreiber K, Radin M, Cecchi I, Rubini E, Roccatello D, Jacobsen S et al. The global antiphospholipid syndrome score in women with systemic lupus erythematosus and adverse pregnancy outcomes. *Clin Exp Rheumatol.* 2020 Nov 12. Epub ahead of print. PMID: 33200742.
79. Belizna C, Stojanovich L, Cohen-Tervaert JW, Fassot C, Henrion D, Loufrani L et al. Primary antiphospholipid syndrome and antiphospholipid syndrome associated to systemic lupus: Are they different entities? *Autoimmun Rev.* 2018;17:739-745.
80. Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R; EUROAPS Study Group. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): a preliminary first year report. *Lupus.* 2012;21:766-8.
81. Deroux A, Dumestre-Perard C, Dunand-Faure C, Bouillet L, Hoffmann P. Female Infertility and Serum Auto-antibodies: a Systematic Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;53:78-86.
82. 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.

83. Lackner KJ, Müller-Calleja N. Cofactor-Independent Antiphospholipid Antibodies: Implications for Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Antiphospholipid Syndrome. *Hamostaseologie*. 2019;39:188-194.
84. Mekinian A, Loire-Berson P, Nicaise-Roland P, Lachassinne E, Stirnemann J, Boffa MC et al. Outcomes and treatment of obstetrical antiphospholipid syndrome in women with low antiphospholipid antibody levels. *J Reprod Immunol*. 2012;94:222-6.
85. Gardiner C, Hills J, Machin SJ, Cohen H. Diagnosis of antiphospholipid syndrome in routine clinical practice. *Lupus*. 2013;22:18-25.
86. Nayfe R, Uthman I, Aoun J, Saad Aldin E, Merashli M, Khamashta MA. Seronegative antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:1358-67.
87. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Sáez-Comet L, Lefkou E, Mekinian A et al. Comparative study of obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) and non-criteria obstetric APS (NC-OAPS): report of 1640 cases from the EUROAPS registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59:1306-1314.
88. Alijotas-reig J. Does incomplete obstetric antiphospholipid syndrome really exist? *Med Clin (Barc)* 2021;S0025-7753(21)00040-3.
89. Devreese KMJ. How to Interpret Antiphospholipid Laboratory Tests. *Curr Rheumatol Rep*. 2020;22:38.
90. Cohen H, Cuadrado MJ, Erkan D, Duarte-Garcia A, Isenberg DA, Knight JS et al.. 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Treatment Trends. *Lupus*. 2020;29:1571-1593.
91. Liu T, Gu J, Wan L, Hu Q, Teng J, Liu H et al. "Non-criteria" antiphospholipid antibodies add value to antiphospholipid syndrome diagnoses in a large Chinese cohort. *Arthritis Res Ther*. 2020;22:33.

92. Conti F, Capozzi A, Truglia S, Lococo E, Longo A, Misasi R et al. The mosaic of "seronegative" antiphospholipid syndrome. *J Immunol Res.* 2014;2014:389601.
93. Pengo V, Bison E, Banzato A, Zoppellaro G, Jose SP, Denas G. Lupus Anticoagulant Testing: Diluted Russell Viper Venom Time (dRVVT). *Methods Mol Biol.* 2017;1646:169-176.
94. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, De Groot PG; Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. 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.
95. Hoxha A, Banzato A, Ruffatti A, Pengo V. Detection of lupus anticoagulant in the era of direct oral anticoagulants. *Autoimmun Rev.* 2017;16:173-178.
96. Winter WE, Flax SD, Harris NS. Coagulation Testing in the Core Laboratory. *Lab Med.* 2017;48:295-313.
97. De Carolis S, Tabacco S, Rizzo F, Perrone G, Garufi C, Botta A et al. Association between false-positive TORCH and antiphospholipid antibodies in healthy pregnant women. *Lupus.* 2018;27:841-846.
98. Alegre A, Alberca I, Herraes J, Vicente V. Lupus anticoagulant and false positive serological tests for syphilis. *Haematologia (Budap).* 1987;20:117-9.
99. Tripodi A, Chantarangkul V. Lupus Anticoagulant Testing: Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) and Silica Clotting Time (SCT). *Methods Mol Biol.* 2017;1646:177-183.
100. Cohen H, Mackie IJ, Devreese KMJ; International Society for Thrombosis and Haemostasis Scientific and Standardization Committee for Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. Clinical and laboratory practice for lupus anticoagulant testing: An International Society of Thrombosis and

- Haemostasis Scientific and Standardization Committee survey. *J Thromb Haemost.* 2019;17:1715-1732.
101. Molhoek JE, de Groot PG, Urbanus RT. The Lupus Anticoagulant Paradox. *Semin Thromb Hemost.* 2018;44:445-452.
102. De Kesel PM, Devreese KMJ. Direct oral anticoagulant adsorption: Impact on lupus anticoagulant testing-Review of the literature and evaluation on spiked and patient samples. *J Thromb Haemost.* 2020;18:2003-2017.
103. Ferrandis R, Llau JV, Sanz JF, Cassinello CM, González-Larrocha Ó, Matoses SM et al; RA-ACOD investigators. Periprocedural Direct Oral Anticoagulant Management: The RA-ACOD Prospective, Multicenter Real-World Registry. *TH Open.* 2020;4:e127-e137.
104. Cohen H, Efthymiou M, Isenberg DA. Use of direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2018;16:1028-1039.
105. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E. Pregnancy and autoimmune diseases. *Med Clin (Barc).* 2017;148:161-163.
106. Shah NM, Imami N, Johnson MR. Progesterone Modulation of Pregnancy-Related Immune Responses. *Front Immunol.* 2018;9:1293.
107. Trenti A, Tedesco S, Boscaro C, Trevisi L, Bolego C, Cignarella A. Estrogen, Angiogenesis, Immunity and Cell Metabolism: Solving the Puzzle. *Int J Mol Sci.* 2018;19:859.
108. Shah NM, Lai PF, Imami N, Johnson MR. Progesterone-Related Immune Modulation of Pregnancy and Labor. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:198.
109. Borba VV, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Exacerbations of autoimmune diseases during pregnancy and postpartum. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33:101321.
110. Tincani A, Nalli C, Khizroeva J, Bitsadze V, Lojcono A et al. Autoimmune diseases and pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33:101322.

111. Østensen M, Andreoli L, Brucato A, Cetin I, Chambers C, Clowse ME et al. State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2015;14:376-86.
112. Kwak JY, Gilman-Sachs A, Beaman KD, Beer AE. Reproductive outcome in women with recurrent spontaneous abortions of alloimmune and autoimmune causes: preconception versus postconception treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:1787-95; discussion 1795-8.
113. Lynch A, Silver R, Emlen W. Antiphospholipid antibodies in healthy pregnant women. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;23:55-70.
114. Topping J, Quenby S, Farquharson R, Malia R, Greaves M. Marked variation in antiphospholipid antibodies during pregnancy: relationships to pregnancy outcome. *Hum Reprod.* 1999;14:224-8.
115. Masamoto H, Toma T, Sakumoto K, Kanazawa K. Clearance of antiphospholipid antibodies in pregnancies treated with heparin. *Obstet Gynecol.* 2001;97:394-8.
116. Alijotas-Reig J, Ferrer-Raventós JC. Trombofilia congénita y aborto recurrente: estrategias diagnósticas y recomendaciones terapéuticas [Recurrent miscarriage and inherited thrombophilia: diagnostic work-out and therapeutic management]. *Med Clin (Barc).* 2005;125:626-31.
117. Mekinian A, Loire-Berson P, Nicaise-Roland P, Lachassinne E, Stirnemann J, Boffa MC, Chollet-Martin S, Carbillon L, Fain O. Outcomes and treatment of obstetrical antiphospholipid syndrome in women with low antiphospholipid antibody levels. *J Reprod Immunol.* 2012;94:222-6.
118. Bitsadze V, Nalli C, Khizroeva J, Lini D, Andreoli L, Lojacono A et al. "APS pregnancy - The offspring". *Lupus.* 2020;29:1336-1345.
119. Borba VV, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Prolactin and Autoimmunity. *Front Immunol.* 2018;9:73.

120. Alijotas-Reig J. Treatment of refractory obstetric antiphospholipid syndrome: the state of the art and new trends in the therapeutic management. *Lupus*. 2013;22:6-17.
121. Andrade D, Tektonidou M. Emerging Therapies in Antiphospholipid Syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18:22.
122. Chighizola CB, Andreoli L, Gerosa M, Tincani A, Ruffatti A, Meroni PL. The treatment of anti-phospholipid syndrome: A comprehensive clinical approach. *J Autoimmun*. 2018;90:1-27.
123. Hoxha A, Favaro M, Calligaro A, Del Ross T, Ruffatti AT, Infantolino C et al. Upgrading Therapy Strategy Improves Pregnancy Outcome in Antiphospholipid Syndrome: A Cohort Management Study. *Thromb Haemost*. 2020;120:36-43.
124. Djulbegovic M, Lee AI. An Update on the "Novel" and Direct Oral Anticoagulants, and Long-Term Anticoagulant Therapy. *Clin Chest Med*. 2018;39:583-593.
125. Cohen H, Sayar Z, Efthymiou M, Gaspar P, Richards T, Isenberg D. Management of anticoagulant-refractory thrombotic antiphospholipid syndrome. *Lancet Haematol*. 2020;7:e613-e623.
126. Dobrowolski C, Erkan D. Treatment of antiphospholipid syndrome beyond anticoagulation. *Clin Immunol*. 2019;206:53-62.
127. Belizna C, Pregnotato 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. *Autoimmun Rev*. 2018;17:1153-1168.
128. Ruffatti A, Hoxha A, Favaro M, Tonello M, Colpo A, Cucchini U et al. Additional Treatments for High-Risk Obstetric Antiphospholipid Syndrome: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;53:28-39.

129. Haas DM, Hathaway TJ, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019:CD003511.
130. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Llurba E, Gris JM. Treatment of refractory poor aPL-related obstetric outcomes with TNF-alpha blockers: Maternal-fetal outcomes in a series of 18 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49:314-318.
131. Gao R, Zeng R, Qing P, Meng C, Cheng K, Zhang S et al. Antiphospholipid antibodies and Pregnancy Outcome of Assisted Reproductive Treatment: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Reprod Immunol.* 2021:e13470.
132. 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. *Autoimmun Rev.* 2017;16:730-734.
133. Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Gil-Aliberas N, Baraldès-Farré A, Llurba E, Alijotas-Reig J. Pravastatin for Preventing and Treating Preeclampsia: A Systematic Review. *Obstet Gynecol Surv.* 2018;73:40-55.
134. Tinti MG, Carnevale V, Inglese M, Molinaro F, Bernal M, Migliore A, De Cata A. Eculizumab in refractory catastrophic antiphospholipid syndrome: a case report and systematic review of the literature. *Clin Exp Med.* 2019;19:281-288.
135. Baird EJ. Identification and Management of Obstetric Hemorrhage. *Anesthesiol Clin.* 2017;35:15-34.
136. Yelnik CM, Lambert M, Drumez E, Le Guern V, Bacri JL, Guerra MM et al. Bleeding complications and antithrombotic treatment in 264 pregnancies in antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2018;27:1679-1686.
137. Gris JC, Bouvier S, Nouvellon E, Lissalde-Lavigne G, Mercier E, Balducchi JP, Marès P. Antiphospholipid antibodies and the risk of pregnancy complications. *Thromb Res.* 2017;151 Suppl 1:S34-S37.

138. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Sáez-Comet L, Lefkou E, Mekinian A et al. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 1000 consecutive cases. *Autoimmun Rev.* 2019;18:406-414.
139. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Sáez-Comet L, Lefkou E, Mekinian A et al. Comparative study of obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) and non-criteria obstetric APS (NC-OAPS): report of 1640 cases from the EUROAPS registry. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59:1306-1314.
140. Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R, Ruffatti A, Tincani A, Lefkou E, Bertero MT et al. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 247 consecutive cases. *Autoimmun Rev.* 2015;14:387-95.
141. Pires Da Rosa G, Rodríguez-Pintó I, Cervera R, Espinosa G. Management of patients with antiphospholipid antibodies: what to do in laboratory scenarios that do not fit the guidelines. *Expert Rev Hematol.* 2021;16:1-10.
142. Radin M, Cecchi I, Rubini E, Schreiber K, Roccatello D, Mahler M, Sciascia S. Prevalence and significance of anti-phosphatidylserine antibodies: A pooled analysis in 5992 patients. *Thromb Res.* 2018;170:28-31.
143. Zuily S, Clerc-Urmès I, Bauman C, Andrade D, Sciascia S, Pengo V et al. Cluster analysis for the identification of clinical phenotypes among antiphospholipid antibody-positive patients from the APS ACTION Registry. *Lupus.* 2020 Jul 23:961203320940776.
144. 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. *Thromb Haemost.* 2018;118:639-646.
145. Tonello M, Mattia E, Del Ross T, Favaro M, Calligaro A, Hoxha A et al. Clinical value of anti-domain I- β 2Glycoprotein 1 antibodies in antiphospholipid antibody

- carriers. A single centre, prospective observational follow-up study. *Clin Chim Acta*. 2018;485:74-78.
146. Radin M, Cecchi I, Roccatello D, Meroni PL, Sciascia S. Prevalence and Thrombotic Risk Assessment of Anti- β 2 Glycoprotein I Domain I Antibodies: A Systematic Review. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44:466-474.
147. Uthman I, Noureldine MHA, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Management of antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:155-161.
148. Ruffatti A, Favaro M, Calligaro A, Zambon A, Del Ross T. Management of pregnant women with antiphospholipid antibodies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15:347-358.
149. Ruffatti A, Tonello M, Favaro M, Del Ross T, Calligaro A, Ruffatti AT et al. The efficacy and safety of second-line treatments of refractory and/or high risk pregnant antiphospholipid syndrome patients. A systematic literature review analyzing 313 pregnancies. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51:28-35.
150. Abisror N, Mekinian A, Brechignac S, Ruffatti A, Carbillon L, Fain O. Inefficacy of plasma exchanges associated to rituximab in refractory obstetrical antiphospholipid syndrome. *Presse Med*. 2015;44:100-2.
151. Marder W, Knight JS, Kaplan MJ, Somers EC, Zhang X, O'Dell AA et al. Placental histology and neutrophil extracellular traps in lupus and pre-eclampsia pregnancies. *Lupus Sci Med*. 2016;3:e000134.
152. Revaux A, Mekinian A, Nicaise P, Bucourt M, Cornelis F, Lachassinne E et al. Antiphospholipid syndrome and other autoimmune diseases associated with chronic intervillitis. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291:1229-36.
153. Mekinian A, Costedoat-Chalumeau N, Masseur A, Botta A, Chudzinski A, Theulin A et al. Chronic histiocytic intervillitis: outcome, associated diseases and treatment in a multicenter prospective study. *Autoimmunity*. 2015;48:40-5.

154. Drozdinsky G, Hadar E, Shmueli A, Gabbay-Benziv R, Shiber S. Obstetric antiphospholipid syndrome and long term arterial thrombosis risk. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;44:371-375.
155. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7:330-9.
156. Udry S, Morales-Pérez S, Belizna C, Aranda F, Esteve-Valverde E, Peres-Wingeyr S et al. Clinical and therapeutic value of the adjusted global antiphospholipid score in primary obstetric antiphospholipid síndrome. *Rheumatology (Oxford)* [In press].
157. Jiang H, Wang CH, Jiang N, Li J, Wu CY, Wang Q et al. Clinical characteristics and prognosis of patients with isolated thrombotic vs. obstetric antiphospholipid syndrome: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2021;23:138.
158. Ruffatti A, Tonello M, Cavazzana A, Bagatella P, Pengo V. Laboratory classification categories and pregnancy outcome in patients with primary antiphospholipid syndrome prescribed antithrombotic therapy. *Thromb Res*. 2009;123:482-7.
159. Pengo V, Banzato A, Denas G, Jose SP, Bison E, Hoxha A, Ruffatti A. Correct laboratory approach to APS diagnosis and monitoring. *Autoimmun Rev*. 2013;12:832-4.
160. Gebhart J, Posch F, Koder S, Quehenberger P, Perkmann T, Kuessel L, Ay C, Pabinger I. High risk of adverse pregnancy outcomes in women with a persistent lupus anticoagulant. *Blood Adv*. 2019;3:769-776.
161. Rodriguez-Garcia JL, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Sanna G, Ateka-Barrutia O, Khamashta MA. Clinical manifestations of antiphospholipid syndrome (APS) with and without antiphospholipid antibodies (the so-called 'seronegative APS'). *Ann Rheum Dis*. 2012;71:242-4.

162. Jara LJ, Medina G, Cruz-Cruz P, Olivares-Rivera J, Duarte-Salazar C, Saavedra MA. Non-Criteria or Seronegative Obstetric Antiphospholipid Syndrome? *Isr Med Assoc J.* 2017;19:382-386.
163. Conti F, Andreoli L, Crisafulli F, Mancuso S, Truglia S, Tektonidou MG. Does seronegative obstetric APS exist? "pro" and "cons". *Autoimmun Rev.* 2019;18:102407.
164. Litvinova E, Darnige L, Kirilovsky A, Burnel Y, de Luna G, Dragon-Durey MA. Prevalence and Significance of Non-conventional Antiphospholipid Antibodies in Patients With Clinical APS Criteria. *Front Immunol.* 2018 14;9:2971.
165. Abisror N, Nguyen Y, Marozio L, Esteve Valverde E, Udry S, Pleguezuelo DE et al. Obstetrical outcome and treatments in seronegative primary APS: data from European retrospective study. *RMD Open.* 2020;6(2):0.
166. Tian Y, Xu J, Chen D, Yang C, Peng B. The additional use of hydroxychloroquine can improve the live birth rate in pregnant women with persistent positive antiphospholipid antibodies: A systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50:102121.
167. Belizna C, Pregnotato 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. *Autoimmun Rev.* 2018 ;17:1153-1168.
168. Marder W, Littlejohn EA, Somers EC. Pregnancy and autoimmune connective tissue diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016;30:63-80.
169. Petri M. Pregnancy and Systemic Lupus Erythematosus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020;64:24-30.
170. D'Ippolito S, Ticconi C, Tersigni C, Garofalo S, Martino C, Lanzone A et al. The pathogenic role of autoantibodies in recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol.* 2020;83:e13200.

171. Versini M. Thyroid Autoimmunity and Antiphospholipid Syndrome: Not Such a Trivial Association. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:175.
172. Chen H-H, Lin CH-H, Chao W-CH. Risk of systemic lupus erythematosus in patients with antiphospholipid syndrome: A population-based study. *Front Med* 2021, 8:654791. Doi: 10.3389/fmed.2021.654791.
173. Horlocker TT. Low molecular weight heparin and neuraxial anesthesia. *Thromb Res*. 2001;101:V141-54.
174. Leffert LR, Dubois HM, Butwick AJ, Carvalho B, Houle TT, Landau R. Neuraxial Anesthesia in Obstetric Patients Receiving Thromboprophylaxis With Unfractionated or Low-Molecular-Weight Heparin: A Systematic Review of Spinal Epidural Hematoma. *Anesth Analg*. 2017;125:223-231.
175. Pujic B, Holo-Djilvesi N, Djilvesi D, Palmer CM. Epidural hematoma following low molecular weight heparin prophylaxis and spinal anesthesia for cesarean delivery. *Int J Obstet Anesth*. 2019;37:118-121.
176. Kaushal M, Rubin RE, Kaye AD, Gritsenko K. Anticoagulation and Neuraxial/Peripheral Anesthesia. *Anesthesiol Clin*. 2017;35:e21-e39.
177. Enakpene CA, Pontarelli KN, Della Torre M. Comparison of Continuation of Low-Molecular-Weight Heparin versus Switching to Unfractionated Heparin in the Peripartum. *Am J Perinatol*. 2020;37:304-312.
178. Yelnik CM, Lambert M, Drumez E, Le Guern V, Bacri JL, Guerra MM et al. Bleeding complications and antithrombotic treatment in 264 pregnancies in antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2018;27:1679-1686.
179. Artim-Esen B, Diz-Küçükaya R, İnanç M. The significance and management of thrombocytopenia in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17:14.
180. Pishko AM, Levine LD, Cines DB. Thrombocytopenia in pregnancy: Diagnosis and approach to management. *Blood Rev*. 2020;40:100638.

181. Prince M, Wenham T. Heparin-induced thrombocytopenia. *Postgrad Med J*. 2018;94:453-457. doi: 10.1136/postgradmedj-2018-135702.

10. ANEXOS

10.2 ANEXO 2 (CAPTURA DE PANTALLA DE LA WEB DEL REGISTRO)

The screenshot shows the homepage of the EUROAPS website. At the top, the text reads "EUROAPS | European Registry Obstetrical Anti-Phospholipid Antibody Syndrome". Below this is a large banner with the word "EUROAPS" in white letters on a dark background. To the right of the banner is a circular logo featuring a white horse on a blue background with yellow stars around the perimeter. A navigation menu below the banner includes links for HOME, PRESENTATION, PROJECT, OBJECTIVES, TEAM, JOIN WITH US, THE REGISTER, CONTACT, and FAQ.

The main content area features a blog post titled "New Online Database" posted by "euroaps" on March 6, 2015. The post text reads: "Dear colleagues, We are proud to announce the new online database. You will have to click on the link below, and you will be automatically redirected to our new site." followed by a long URL and "Than you so much!". A "Leave a Comment" link is visible below the text. The post is categorized as "Uncategorized".

On the right side of the page, there is a sidebar with several sections: "VISITORS" with a "contador de visitas" icon and "Alojamiento WEB"; "BLOGROLL" with a list of links including "European Forum on Antiphospholipid Syndrom", "Institut de Recerca Vall d'Hebron", and "NEW ONLINE DATABASE".

At the bottom of the page, there is a footer section titled "HOME" posted by "euroaps" on April 7, 2010, with the text "European Registry on Obstetrical Anti-Phospholipid Antibody Syndrome (EUROAPS)".

10.3 ANEXO 3 (Aprobación del CEIC)



Pg. Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
Tel. 93 489 38 91
Fax 93 489 41 80
ceic@vhir.org

ID-RTF066
ID-RTF067

VALL D'HEBRON UNIVERSITY HOSPITAL CLINICAL RESEARCH ETHICS OF COMMITTEE AND RESEARCH PROJECT COMMISSION REPORT

Mrs. Mireia Navarro Sebastián, Secretary of the Clinical Research Ethics Committee at the Hospital Universitari Vall d'Hebron from Barcelona,

CERTIFIES

The Hospital Universitari Vall d'Hebron Clinical Research Ethics Committee , in which the research project commission is integrated, met in regular session No 175 last 26/03/2010 and evaluated the research project PR(AG)34/2010, dated 01/03/2010, entitled "*Creación del registro europeo del síndrome antifosfolipidico obstetrico.*" whose principal investigator Dr. Jaume Alijotas Reig, Internal Medicine Service of our center.

The result of the evaluation was as follows:

DICTAMEN FAVORABLE

The Committee in its composition as in the SOP (Standard Operating Procedure) meets GCP (CPMP/ICH/135/95) and Royal Decree 223/2004, and its current composition is:

Chain person: Gallego Melcón, Soledad. Doctor
Vice President Segarra Sarries, Joan. Lawyer
Secretary: Navarro Sebastián, Mireia. Chemist
Vocals: Armadans Gil, Lluís. Doctor
Azpiroz Vidaur, Fernando. Doctor
Corona Pérez-Cardona, Pablo. Doctor
Cucurull Folgera, Esther. Physician Pharmacologist
Latorre Arteche, Francisco. Doctor
De Torres Ramírez, Inés M. Doctor
Fernández Liz, Eladio. Primary care Pharmaceutics
Ferreira González, Ignacio. Doctor
Fuentelsaz Gallego, Carmen. Nurse



Institut Català
de la Salut

Hospital Universitari Vall d'Hebron
Universitat Autònoma de Barcelona

Fuentes Camps, Inmaculada. Physician Pharmacologist
Guardia Massó, Jaume. Doctor
Hortal Ibarra, Juan Carlos. Law University Profesor
Montoro Ronsano, J. Bruno. Hospital Pharmacologist
Rodríguez Gallego, Alexis. Physician Pharmacologist
Sánchez Raya, Judith. Doctor
Solé Orsola, Marta. Nurse
Suñé Martín, Pilar. Hospital Pharmacologist
Vargas Blasco, Víctor. Doctor
Vilca Yengle, Luz María. Doctor

At the meeting of the Clinical Research Ethics Committee fulfilled the quorum provisions of law.

In the case of a project to evaluate where a member is a researcher / collaborator, he will be absent from the meeting during discussion of the project.

**MIREIA NAVARRO
SEBASTIAN**

Firmado digitalmente por MIREIA NAVARRO
SEBASTIAN
Nombre de reconocimiento (DN): c=ES, ou=Vegeu
[https://www.catcert.cat/veridCAT/c/03_ou=Serveis
Publics de Certificacio CPXSA-2, sn=NAVARRO
SEBASTIAN, givenName=MIREIA,
serialNumber=38121226Z, cn=MIREIA NAVARRO
SEBASTIAN](https://www.catcert.cat/veridCAT/c/03_ou=Serveis
Publics de Certificacio CPXSA-2, sn=NAVARRO
SEBASTIAN, givenName=MIREIA,
serialNumber=38121226Z, cn=MIREIA NAVARRO
SEBASTIAN)
Fecha: 2015.07.14 14:23:33 +02'00'

Sra. Mireia Navarro

Secretary of the Clinical Research Ethics Committee

Hospital Universitario Vall d'Hebron

Barcelona, March 26th, 2010

10.4: Publicaciones del doctorando relacionadas con la temática de la tesis doctoral

10.4.1. Síndrome Antifosfolípido Obstétrico. **Esteve-Valverde E**, Ferrer-Oliveras R, Alijotas-Reig J. Rev Clin Esp. 2016 Apr;216(3):135-45. IF: 0.97



REVISIÓN

Síndrome antifosfolípido obstétrico

E. Esteve-Valverde^{a,c}, R. Ferrer-Oliveras^b y J. Alijotas-Reig^{c,*}

a Servicio de Medicina Interna, Althaia, Xarxa Assistencial de Manresa, Barcelona, España

b Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

c Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Universitat Autònoma, Barcelona, España

10.4.2. Treatment with immunosuppressive and biologic drugs of pregnant women with systemic rheumatic or autoimmune disease. Alijotas-Reig J, **Esteve-Valverde E**, Ferrer-Oliveras R. Med Clin (Barc). 2016 Oct 21;147(8):352-360. doi: 10.1016/j.medcli.2016.05.020. Review. Spanish. IF: 1.26

Med Clin (Barc). 2016;147(8):352-360



MEDICINA CLINICA



Revisión

Tratamiento de las gestantes con enfermedades reumáticas o autoinmunitarias sistémicas con fármacos inmunodepresores y biológicos



Jaume Alijotas-Reig^{a,*}, Enrique Esteve-Valverde^{a,b} y Raquel Ferrer-Oliveras^c

^a Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Servicio de Medicina Interna, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Servicio de Medicina Interna, Althaia, Xarxa Assistencial de Manresa, Manresa, Barcelona, España

^c Servicio de Obstetricia y Ginecología, Fundació-Hospital del Esperit Sant, Santa Coloma de Gramanet, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

RESUMEN

Historia del artículo:

Recibido el 10 de mayo de 2016 Aceptado el 12 de mayo de 2016 On-line el 5 de julio de 2016

Las enfermedades reumáticas y autoinmunitarias afectan a mujeres y, en menor medida, también a hombres en edad fértil. Estas deben estar sin actividad clínica antes de la concepción, lo que suele conseguirse con fármacos inmunodepresores/antiinflamatorios. Un 50% de los embarazos en este colectivo no serán planificados. Los profesionales debemos conocer los efectos embrio/fetotóxicos de estos fármacos, así como sus consecuencias negativas sobre la gestación y la lactancia. Esta revisión actualizada hasta enero de 2016 permite concluir que la mayoría de los inmunodepresores disponibles, incluidos los inhibidores del TNF, se pueden utilizar antes y durante la gestación, con la excepción de ciclofosfamida, metotrexato, micofenolato y leflunomida. Se puede lactar exceptuando si se usa metotrexato, leflunomida, micofenolato y ciclofosfamida. Parece que abatacept, belimumab, rituximab, tocilizumab y anakinra son seguros durante la gestación y la lactancia. Exceptuando ciclofosfamida y sulfasalazina, no se han comunicado efectos sobre la calidad espermática ni un aumento de embriofetopatías en hombres tratados con inmunodepresores.

10.4.3: 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. Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R, Esteve-Valverde E, Ruffatti A, Tincani A, Lefkou E, Bertero MT, Espinosa G, Coloma E, de Carolis S, Rovere-Querini P, Cinti V, Picardo E, Fredi M, Mekinian A; EUROAPS Study Group. *Am J Reprod Immunol.* 2016 Aug;76(2):164-71. IF: 2.96



WILEY

ORIGINAL ARTICLE

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

Aim: To analyse the prevalence and effects of inherited thrombophilic disorders (ITD) on maternal–foetal outcomes in cases of antiphospholipid antibody related to obstetric complications.

Methods: Women with obstetric complaints who tested positive for aPL and with inherited thrombophilia were prospectively and retrospectively included.

Results: ITD data were available in 208 of 338: 147 had obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) and 61 aPL-related obstetric morbidity (OMAPS). 24.1% had ITD. Laboratory categories I and IIa were more related to OAPS-ITD and IIb and IIc to OMAPS-ITD. No significant differences in obstetric complaints were observed. Regarding ITD carriers, treatment rates were higher in OAPS than in OMAPS for LMWH and LDA plus LMWH ($P=.002$).

Conclusion: Cases with aPL-related OAPS/OMAPS showed no differences in maternal–foetal outcomes regardless of the presence of one ITD. Maternal thrombotic risk was low, with ITD-positive cases included. Registry data concur with Sydney criteria, whereby aPL-ITD-positive patients are classified as having antiphospholipid syndrome.

KEYWORDS

antiphospholipid antibody, inherited thrombophilia, obstetric outcome, thrombosis, treatment

10.4.4: Pregnancy and autoimmune diseases. Alijotas-Reig J, **Esteve-Valverde E** *Med Clin (Barc)*. 2017 Feb 23;148(4):161-163. doi: 10.1016/j.medcli.2016.11.008. Epub 2016 Dec 27. English, Spanish. IF: 1.12



MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Editorial

Embarazo y enfermedades autoinmunitarias

Pregnancy and autoimmune diseases

Jaume Alijotas-Reig^{a,b,*} y Enrique Esteve-Valverde^{a,c}

^a Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

^b Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma, Barcelona, España

^c Servicio de Medicina Interna, Althaia, Xarxa Assistencial de Manresa, Manresa, Barcelona, España

10.4.5: Tumor Necrosis Factor-Alpha and Pregnancy: Focus on Biologics. An Updated and Comprehensive Review. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Llurba E, Gris JM. Clin Rev Allergy Immunol. 2017 Aug;53(1):40-53. doi: 10.1007/s12016-016-8596-x. Review. IF: 5.26

Clinic Rev Allerg Immunol
DOI 10.1007/s12016-016-8596-x



Tumor Necrosis Factor-Alpha and Pregnancy: Focus on Biologics. An Updated and Comprehensive Review

Jaume Alijotas-Reig^{1,2} · Enrique Esteve-Valverde³ ·
Raquel Ferrer-Oliveras⁴ · Elisa Llurba^{5,6} · Josep Maria Gris⁷

10.4.6: Refractory obstetrical antiphospholipid syndrome: Features, treatment and outcome in a European multicenter retrospective study. Mekinian A, Alijotas-Reig J, Carrat F, Costedoat-Chalumeau N, Ruffatti A, Lazzaroni MG, Tabacco S, Maina A, Masseau A, Morel N, **Esteve-Valverde EE**, Ferrer-Oliveras R, Andreoli L, De Carolis S, Josselin-Mahr L, Abisror N, Nicaise-Roland P, Tincani A, Fain O; on the behalf of the SNFMI and the European Forum on Antiphospholipid Antibodies. *Autoimmun Rev.* 2017 Jul;16(7):730-734. doi: 10.1016/j.autrev.2017.05.006. Epub 2017 May 4. Review. IF: 7.49

Accepted Manuscript

Refractory obstetrical antiphospholipid syndrome: Features, treatment and outcome in a European multicentre retrospective study

Arsène Mekinian, Jaume Alijotas-Reig, Fabrice Carrat, Nathalie Costedoat-Chalumeau, Amelia Ruffatti, Maria Grazia Lazzaroni, Sara Tabacco, Aldo Maina, Agathe Masseau, Nathalie Morel, Enrique Esteve Esteve-Valverde, Raquel Ferrer-Oliveras, Laura Andreoli, Sara De Carolis, Laurence Josselin-Mahr, Noémie Abisror, Pascale Nicaise-Roland, Angela Tincani, Olivier Fain



PII: S1568-9972(17)30126-X
DOI: doi:[10.1016/j.autrev.2017.05.006](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.05.006)
Reference: AUTREV 2010

To appear in: *Autoimmunity Reviews*

Received date: 5 April 2017
Accepted date: 11 April 2017

10.4.7: Comparative study between obstetric antiphospholipid syndrome and obstetric morbidity related with antiphospholipid antibodies. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, LLurba E, Ruffatti A, Tincani A, Lefkou E, Bertero MT, Espinosa G, de Carolis S, Rovere-Querini P, Lundelin K, Picardo E, Mekinian A; EUROAPS Study Group. Med Clin (Barc). 2017 Dec 20. pii: S0025-7753(17)30892-8. doi: 10.1016/j.medcli.2017.11.017. [Epub ahead of print] English, Spanish. IF: 1.26



MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Original article

Comparative study between obstetric antiphospholipid syndrome and obstetric morbidity related with antiphospholipid antibodies

Jaume Alijotas-Reig^{a,*}, Enrique Esteve-Valverde^b, Raquel Ferrer-Oliveras^{c,*}, Elisa LLurba^d, Amelia Ruffatti^e, Angela Tincani^f, Elmina Lefkou^g, M^a Tiziana Bertero^h, Gerard Espinosaⁱ, Sara de Carolis^j, Patrizia Rovere-Querini^k, Krista Lundelin^l, Elisa Picardo^m, Arsene Mekinianⁿ, for the EUROAPS Study Group

^a Systemic Autoimmune Disease Unit, Department of Internal Medicine, Vall d'Hebron University Hospital, Department of Medicine, Universitat Autònoma, Barcelona, Spain

^b Internal Medicine Department, Althaia Healthcare Network of Manresa, Rheumatology Unit, Barcelona, Spain

^c Obstetrics and Gynaecology Department, High Risk Unit, Vall d'Hebron University Hospital, Universitat Autònoma, Barcelona, Spain

^d Obstetrics and Gynaecology Department, High Risk Unit, University Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

^e Rheumatology Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine Azienda Ospedaliera, University of Padua, Padua, Italy

^f Rheumatology and Clinical Immunology Unit, Ospedale Civile, Brescia, Italy

^g Haematology Unit, Hippokraton Hospital of Thessaloniki, Greece

^h Department of Clinical Immunology, A.O. Mauriziano-Umberto I, Turin, Italy

ⁱ Systemic Autoimmune Diseases Service, Hospital Clinic, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

^j Department of Gynaecology, Gemelli Hospital, Catholic University, Roma, Italy

^k Scuola di Specializzazione in Allergologia e Immunologia Clinica, U.O. Medicina ad indirizzo Immunologico Clinico-Ospedale San Raffaele, Milano, Lab. Autoimmunità e infiammazione vascolare - San Raffaele DIBIT, Milano, Italy

^l Internal Medicine Department, Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma, Madrid, Spain

^m Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Turin, Turin, Italy

ⁿ AP-HP, Hôpital Saint-Antoine, service de médecine interne and Inflammation-Immunopathology-Biotherapy Department (DHU i2B), Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, F-75012, Paris, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 April 2017

Accepted 9 November 2017

Available online xxx

Keywords:

Antiphospholipid antibody
Antiphospholipid syndrome
Obstetric morbidity, Incomplete obstetric antiphospholipid syndrome
Registry

ABSTRACT

Background and objectives: To compare clinical, laboratory, treatment and live birth rate data between women with aPL-related obstetric complications (OMAPS) not fulfilling the Sydney criteria and women fulfilling them (OAPS).

Materials and methods: Retrospective and prospective multicentre study. Data comparison between groups from The European Registry on Antiphospholipid Syndrome included within the framework of the European Forum on Antiphospholipid Antibody projects.

Results: 338 women were analysed: 247 fulfilled the Sydney criteria (OAPS group) and 91 did not (OMAPS group). In the OMAPS group, 24/91 (26.37%) fulfilled laboratory Sydney criteria (subgroup A) and 67/91 (74.63%) had a low titre and/or non-persistent aPL-positivity (subgroup B). Overall, aPL laboratory categories in OAPS vs. OMAPS showed significant differences: 34% vs. 11% ($p < 0.0001$) for category I, 66% vs. 89% ($p < 0.0001$) for category II. No differences were observed when current obstetric complications were compared ($p = 0.481$). 86.20% of OAPS women were treated vs. 75.82% of OMAPS ($p = 0.0224$), particularly regarding the LDA+LMWH schedule ($p = 0.006$). No differences between groups were observed in live births, gestational, puerperal arterial and/or venous thrombosis.

Conclusions: Significant differences were found among aPL categories between groups. Treatment rates were higher in OAPS. Both OAPS and OMAPS groups had similarly good foetal-maternal outcomes when treated. The proposal to modify OAPS classification criteria, mostly laboratory requirements, is reinforced by these results.

10.4.8: Treatment of refractory poor aPL-related obstetric outcomes with TNF-alpha blockers: Maternal-fetal outcomes in a series of 18 cases. Alijotas-Reig J, **Esteve-Valverde** E, Llurba E, Gris JM. Semin Arthritis Rheum. 2019 Feb 11. pii: S0049-0172(18)30600-0. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.02.006. IF: 5.07

Accepted Manuscript

Treatment of refractory poor aPL-related obstetric outcomes with TNF-alpha blockers: maternal-fetal outcomes in a series of 18 cases.

Jaume Alijotas-Reig M.D, PhD, MSc ,
Enrique Esteve-Valverde M.D , Elisa Llurba M.D, PhD ,
Josep M^a Gris M.D, PhD.

PII: S0049-0172(18)30600-0
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.02.006>
Reference: YSARH 51448

To appear in: *Seminars in Arthritis & Rheumatism*



10.4.9: HIBISCUS: HYDROXYCHLOROQUINE FOR THE SECONDARY PREVENTION OF THROMBOTIC AND OBSTETRICAL EVENTS IN PRIMARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME.

Belizna C, Pregnotato F, Abad S, Alijotas-Reig J, Amital H, Amoura Z, Andreoli L, Andres E, Aouba A, Bilgen SA, Arnaud L, Bienvenu B, Bitsadze V, Blanco P, Blank M, Borghi MO, Caligaro A, Candrea E, Canti V, Chiche L, Chretien JM, Tervaert JWC, Damian L, Delross T, Dernis E, Devreese K, Djokovic A, **Esteve-Valverde E**, Favaro M, Fassot C, Ferer-Oliveras R, Godon A, Hamidou M, Hasan M, Henrion D, Imbert B, Jeandel PY, Jeannin P, Jego P, Jourde-Chiche N, Khizroeva J, Lambotte O, Landron C, Latino JO, Lazaro E, de Leeuw K, Le Gallou T, Levent K, Liimper M, Loufrani L, Lubin R, Magy-Bertrand N, Mahe G, Makatsariya A, Martin T, Muchardt C, Nagy G, Omarjee L, Van Paasen P, Pernod G, Perrinet F, da Rosa GP, Pistorius MA, Ruffati A, Said F, Saulnier P, Sene D, Sentilhes L, Shovman O, Sibilia J, Sinescu C, Stanisavljevic N, Stojanovitch L, Tam LS, Tincani A, Tollis F, Udry S, Ungeheuer MN, Versini M, Cervera R, Meroni PL. *Autoimmun Rev.* 2018 Oct 11. pii: S1568-9972(18)30229-5. IF: 7.71

Accepted Manuscript

HIBISCUS: HYDROXYCHLOROQUINE FOR THE SECONDARY PREVENTION OF THROMBOTIC AND OBSTETRICAL EVENTS IN PRIMARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

10.4.10: Obstetrical outcome and treatments in seronegative primary APS: data from European retrospective study. Abisror N, Nguyen Y, Marozio L, **Esteve Valverde E**, Udry S, Pleguezuelo DE, Billoir P, Mayer-Pickel K, Urbanski G, Zigon P, De Moreuil C, Hoxha A, Bezanahary H, Carbillon L, Kayem G, Bornes M, Yelnik C, Johanet C, Nicaise-Roland P, Lambert M, Salle V, Latino OJ, Hachulla E, Benedetto C, Bourrienne MC, Benhamou Y, Alijotas-Reig J, Fain O, Mekinian A; European Forum on Antiphospholipid Antibodies. Abisror N, et al. RMD Open. 2020 Aug;6(2):0. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001340.



Original research

Obstetrical outcome and treatments in seronegative primary APS: data from European retrospective study

Noemie Abisror,¹ Yann Nguyen ,² Luca Marozio,³ Enrique Esteve Valverde,⁴ Sebastian Udry,⁵ Daniel Enrique Pleguezuelo,⁶ Paul Billoir,⁷ Karoline Mayer-Pickel,⁸ Geoffrey Urbanski,⁹ Polona Zigon,¹⁰ Claire De Moreuil,^{11,12} Ariela Hoxha,¹³ Holy Bezanahary,¹⁴ Lionel Carbillon ,^{15,16} Gilles Kayem,^{17,18} Marie Bornes,¹⁹ Cecile Yelnik,²⁰ Catherine Johanet,²¹ Pascale Nicaise-Roland,²² Marc Lambert,²⁰ Valéry Salle,²³ Omar Jose Latino,⁵ Eric Hachulla ,²⁰ Chiara Benedetto,³ Marie Charlotte Bourrienne,^{24,25} Ygal Benhamou,⁷ Jaume Alijotas-Reig,^{26,27} Olivier Fain,¹ Arsène Mekinian ,¹ On behalf of European Forum on Antiphospholipid Antibodies

10.5. COMUNICACIONES EN CONGRESOS.

10.5.1 Título del trabajo: Breastfeeding and clinical activity on autoimmune diseases: role of prolactine

Nombre del congreso: 3rd Autoimmune Disease International Meeting – PAMEDINTERNA 2019

Tipo de participación: Participativo - Ponencia invitada/ Keynote

Ciudad de celebración: Porto, Centro (P), Portugal

Fecha de celebración: 28/11/2019

Fecha de finalización: 30/11/2019

Enrique Esteve Valverde; Jaume Alijotas Reig.

10.5.2 Título del trabajo: OBSTETRIC ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME (OAPS) VS. WITH OBSTETRIC

MORBIDITY RELATED WITH ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES (OMAPS): A SURVEY OF 1650 CASES FROM EUROAPS REGISTRY

Nombre del congreso: EULAR 2019 - Annual European Congress of Rheumatology

Tipo de participación: Participativo - Ponencia oral (comunicación oral)

Ciudad de celebración: Madrid, Comunidad de Madrid, España

Fecha de celebración: 12/06/2019

Fecha de finalización: 15/06/2019

Jaume Alijotas Reig; Enrique Esteve Valverde; Elisa Llurba; Raquel Ferrer Oliveras; Domingo Ruiz Hidalgo; Luis Sáez Comet; Cristina Belizna; Arsene Mekinian; Elmina Lefkou; Gerard Espinosa.

10.5.3 Título del trabajo: TRAASVIR STUDY: THROMBOTIC MANIFESTATIONS IN ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODY TRANSIENT POSITIVITY RELATED TO VIRAL INFECTIONS

Por: Esteve-Valverde, Enrique; Belizna, Cristina; Ruiz-Hidalgo, Domingo; et ál..

Conferencia: Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) Ubicación: Madrid, SPAIN Fecha: JUN 12-15, 2019 Patrocinador(es): European League Against Rheumatism

ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES Volumen: 78 Suplemento: 2 Páginas: 385-385 Abstract de reunión: THU0213 Fecha de publicación: JUN 2019

10.5.4. Título del trabajo: TREATMENT OF REFRACTORY POOR APL-RELATED OBSTETRIC OUTCOMES WITH TNF-ALPHA BLOCKERS: MATERNAL-FETAL OUTCOMES IN A SERIES OF 18 CASES

Por: Alijotas-Reig, Jaume; Esteve-Valverde, Enrique; Llurba, Elisa; et ál..

Conferencia: Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) Ubicación: Madrid, SPAIN Fecha: JUN 12-15, 2019 Patrocinador(es): European League Against Rheumatism

ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES Volumen: 78 Suplemento: 2 Páginas: 772-773 Abstract de reunión: FRI0191 Fecha de publicación: JUN 2019

5. Título: THE EUROPEAN REGISTRY ON OBSTETRIC ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME (EUROAPS): A SURVEY OF 1100 CONSECUTIVE CASES

Por: Esteve-Valverde, Enrique; Alijotas-Reig, Jaume; Ferrer-Oliveras, Raquel; et ál..

Autoría conjunta: EUROAPS Study Grp

Conferencia: Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) Ubicación: Madrid, SPAIN Fecha: JUN 12-15, 2019 Patrocinador(es): European League Against Rheumatism

ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES Volumen: 78 Suplemento: 2 Páginas: 1541-1541 Abstract de reunión: AB0165 Fecha de publicación: JUN 2019

