



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“ACTUALIZACIÓN Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN EL  
SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

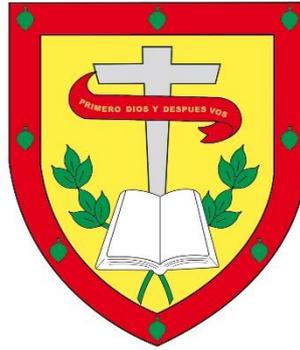
**AUTOR: JESSICA VICTORIA CARANGUI SALDAÑA**

**DIRECTOR: DRA. KAROLA ADRIANA PUENTE MOSQUERA**

**CUENCA - ECUADOR**

**2023**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**  
*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*  
**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

TEMA: “ACTUALIZACIÓN Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN  
EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO”

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR:** JESSICA VICTORIA CARANGUI SALDAÑA

**DIRECTOR:** DRA. KAROLA ADRIANA PUENTE MOSQUERA

**CUENCA - ECUADOR**

**2023**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

## **DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD**

Jessica Victoria Carangui Saldaña portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0302217575. Declaro ser el autor de la obra: "Actualización y estrategias terapéuticas en el Síndrome Antifosfolípido", sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 29 de marzo de 2023



**Jessica Victoria Carangui Saldaña**

**C.I. 0302217575**

## CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "ACTUALIZACIÓN Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLIPIDO" realizado por CARANGUI SALDAÑA JESSICA VICTORIA con documento de identidad No. 0302217575, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 29 de junio de 2023



Dra. Adriana Puente M.  
HEMATÓLOGA  
REG. SENSIVIA N° 178269

**Dra. Karola Adriana Puente Mosquera**

**DIRECTOR / TUTOR**

## RESUMEN

**Antecedentes:** el síndrome antifosfolípido es una entidad trombogénica (autoinmune) donde la estrategia fundamental es la inmunosupresión y tromboprofilaxis. Los datos que comparan anticoagulantes orales directos (DOAC) con antagonistas de la vitamina K (AVK) continúan siendo controvertidos.

**Objetivo:** describir el uso de anticoagulantes en el síndrome antifosfolípido.

**Metodología:** se realizó revisión bibliográfica que combinó 8 estudios con un rango de puntos intercuartílicos del I al IV según Scimago Journal & Country Rank y cada estudio tuvo un nivel de evidencia entre I y III.

**Resultado:** la infección por VIH eleva los niveles de anticuerpos anticardiolipina (aCL) (RR 10,5), por VHC (RR 6,3), VHB (RR 4,2), VEB (RR 10,9), e incremento de anticuerpos anti-b2-GPI por parte de VHC (RR 4,8). Además, los genes de antígeno leucocitario humano (HLA) de clase II están asociados con la enfermedad. En pacientes que usaron DOACS aumento el riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes con SAF (RR 1,69), de tipo arterial (RR 2,61 a 5,43), especialmente ictus, y la combinación de eventos trombóticos arteriales o TEV (OR: 4,46). En cuanto el uso de rivaroxabán (fármaco más representativo de los DOAC), el riesgo tromboembólico se elevó aún más frente al resto de DOACs estudiados (RR 2,63 a 3,36).

**Conclusiones:** según la bibliografía hay riesgo de desarrollar anticuerpos aCL y b2-GPI en varias infecciones víricas. El uso de DOACs (rivaroxaban), parece ser menos eficaz que los AVK en la tromboprofilaxis, asociándose un riesgo mayor de eventos tromboembólicos.

**Palabras clave:** síndrome antifosfolípido, anticoagulante oral de acción directa, warfarina, factores de riesgo.

## **ABSTRACT**

**Background:** antiphospholipid syndrome is a thrombogenic (autoimmune) condition in which the fundamental strategy is immunosuppression and thromboprophylaxis. Data comparing direct oral anticoagulants (DOAC) with vitamin K antagonists (VKA) remain controversial.

**Objective:** to describe the use of anticoagulants in antiphospholipid syndrome.

**Methodology:** a literature review was conducted by combining eight studies with a range of interquartile points from I to IV according to Scimago Journal & Country Rank. Each study had a level of evidence between I and III.

**Result:** HIV infection increases the levels of anticardiolipin antibodies (aCL) (RR 10.5), HCV (RR 6.3), HBV (RR 4.2), EBV (RR 10.9), and increased anti-b2-GPI antibodies by HCV (RR 4.8). In addition, human leukocyte antigen (HLA) class II genes are associated with the disease. In patients with PFS who used DOACS, the risk of thromboembolic events increased (RR 1.69), in patients with arterial type (RR 2.61 to 5.43), especially stroke, and the combination of arterial thrombotic events or VTE (OR: 4.46). As for rivaroxaban (the most representative drug of the DOACs), the thromboembolic risk was even higher compared to the other DOACs studied (RR 2.63 to 3.36).

**Conclusions:** according to the literature, there is a risk of developing aCL and b2-GPI antibodies in several viral infections. The use of DOACs (rivaroxaban) seems less effective than VKAs in thromboprophylaxis, with a higher risk of thromboembolic events.

**Keywords:** antiphospholipid syndrome, direct-acting oral anticoagulant, warfarin, risk factors.

## ÍNDICE

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD .....	3
CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR .....	4
RESUMEN .....	5
ABSTRACT .....	6
ÍNDICE.....	7
CAPÍTULO I.....	8
1.1 ANTECEDENTES .....	8
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	9
1.3 JUSTIFICACIÓN .....	10
CAPÍTULO II.....	11
2. OBJETIVOS .....	11
2.1 Objetivo general .....	11
2.2 Objetivos específicos.....	11
CAPÍTULO III .....	12
3. METODOLOGÍA.....	12
CAPÍTULO IV .....	14
4. RESULTADOS .....	14
CAPÍTULO V .....	20
5.1 DISCUSIÓN .....	20
CAPÍTULO VI.....	25
6.1 CONCLUSIONES .....	25
6.2 RECOMENDACIONES.....	25
CAPÍTULO VII.....	26
7. BIBLIOGRAFÍA .....	26
CAPITULO VIII .....	30
8.1 Recursos humanos .....	30
8.2 Cronograma de trabajo.....	30
AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL .	31

## CAPÍTULO I

### 1.1 ANTECEDENTES

El origen del síndrome antifosfolípido (SAF) remonta a principios del siglo XX, con la identificación del anticuerpo de Wasserman, que se une al fosfolípido cardiolipina, utilizado para detectar *Treponema pallidum*, con las primeras descripciones entre 1975 y 1985 (1). En 1983, surgió el primer artículo que lo describía y la asociación del anticoagulante lúpico (LAC) y anticuerpos anticardiolipina (aCL), detectados en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) (2,3). Los primeros congresos se centraron en las pruebas de laboratorio y asociaciones clínicas. El séptimo congreso introdujo el papel de los anticuerpos contra la beta-2-glicoproteína I ( $\beta$ 2GPI) en su patogénesis. Mientras tanto 1998, la conferencia de Sapporo (Japón) propuso la primera clasificación, actualizándose paulatinamente hasta la reunión más reciente en Inglaterra en 2019 (4).

Actualmente, esta patología es considerada una enfermedad autoinmune donde su característica es la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL), como el LAC, aCL y  $\beta$ 2GPI (5). Presentándose con una variedad de fenotipos clínicos, incluyendo trombosis venosa, arterial y de la microvasculatura, así como complicaciones obstétricas como el aborto, siendo la trombosis el sello fisiopatológico (6). Puede presentarse solo o asociada con otras enfermedades autoinmunes, en particular al lupus eritematoso sistémico (LES) en un 30% (7). El SAF se divide en primario, producido de una forma aislada; asociado a otro síndrome autoinmune (frecuentemente al LES) (8); y catastrófico, que es menos prevalente, representando menos del 1% (9).

En estudios poblacionales recientes, la edad media del diagnóstico de SAF se sitúa en torno a los 50 años (preferente en edad fértil aunque el diagnóstico puede ser a cualquier edad) (7,10), pero se desconoce su incidencia real, sin embargo, estimaciones estadísticas han indicado una incidencia hasta de 5 casos por 100 mil personas al año, con un alcance de 40 a 50 casos por 100000 personas, con predominio femenino (11).

## 1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Dentro de las manifestaciones del SAF, la tromboembolia venosa (TEV) es la más frecuente (12). Referente a la enfermedad cerebrovascular, se determinó que, en los pacientes menores de 69 años con su primer episodio de ictus, el 22% cumplía los criterios de SAF (13), con menor frecuencia, el infarto de miocardio (IM) se observa en el 1 al 5.6% (7,14), pudiendo ser la manifestación inicial (15). Así, los aPL pueden estar asociados hasta con el 10% de los casos de morbilidad obstétrica, eventos arteriales y tromboembolismo venoso (16). En un reciente estudio canadiense, el 59,1% eran positivos simples para los anticuerpos antifosfolípidos (aPL), mientras que el 25% y 15,9% eran positivos dobles y triples, respectivamente (12)

Por otro lado el conocimiento de nuevas vías fisiopatológicas apoya el papel de la tromboinflamación, que incluye la activación de plaquetas, monocitos y células endoteliales, así como la activación de la cascada inflamatoria, y la expresión génica del interferón de tipo I que podrían dar lugar a nuevas dianas terapéuticas potenciales (17).

En los últimos 35 años, el SAF ha sido reconocido como una enfermedad importante y tratable, que está relacionada con varias ramas de la medicina (18). El tratamiento actual sigue limitándose en gran medida a la aspirina, clopidogrel, heparina y warfarina. Algunos aspectos del tratamiento del SAF trombótico, como la eficacia y la seguridad de los tratamientos alternativos, siguen siendo objeto de debate. Sin embargo, el uso de anticoagulantes orales antagonistas de las vitaminas K se ha consolidado como la piedra angular del tratamiento. (19). La introducción de los anticoagulantes orales de acción directa (DOAC) deben considerarse de manera cautelosa (5), así, los datos que comparan DOACs frente a los fármacos AVK continúan siendo controvertidos.

### **1.3 JUSTIFICACIÓN**

De acuerdo con el Plan Nacional para el desarrollo de Ecuador, formulado en 2021-2025 (20), el objetivo #1 se relaciona con mejorar la calidad de vida. Esto se logra a través del acceso a los servicios sociales como la salud y debido a los altos valores de las condiciones provocadas por el síndrome antifosfolípido. El más significativo de estos rasgos es el riesgo de episodios trombóticos y abortivos. Esto se traduce en un problema de salud pública que puede derivar en una importante morbilidad y discapacidad si no se trata con los recursos necesarios y en el tiempo indicado. A pesar de los avances indiscutibles en los métodos de diagnóstico, este problema aún persiste como una alta prioridad entre los médicos. Esto se debe a que los factores de riesgo deben ser considerados multidimensionales y tratados con múltiples métodos para superar esta entidad patológica.

El Ministerio de Salud Pública en sus prioridades de investigación 2013-2017 (21) en el área de Maternas, en la línea de Aborto y en el área Cardiacas y Circulatorias, línea de enfermedad cardíaca isquémica y enfermedad cerebrovascular. Esto se debió a un aumento de los problemas cardiovasculares y circulatorios, así como a las afecciones maternas. Estos temas se incorporaron a la investigación debido a la necesidad de un sistema educativo eficaz. Esto es para garantizar que se prevengan futuras complicaciones y que el personal sanitario pueda difundir información sobre las opciones de tratamiento para SAF.

## **CAPÍTULO II**

### **2. OBJETIVOS**

#### **2.1 Objetivo general**

Describir el uso de anticoagulantes en el síndrome antifosfolipídico.

#### **2.2 Objetivos específicos**

1. Detallar los factores de riesgo trombótico más prevalentes en pacientes con síndrome antifosfolipídico.
2. Describir una comparativa entre los viejos y nuevos anticoagulantes en la terapéutica del Síndrome Antifosfolipídico

## CAPÍTULO III

### 3. METODOLOGÍA

#### 3.1 Tipo de estudio

Revisión bibliográfica

#### 3.2 Criterios de inclusión y exclusión

##### 3.2.1 Criterios de inclusión

- **Población:** poblaciones con síndrome antifosfolipídico.
- **Idioma:** inglés y español.
- **Tipos de publicación:** nivel de evidencia de I a III. Estudios con rango de calidad de literatura entre cuartiles del 1 al 4, según Scimago Journal & Country Rank.

##### 3.2.2 Criterios de exclusión

**Tipos de publicación:** cartas, congresos, erratas, tesis, tesinas.

#### 3.3 Adquisición de la evidencia

##### 3.3.1 Búsqueda bibliográfica

Un sistema computarizado buscó información en bases de datos como Epistemonikos, Lilacs, TripDataBase y Medline.

- Los términos de búsqueda

Para la búsqueda en las bases de datos, los expertos crearon búsquedas utilizando términos de Medical Subject Headings (MeSH), términos de salud DeCS, así como palabras en lenguaje natural, las que incluían operadores booleanos como and, not, or.

Términos MeSH: ("Antiphospholipid Syndrome/classification"[Mesh] OR "Antiphospholipid Syndrome/complications"[Mesh] OR "Antiphospholipid Syndrome/diagnosis"[Mesh] OR "Antiphospholipid Syndrome/drug therapy"[Mesh] OR "Antiphospholipid Syndrome/epidemiology"[Mesh] OR "Antiphospholipid Syndrome/etiology"[Mesh] OR "Antiphospholipid Syndrome/mortality"[Mesh] OR "Antiphospholipid Syndrome/physiopathology"[Mesh] OR "Antiphospholipid

Syndrome/statistics and numerical data"[Mesh] OR "Antiphospholipid Syndrome/therapy"[Mesh] ).

**3.3 Tiempo de realización del trabajo:** diciembre de 2022 a enero 2023

**3.4 Síntesis y presentación de los resultados (Método PRISMA) y cuadro de síntesis**

Para confirmar la integridad de sus resultados, se utilizó un proceso de selección de estudios establecido. Este proceso se describió en un diagrama de flujo (figura 1) que separó cada paso en su propia categoría. El proceso validó la pérdida de documentos en las fases de identificación, tamizaje y elegibilidad. También incluyó la discriminación de resúmenes y las fases de comparación de texto completo después de que los artículos fueran excluidos con base en criterios preliminares (como ser duplicados o literatura gris). Además, los criterios de inclusión se definieron siguiendo pasos específicos que se describieron en el método PRISMA (22). Estos pasos incluyeron evaluar cualquier documento que cumpliera con esos criterios y seleccionar solo aquellos que fueran relevantes para el estudio.

**3.5 Conflicto de interés**

El autor no mantiene ningún conflicto de interés financiero o ético.

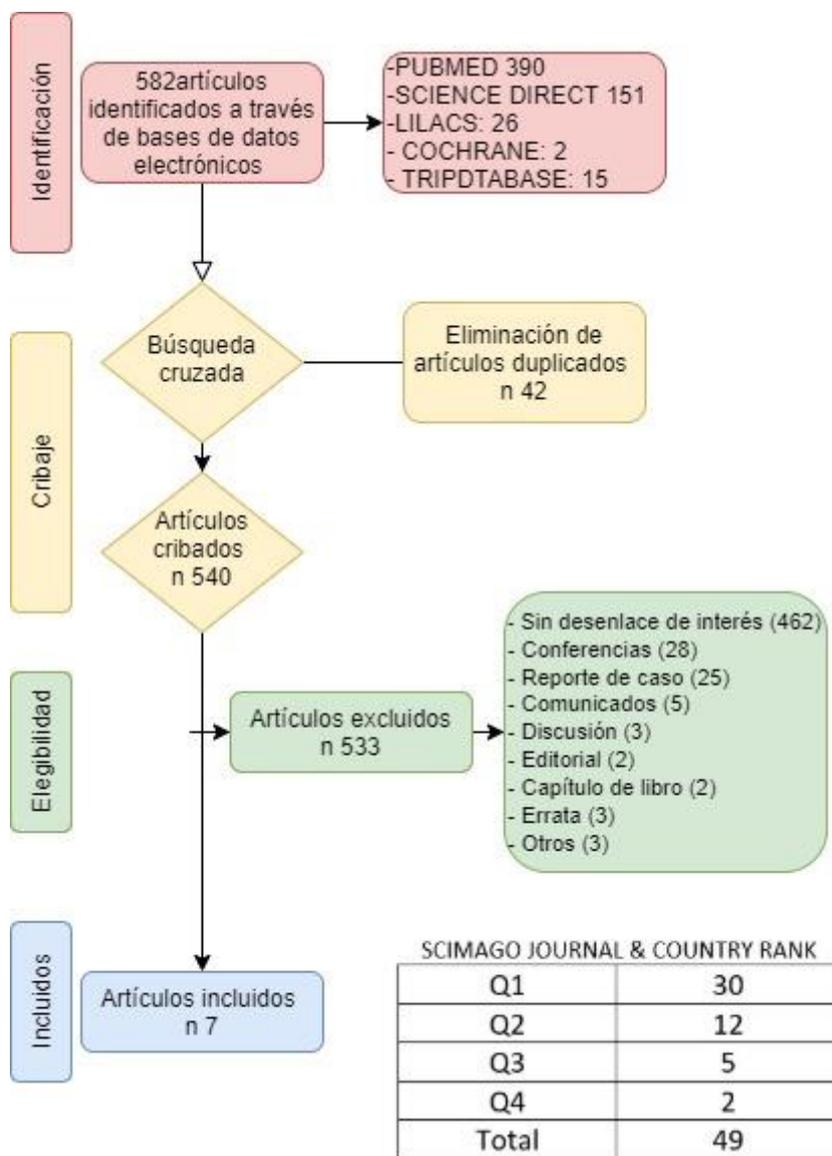
**3.6 Financiamiento**

Financiado por el autor.

CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS

Figura N° 1. Flujograma del proceso de selección de la literatura



Autor: Jessica Carangui

#### **4.1. Factores de riesgo más prevalentes en paciente con síndrome antifosfolípídico**

Las pruebas existentes en la literatura apoyan un aumento general del riesgo de desarrollar anticuerpos aCL y anti-b2-GPI en diversas infecciones víricas. Estos anticuerpos no son siempre un epifenómeno transitorio, y pueden asociarse a acontecimientos tromboembólicos. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de la hepatitis C (VHC) fueron los más citados. En comparación con los controles sanos, los pacientes con VIH tenían más probabilidades de desarrollar anticuerpos anticardiolipina (aCL) elevados, al igual que los pacientes con VHC, virus de la hepatitis B (VHB) y virus de Epstein-Barr (VEB). El único aumento estadísticamente significativo del riesgo de anticuerpos anti-b2-glicoproteína I (anti-b2-GPI) se observó en pacientes con VHC. Los episodios tromboembólicos fueron más prevalentes en los pacientes con anticuerpos aPL elevados que tenían infecciones por VHC y VHB, y los episodios de embarazo fueron más prevalentes en los que tenían parvovirus B19. Sin embargo, en comparación con las pacientes infectadas por el virus con anticuerpos aPL negativos, el único aumento de riesgo estadísticamente significativo se observó en las infectadas por el VHC y con anticuerpos aPL positivos (23).

Además, los recientes descubrimientos sobre el componente genético del SAF prometen contribuir al conocimiento y comprensión de las posibles vías moleculares que median el desarrollo de esta enfermedad. Donde la mayoría de los genes están relacionados con la respuesta inmunitaria. En concreto, están implicados en la señalización mediada por receptores de antígenos, por interferón gamma, por receptores de células T y receptores de células B (24).

Tabla 1. Factores de riesgo más prevalentes en paciente con síndrome antifosfolípido.

AUTOR/ES	AÑO	TIPO	OBJETIVO	PACIENTES	HALLAZGOS				
					Variables	RR	IC 95%	Valor p	
Abdel et al. (23)	2018	Revisión sistemática y metaanálisis	Riesgo de desarrollar aPL y eventos tromboembólicos y/o de embarazo relacionados con una infección vírica.	4952	Anticuerpos anticardiolipina	VIH	10,5	5,6-19,4	<0.05
						VHC	6,3	3,9-10,1	<0.05
						VHB	4,2	1,8-9,5	<0.05
						VEB	10,9	5,4-22,2	<0.05
					Anti-b2-GPI	VHC	4,8	1,0-22,3	<0.05
Ortiz et al. (24)	2019	Revisión bibliográfica	-	-	Varios informes sugieren asociaciones genéticas con alelos HLA de clase II en el SAF, y sólo dos loci genéticos fuera de la región HLA (STAT4 y C1D) alcanzaron el umbral de nivel de significación en todo el genoma ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ). En esta revisión, también arroja luz sobre las diferencias genéticas entre los diversos subgrupos clínicos de SAF y el papel que los cambios en la metilación del ADN podrían desempeñar en la fisiopatología de esta enfermedad.				
Abreviaturas: VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VHC: virus de la hepatitis C; VHB: virus de la hepatitis B; VEB: virus de Epstein Barr; HLA: antígenos leucocitarios humanos. RR. Riesgo relativo; IC: intervalo de confianza									

Autor: Jessica Carangui

## 4.2. Comparativa entre los viejos y nuevos anticoagulantes

Se identificó 6 estudios de alto nivel I de evidencia, que demostraron resultados consistentes en los que evaluaron la eficacia, seguridad, aparición de eventos trombóticos y mortalidad, entre los DOACS y los AVK, generando una comparativa entre estos grupos de tratamiento, de la que se obtiene que las recurrencias de eventos tromboembólicos (arterial o venosa) aumentaron con el uso de DOAC (RR 1,69) (25), de tipo arterial (RR entre 2,61 a 5.43) (26), especialmente ictus, y la combinación de eventos trombóticos arteriales o TEV (OR: 4,46) (27), en tanto que, en pacientes con SAF de alto riesgo (triple positivo para anticuerpos aPL) que utilizaron DOAC mostraron un mayor riesgo de trombosis recurrente (RR 3,65 a 4.5) (26,28).

En los estudios que utilizaron exclusivamente rivaroxabán, que fue el fármaco más representativo en los artículos incluidos, el riesgo tromboembólico se elevó aún más (RR 2.63 a 3,36) (25,28), con una diferencia de riesgos del 6% (29). En cuanto a las trombosis arteriales recurrentes, elevó el riesgo por cuatro (RR 4,52) (28), con una diferencia de riesgo de 19% (29). En los pacientes con triple aPL positivo, rivaroxabán mostró mayores tasas de recurrencias tromboembólicas en comparación con los AVK (RR 1,95) (26,30), con diferencia de riesgos de 9% (29).

Varios documentos observaron que los riesgos de hemorragia grave, de todos los eventos hemorrágicos y de mortalidad no hubo diferencia significativa (25–29).

Tabla 2. Comparativa entre los viejos y nuevos anticoagulantes

AUTOR/AÑO	AÑO	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO	PACIENTES	HALLAZGOS
Khodashahi et al. (30)	2020	Revisión sistemática	Revisar los estudios que evalúan los efectos terapéuticos del rivaroxabán frente a los de la warfarina en pacientes con síndrome antifosfolípido	622 participantes	Los resultados de los estudios revisados mostraron que el rivaroxabán puede utilizarse como alternativa eficaz y segura a la warfarina en pacientes con SAF. Sin embargo, se sospecha de la eficacia del rivaroxabán en la prevención de la trombosis en pacientes con SAF de alto riesgo.
Cerda et al. (29)	2020	Revisión sistemática y Metaanálisis	Investigar la eficacia y seguridad de los DOAC frente a los AVK en pacientes con SAF trombótico.	426	Las recurrencias (arteriales o venosas) fueron mayores entre los pacientes tratados con rivaroxabán que entre los tratados con AVK (9,5% frente a 2,8%; DR 6%, IC 95%, -0,05 - 0,18; p=0,29). Los eventos tromboticos arteriales fueron más frecuentes en los tratados con rivaroxabán en comparación con los tratados con AVK (25% frente a 6,2%; DR 19%, IC 95%, 0,04 - 0,33; p =0,01; I2 49%). En los pacientes con triple aPL positivo, rivaroxabán mostró mayores tasas de episodios tromboembólicos recurrentes en comparación con los AVK (12% frente a 3%; DR 9%, IC 95%, 0,02 - 0,15; p= 0,01; I2 13%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las hemorragias graves ni en la mortalidad.
Koval et al. (25)	2021	Revisión sistemática y Metaanálisis	Comparar los DOAC con los AVK en cuanto a la prevención de eventos tromboembólicos, aparición de eventos hemorrágicos y mortalidad en pacientes con SAF.	835	Los eventos tromboembólicos aumentaron significativamente en el brazo de los DOAC, en comparación con los AVK-RR 1,69; IC del 95%: 1,09 a 2,62; p= 0.02; I <sup>2</sup> =24%. En los estudios que utilizaron exclusivamente rivaroxabán, que fue el fármaco más representativo en todos los estudios incluidos, el riesgo tromboembólico se multiplicó por tres (RR 3,36; IC del 95%: 1,53 a 7,37; p= 0.02). Los riesgos de hemorragia grave, de todos los eventos hemorrágicos y de mortalidad no fueron significativamente diferentes del brazo de control.
Gullapalli et al. (26)	2022	Revisión sistemática y Metaanálisis	Evaluar su seguridad y eficacia de los DOAC y AVK en el SAF	1437	Los DOAC duplicaron el riesgo de trombosis recurrente, especialmente trombosis arterial, en comparación con los AVK (RR 2,61; IC 95%: 1,44-4,71; p=0,001). El riesgo aumentó aún más en los pacientes triple positivos para anticuerpos antifosfolípidos (RR 4,50; IC del 95 % 1,91-10,63; p=0,0006) y en los que tomaban rivaroxabán (RR 1,95; IC del 95 % 1,10-3,45, p=0,02) .La hemorragia grave y la mortalidad no fue significativamente diferente entre los dos brazos.

					Se observó una tendencia favorable a los DOAC en comparación con los AVK para todas las hemorragias.
Wu et al. (28)	2022	Revisión sistemática y Metaanálisis	Revisar y analizar la bibliografía sobre la eficacia y la seguridad de los DOAC en comparación con los AVK en el tratamiento de pacientes con SAF	1131	<p>Los pacientes con SAF de alto riesgo (triple positivo) que usaban DOAC tenían un mayor riesgo de trombosis recurrente [Hazard ratio 3,65; intervalo de confianza del 95 % (IC del 95 %): 1,49-8,93; I2 29 %, P 0,005] en comparación con los tomando AVK Comparar.</p> <p>Se observó un riesgo similar en pacientes con SAF de bajo riesgo (anticuerpos positivos simples o positivos dobles) al usar DOAC o AVK.</p> <p>El uso de rivaroxabán se asoció con un mayor riesgo de trombosis (RR 2,63; IC 95%: 1,56-4,42; I2 0, P 0,0003), especialmente por tipo arterial (RR 4,52; IC 95%: 1,99-10,29; I2 0, P 0,18) en el grupo de pacientes con SAF.</p> <p>Las comparaciones de la tasa de trombosis recurrentes y hemorragias graves con dabigatrán o apixabán frente a los AVK no arrojaron diferencias estadísticas.</p>
Khairani et al.(27)	2022	Revisión sistemática y Metaanálisis de ensayos clínicos	Comparar los DOAC con los antagonistas de la vitamina K (AVK) en pacientes con SAF	472	<p>El uso de DOAC en comparación con los AVK se asoció con mayores probabilidades de eventos trombóticos arteriales posteriores (OR: 5,43; IC del 95%: 1,87-15,75; p &lt; 0,001; I = 0%), especialmente ictus, y la combinación de eventos trombóticos arteriales o TEV (OR: 4,46; IC del 95%: 1,12-17,84; p = 0,03; I = 0%).</p> <p>Las probabilidades de TEV posterior (OR: 1,20; IC del 95%: 0,31-4,55; P = 0,79; I = 0%), o hemorragia grave (OR: 1,02; IC del 95%: 0,42-2,47; P = 0,97; I = 0%) no fueron significativamente diferentes entre los 2 grupos.</p>
Abreviaturas: DOAC: anticoagulantes orales directos; AVK: antagonistas de la vitamina K; SAF: síndrome antifosfolípido; DR: diferencias de riesgo; IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo; TEV: tromboembolia venosa.					

Autor: Jessica Carangui

## CAPÍTULO V

### 5.1 DISCUSIÓN

#### 5.1.1 Factores de riesgo del síndrome antifosfolípídico

El origen del SAF continúa siendo desconocido. La teoría del mimetismo molecular sugiere la influencia de agentes bacterianos y virales que va a favor de una etiología infecciosa (31). Se han descrito similitudes de  $\beta$ 2GPI con algunas estructuras moleculares de varios microorganismos (32). Este fenómeno podría producirse en individuos predispuestos cuando los mecanismos de auto tolerancia fracasan, produciendo una respuesta anormal porque su sistema inmune responde a sus propias moléculas debido a su similitud con péptidos microbianos (33).

Los resultados agrupados del estudio de Abdel et al. (23) mostraron un riesgo significativamente mayor de desarrollar anticuerpos aCL en pacientes con infecciones por VIH, VHC, VHB, VEB en comparación con los controles. Donde el análisis de subgrupos confirmó el aumento del riesgo en niños con VIH y herpes virus humano de tipo 6 y en mujeres embarazadas con infecciones por parvovirus B19 (PVB19). Y, con respecto a los anticuerpos anti-b2-GPI, se observó un aumento significativo del riesgo en pacientes con VHC en comparación con individuos sanos.

La importancia clínica de los anticuerpos aPL ha atraído la atención desde su descubrimiento en pacientes con sífilis (34,35). Se observaron resultados falsos positivos con otras infecciones (36), y en pacientes con LES y otras enfermedades autoinmunes (37). Posteriormente, se describió el espectro completo del SAF, donde los estudios demostraron la necesidad de b2-GPI, como antígeno diana o cofactor para mejorar la unión de aCL a fosfolípidos diana (38).

En 1997, Loizou et al. (39) observó una especificidad fosfolípídica y unas características de unión similares en los anticuerpos aCL del suero de pacientes con PVB19 aguda y de pacientes con LES, distintas de las observadas en otras infecciones víricas y en la sífilis. A partir de entonces, los investigadores especularon con que la PVB19 podría ser un desencadenante ambiental que indujera anticuerpos aPL, a través del mecanismo de mimetismo molecular. Sin embargo, una revisión sistemática previa por Abdel et al. (40) identificó pacientes con anticuerpos aPL elevados y eventos clínicos después de varias infecciones, particularmente virales, no sólo por PVB19.

Además, Abdel et al. (23) describe que en pacientes con anticuerpos aPL elevados en el contexto de infecciones bacterianas, en su mayoría secundarias a *Coxiella burnetii*, seguidas de neumonía por *Mycoplasma*, estreptococos y *Mycobacterium tuberculosis*. En la mayoría de los casos con *Coxiella* no se notificaron acontecimientos clínicos relacionados con aPL, a diferencia de otras infecciones.

Actualmente está bien establecido que los genes HLA de clase II están asociados con la enfermedad. Se ha reconocido una variedad de alelos DR y DQ en múltiples estudios de diferentes poblaciones. Además, Sánchez y sus colegas informaron de la relación del alelo DMA\*0102 en una población británica (24). En general, continúa siendo difícil identificar los genes y alelos HLA específicos afines con el SAF, debido en gran parte al pequeño tamaño de las muestras y a la escasa potencia estadística de la mayoría de los artículos, así como a la complejidad de los antígenos HLA.

La determinación de la(s) variante(s) causal(es) dentro de la región HLA es un reto importante, ya que su arquitectura genética se considera la más compleja del genoma humano. Esta región contiene múltiples genes que codifican proteínas relacionadas con el sistema inmunitario y presenta un amplio patrón de desequilibrio del ligando que dificulta identificar el tipo de variante genética que causa la enfermedad (41).

### **5.1.2 Comparativa entre los viejos y nuevos anticoagulantes**

Los metaanálisis muestran claramente que el uso de DOAC en pacientes con SAF se asocia con incremento de riesgo de tromboembolia recurrente en comparación con los AVK. Más concretamente, un aumento significativo del riesgo de eventos arteriales (ictus), pero no de tromboembolismo venoso (TVP, TEP) (26). Además, varios estudios informaron de eventos trombóticos arteriales recurrentes (42,43), por lo tanto, en estos pacientes, el riesgo de trombosis fue mayor en el grupo de los DOAC (26), demostrando que, su uso (DOACs) en comparación con los AVKs, aumentó el RR de eventos tromboembólicos en un 69% en el SAF (25).

También, Wu et al. (28) mencionan que la eficacia de los DOAC para la trombopprofilaxis en pacientes con SAF de alto riesgo es inferior a la de los AVK; sin embargo, los DOAC fueron comparables a los AVK en su eficacia en pacientes con SAF de bajo riesgo.

La triple positividad es indicativa de un factor que eleva el peligro de trombosis y complicaciones obstétricas (44). En el ECA TRAPS (Trial of Rivaroxaban in

AntiPhospholipid Syndrome) (45) en el que se incluyeron pacientes con triple positividad, los episodios trombóticos arteriales recurrentes fueron mayores en el brazo de rivaroxabán. Además, en un estudio de cohortes retrospectivo de Williams et al. (46) (triple positividad excluida) la proporción de pacientes con evento tromboembólico fue tres veces mayor en el grupo de DOACs frente a la warfarina. Así, en el metaanálisis de Gullapalli et al. (26) los paciente con SAF triple positivo, el riesgo fue cuatro veces mayor con los DOAC que con los AVK, pero este no alcanzó significación estadística en aquellos con positividad aislada o doble.

La hemorragia grave o mortalidad aumentó sin alcanzar significación estadística. El peligro de todas las hemorragias disminuyó de forma no significativa en el grupo de los DOAC (25,26). Sin embargo, los estudios con pacientes ( $\geq 60\%$  de triples positivos) mostraron todo lo contrario. A pesar de los resultados no significativos, este efecto aumentó sustancialmente la posibilidad de hemorragia frente a los AVK, y esto probablemente esté relacionado con el peor perfil tromboembólico y hemorrágico de los pacientes incluidos (6). Además, es importante hacer referencia a que en la población estudiada, una gran parte de los episodios hemorrágicos relevantes entre las pacientes en tratamiento con rivaroxabán fueron hemorragias menstruales abundantes, siendo congruente con los datos ya existentes (47,48).

Por último, en la mayoría de los estudios, el rivaroxabán fue el fármaco más utilizado de los DOAC; pocos estudios tenían pacientes tratados con apixabán, dabigatrán o edoxabán. Teniendo en cuenta los diferentes tipos de pacientes con SAF, el rivaroxabán, aumentó la incidencia de tromboembolia arterial, pero no de tromboembolia venosa, en comparación con los AVK; los otros dos DOAC (apixabán y dabigatrán) mostraron una tendencia similar, pero no fue significativa. En cuanto a la seguridad, no hubo diferencias estadísticas en el riesgo de hemorragias, ni en la mortalidad por cualquier causa en el conjunto de los pacientes con SAF cuando se utilizaron DOAC frente a AVK (28).

En contraste, Gullapalli et al. (26) identificaron que el apixabán, dabigatrán o edoxabán mostraron una ligera disminución del riesgo de trombosis recurrente en comparación con los AVK, pero no se alcanzó relevancia, probablemente debido al pequeño tamaño de la muestra. Concluyendo que los otros fármacos de los DOAC podrían sustituir a los AVK en la prevención de evento tromboembólico recurrentes en pacientes con SAF. No obstante, serán importantes los datos futuros procedentes de estudios observacionales y

ECA para aclarar este riesgo/beneficio en un grupo selecto de pacientes y de diferentes DOAC.

Aunque no se comprenden del todo, se han formulado varias hipótesis sobre la razón de ser del mayor riesgo trombótico con los DOACS. A diferencia del tratamiento de la fibrilación auricular, en el que los AVK demostraron ser menos eficaces y seguros (49,50), la razón del fracaso de los DOAC en el SAF aún no está consensuada. A diferencia de la warfarina, que reduce los niveles funcionales de todos los factores de coagulación dependientes de la vitamina K, los DOAC controlan la trombogénesis inhibiendo selectivamente los factores Xa o IIa (51) y sigue sin estar claro si la anticoagulación dirigida es suficiente o no en los pacientes con SAF (25).

Teóricamente, y teniendo en cuenta la fisiopatología de este síndrome, la presencia de anticuerpos aPL constituye una justificación plausible, ya que pueden interferir en la farmacocinética normal de estos fármacos. Debido al hecho de que aumentan el tiempo de retraso y el tiempo hasta el pico de generación de trombina (51) y conducen a la hiperactivación plaquetaria (52) y al deterioro de la fibrinólisis, podrían ser responsables de la resistencia de los DOAC. Otros posibles inconvenientes son la concentración subóptima del fármaco demostrada en modelos animales (53), así como la corta vida media del fármaco que puede conducir a una rápida disminución del efecto anticoagulante y al fracaso del tratamiento si se omiten las administraciones (54).

## **5.2 Limitaciones**

Existen ciertas limitaciones en los estudios incluidos en los metaanálisis, como por ejemplo, no todos los artículos dejaron claro si los pacientes fueron reclutados según los criterios de Sapporo, en la mayoría de trabajos no se identificaron los anticuerpos antifosfolípidos asociados en los pacientes con mayor posibilidad de trombosis, los tiempos de seguimiento oscilaron entre 6 y 72 meses, también la presencia de varios factores de confusión, como los factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemia), la trombofilia hereditaria coexistente, afecciones autoinmunes concomitantes, como el lupus eritematoso sistémico, y otros estados hipercoagulables podrían desempeñar un papel en el aumento de la probabilidad de trombosis. Aproximadamente el 67% de la población tomaba rivaroxabán, lo que podría sesgar las conclusiones.

No se han realizado estudios en América Latina que puedan brindar más información sobre la eficacia o seguridad de DOAC o AVK.

Ausencia de acceso a bases de datos pagadas debido a limitaciones económicas, limitando la obtención de ciertos artículos.

### **5.3 Implicaciones en la práctica clínica**

Nuestra revisión sugiere que el uso de DOACs, en particular rivaroxaban, entre los pacientes con SAF, parece ser menos eficaz que los AVK, ya que se asocia con un mayor riesgo de eventos tromboembólicos. Estos resultados aportan cierta evidencia a las directrices que recomiendan el uso de warfarina, pero no de DOAC, para tratar a los pacientes con SAF de alta exposición. A pesar de ello, esta es la mejor evidencia disponible y, hasta que se publiquen pruebas más sólidas, los médicos deben elegir qué fármaco beneficia más a sus pacientes basándose en esta realidad.

## **CAPÍTULO VI**

### **6.1 CONCLUSIONES**

- a) Las pruebas de la bibliografía apoyan un aumento general del riesgo de desarrollar anticuerpos aCL en varias infecciones víricas, y una asociación entre ciertas infecciones víricas y los anticuerpos anti-b2-GPI.
- b) El uso de DOACs, en particular rivaroxaban, entre los pacientes con SAF, parece ser menos eficaz que los AVK, ya que se asocia con un mayor riesgo de eventos tromboembólicos.

### **6.2 RECOMENDACIONES**

Se necesitan más estudios longitudinales para abordar la asociación entre la infección viral y los anticuerpos aPL y evaluar la presencia de subtipos de anticuerpos aPL menos frecuentes, los mecanismos propuestos para la patogenicidad de los aPL y la dependencia de cofactores, y los resultados de los acontecimientos clínicos relacionados con los aPL en el contexto de la infección viral.

## CAPÍTULO VII

### 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Sammaritano L. Antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020;34(1):101–9. Q1
2. Hasbani G, Taher A, Sciascia S, et al. Antiphospholipid syndrome: the need for new international classification criteria. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021;17(4):385–94. Q2
3. Lockshin M, Harris N. History of Antiphospholipid Antibody. *Antiphospholipid Syndr.* 2017;6(11):3–11. Q3
4. Jesús G, Benson A, Chighizola C. 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Obstetric Antiphospholipid Syndrome. *Lupus.* 2020;29(12):1601–15. Q2
5. Uthman I, Noureldine M, Ruiz G. Management of antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(2):155–61. Q1
6. Schreiber K, Sciascia S, Groot P. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4(1):171–9. Q1
7. Duarte A, Pham M, Crowson C. The Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome: A Population-Based Study. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1545–52. Q1
8. Zuo Y, Shi H, Li C. Antiphospholipid syndrome: A clinical perspective. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(8):929–40. Q2
9. Fuentes M, Mayoral A, Cristóbal I. Catastrophic antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;264(5):21–4. Q2
10. Hwang J, Shin S, Kim Y. Epidemiology of antiphospholipid syndrome in korea: a nationwide population-based study. *J Korean Med Sci.* 2020;35(5):143–6. Q1
11. Petri M. Antiphospholipid syndrome. *Transl Res.* 2020;225(5):70–81. Q1
12. Miranda S, Park J, Le G. Prevalence of confirmed antiphospholipid syndrome in 18–50 years unselected patients with first unprovoked venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):926–30. Q1
13. Gašperšič N, Zaletel M, Kobal J. Stroke and antiphospholipid syndrome—antiphospholipid antibodies are a risk factor for an ischemic cerebrovascular event. *Clin Rheumatol.* 2019;38(2):379–84. Q1
14. Nazir S, Tachamo N, Lohani S. Acute myocardial infarction and antiphospholipid antibody syndrome: A systematic review. *Coron Artery Dis.* 2017;28(4):332–5. Q3
15. Stepien K, Nowak K, Wypasek E. High prevalence of inherited thrombophilia and antiphospholipid syndrome in myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: Comparison with cryptogenic stroke. *Int J Cardiol.* 2019;290(8):1–6. Q1
16. Dabit J, Valenzuela M, Vallejo S. Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome in the General Population. *Curr Rheumatol Rep.* 2021;23(12):6–11. Q1

17. Radu A, Dudu S, Ciobanu A. Pregnancy Management in Women with Antiphospholipid Syndrome. *Maedica (Buchar)*. 2019;14(2):148–60. Q4
18. Rahman A. Manejo del síndrome antifosfolipídico primario en el embarazo. *Clin Rheumatol*. 2020;39(7):2111–4. Q1
19. Xourgia E, Tektonidou M. An Update on Antiphospholipid Syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(12):15–9. Q1
20. Secretaría Nacional de Planificación y Desarrollo. Plan nacional de desarrollo 2021-2025. 2021. p. 1–84.
21. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Prioridades de investigación en salud, 2013-2017. 2013. 1–38 p.
22. Linares E, Hernández V, Domínguez J, et al. Metodología de una revisión sistemática. *Actas Urol Esp*. 2018;42(8):499–506. Q3
23. Abdel N, Talathi S, Lopez M, et al. Risk of developing antiphospholipid antibodies following viral infection: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2018;27(4):572–83. Q2
24. Ortiz L, Sawalha A. Genetics of Antiphospholipid Syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2019;21(12):16–25. Q1
25. Koval N, Alves M, Plácido R, et al. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with antiphospholipid syndrome: systematic review and meta-analysis. *RMD Open*. 2021 12;7(2):1678–82. Q1
26. Gullapalli K, Prasad R, Al-abcha A, et al. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2022;14(9):6–18. Q2
27. Khairani C, Bejjani A, Piazza G, et al. Direct Oral Anticoagulants vs Vitamin-K Antagonists in Thrombotic Antiphospholipid Syndrome: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2022;81(1):16–30. Q1
28. Wu X, Cao S, Yu B, et al. Comparing the efficacy and safety of direct oral anticoagulants versus Vitamin K antagonists in patients with antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2022;33(7):389–401. Q3
29. Cerdà P, Becattini C, Iriarte A, et al. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in antiphospholipid syndrome: A meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2020;79(5):43–50. Q1
30. Khodashahi M, Rezaieyazdi Z, Sahebari M. Comparison of the therapeutic effects of rivaroxaban versus warfarin in antiphospholipid syndrome: A systematic review. *Arch Rheumatol*. 2020;35(1):107–16. Q4
31. Mendoza C, García M, Cervera R. Role of Infectious Diseases in the Antiphospholipid Syndrome (Including Its Catastrophic Variant). *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(10):36–42. Q1

32. Blank M, Asherson R, Cervera R, et al. Antiphospholipid syndrome infectious origin. *J Clin Immunol*. 2004;24(1):12–23. Q1
33. Rojas M, Restrepo P, Monsalve D, et al. Molecular mimicry and autoimmunity. *J Autoimmun*. 2018;95(6):100–23. Q1
34. Wassermann A, Neisser A, Bruck C. Eine serodiagnostische Reaktion bei Syphilis. *Dtsch Medizinische Wochenschrift*. 1906;32(19):745–6.
35. Pangborn M. A New Serologically Active Phospholipid from Beef Heart. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1941;48(2):484–6.
36. Moore J, Mohr C. Biologically false positive serologic tests for syphilis: Type, incidence, and cause. *J Am Med Assoc*. 1952;150(5):467–73. Q1
37. Koike T, Sueishi M, Funaki H, et al. Anti-phospholipid antibodies and biological false positive serological test for syphilis in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol*. 1984;56(1):193–9. Q2
38. McNeil H, Simpson R, Chesterman C, et al. Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation:  $\beta$ 2-glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(11):4120–4.
39. Loizou S, Cazabon J, Walport M, et al. Similarities of specificity and cofactor dependence in serum antiphospholipid antibodies from patients with human parvovirus B19 infection and from those with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(1):103–8. Q1
40. Abdel N, Lopez M, Pinto G, et al. Systematic review of case reports of antiphospholipid syndrome following infection. *Lupus*. 2016;25(14):1520–31. Q2
41. Meyer D, Nunes K. HLA imputation, what is it good for? *Hum Immunol*. 2017;78(3):239–41. Q2
42. Woller S, Stevens S, Kaplan D, et al. Apixaban compared with warfarin to prevent thrombosis in thrombotic antiphospholipid syndrome: a randomized trial. *Blood Adv*. 2022;6(6):1661–70. Q1
43. Franke B, Luxembourg B, Heidinger K, et al. Direct oral anticoagulants in patients with antiphospholipid syndrome: A retrospective study in a real-life patient cohort. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2022;33(3):184–7. Q3
44. Lazzaroni M, Fredi M, Andreoli L, et al. Triple antiphospholipid (aPL) antibodies positivity is associated with pregnancy complications in aPL carriers: A multicenter study on 62 pregnancies. *Front Immunol*. 2019;10(8):1948–52. Q1
45. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018;132(13):1365–71. Q1
46. Williams B, Saseen J, Trujillo T, et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with single or double antibody-positive antiphospholipid syndrome. *J Thromb Thrombolysis*. 2022;54(1):67–73. Q1

47. Samuelson B, Chi V, Sochacki P, et al. Heavy menstrual bleeding in women on oral anticoagulants. *Thromb Res.* 2021;197(6):114–9. Q1
48. Crem N, Peerlinck K, Vanassche T, et al. Abnormal uterine bleeding in VTE patients treated with rivaroxaban compared to Vitamin K antagonists. *Thromb Res.* 2015;136(4):749–53. Q1
49. Almutairi A, Zhou L, Gellad W, et al. Effectiveness and Safety of Non–vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Ther.* 2017;39(7):1456–68. Q2
50. Caldeira D, Rodrigues F, Barra M, et al. Non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants and major bleeding-related fatality in patients with atrial fibrillation and venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2015;101(15):1204–11. Q1
51. Cohen H, Doré C, Clawson S, et al. Rivaroxaban in antiphospholipid syndrome (RAPS) protocol: A prospective, randomized controlled phase II/III clinical trial of rivaroxaban versus warfarin in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without SLE. *Lupus.* 2015;24(10):1087–94. Q2
52. Baroni G, Banzato A, Bison E, et al. The role of platelets in antiphospholipid syndrome. *Platelets.* 2017;28(8):762–6. Q1
53. Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939 - An oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost.* 2005;3(3):514–21. Q1
54. Bauer K. Pros and cons of new oral anticoagulants. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013(1):464–70. Q2

## CAPITULO VIII

### 8.1 Recursos humanos

El desarrollo de este trabajo será asesorado y dirigido por profesionales en el área de la salud y conocedores en metodología de la investigación.

Autor: Jessica Victoria Carangui Saldaña

Director: Dra. Karola Adriana Puente Mosquera

Asesor: Dra. Karola Adriana Puente Mosquera

### 8.2 Cronograma de trabajo

Actividades \ Tiempo	Diciembre	Enero	Febrero
Aprobación del tema	x		
Elaboración del protocolo	x	x	
Recopilación de los artículos científicos		x	
Análisis crítico		x	
Elaboración del informe final		x	
Sustentación de la revisión bibliográfica			x

## AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Jessica Victoria Carangui Saldaña portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0302217575. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación “Actualización y estrategias terapéuticas en el Síndrome Antifosfolipido” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 29 de marzo de 2023



**Jessica Victoria Carangui Saldaña**

**C.I. 0302217575**