

Nuevos anticoagulantes orales en el síndrome antifosfolipídico

Dr. Carlos Eduardo Encalada García¹⁻²

1. **Unidad de Reumatología y Enfermedades Autoinmunes. Departamento de Medicina Interna del Hospital de Especialidades Vicente Corral Moscoso. Cuenca – Ecuador.**
2. **Servicio de Reumatología del Hospital Santa Inés. Cuenca – Ecuador.**

Correspondencia: Carlos Eduardo Encalada García

Correo electrónico:

carlosencaladag@gmail.com

Dirección: Inés Salcedo y Agustín Cueva

Código postal: EC 010107

Teléfono: (593) 996174132

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5451-5825>

Fecha de recepción: 07-10-2022

Fecha de aprobación: 07-11-2022

Fecha de publicación: 30-12-2022

Membrete Bibliográfico

Encalada C. Nuevos anticoagulantes orales en el síndrome antifosfolipídico. Rev Médica Ateneo, Vol 24 (2), pág. 123-137.

Artículo Acceso Abierto

RESUMEN

Con el advenimiento de nuevas técnicas diagnósticas en múltiples patologías, entre ellas las enfermedades autoinmunes, es preciso contar también con nuevos elementos terapéuticos, que cuenten con la seguridad, la eficacia y efectividad.

El Síndrome Antifosfolipídico (SAF) llamado así por la asociación de anticuerpos circulantes y estados de hipercoagulabilidad (trombosis arterial o venosa recurrente) o morbimortalidad obstétrica, representa un reto en su tratamiento.

Uno de los ejes fundamentales del tratamiento, es la anticoagulación. Hasta la fecha se dispone de los inhibidores de la vitamina K o a su vez de las heparinas no fraccionadas o de bajo peso molecular.

Ya sea por la labilidad en la monitorización, la interacción con otros fármacos o alimentos;

se precisa de nuevas terapéuticas. Tal es el caso de los anticoagulantes orales no inhibidores de la vitamina K.

Revisaremos, los alcances de estas drogas en el Síndrome Antifosfolipídico y los últimos estudios disponibles, que puedan solventar el uso de aquellos como una herramienta más en el arsenal terapéutico.

Palabras clave: Síndrome Antifosfolipídico; warfarina; dabigatrán; apixabán; rivaroxabán; nuevos anticoagulantes orales no inhibidores de la vitamina K.

ABSTRACT

The advent of new diagnostic techniques in multiple pathologies, including autoimmune diseases, also requires new therapeutic elements, which have safety, efficacy and effectiveness.

The antiphospholipid syndrome, so named because of the association of circulating antibodies and hypercoagulable states (arterial or venous thrombosis) or obstetric morbimortality, represents a challenge in its treatment, since it involves not only the cascade of coagulation but also immunological alterations.

One fundamental axis of treatment is anticoagulation. To date, vitamin K inhibitors or, in turn, unfractionated or low molecular weight heparins are available.

Whether for lability in monitoring, interaction with other drugs or food; new therapeutic are needed. Such is the case of the oral anticoagulants that do not inhibit vitamin K.

We will review the scope of these drugs in the Antiphospholipid Syndrome and the latest available studies that can solve the use of those as an additional tool in the therapeutic arsenal.

Key words: Antiphospholipid syndrome; warfarin; dabigatrán; apixaban; rivaroxaban; new oral anticoagulants; non-vitamin K inhibitors.

INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolipídico (**SAF**) fue definido por Hughes en 1983 como el estado de trombofilia y/o abortos a repetición, asociado a la presencia de auto anticuerpos antifosfolipídicos (**aFL**) a títulos moderados o altos y acompañado, con cierta

frecuencia (aproximadamente el 30%), de trombocitopenia (1). Actualmente se considera una de las causas más frecuentes de trombofilia adquirida y evento cerebrovascular (ECV) en menores de 50 años de edad (2).

La presencia de **aFL** frente a antígenos treponémicos fue demostrada en pacientes sífilíticos por Wasserman en 1906, mediante la prueba para la detección serológica de lúes. En la década de 1950 se detectó, en enfermos de lupus eritematoso sistémico (**LES**), la presencia de un anticoagulante que ocasionaba falsos positivos en la prueba serológica de la sífilis (*venereal disease research laboratory* [**VDRL**]) y que fue conocido, posteriormente, como anticoagulante lúpico (**AL**). Paradójicamente, la presencia del anticoagulante lúpico comenzó a relacionarse con una elevada incidencia de embolia y fenómenos trombóticos, así como de pérdidas fetales recurrentes (3).

La prevalencia de los **aFL** en la población general oscila entre 1-5%. Sin embargo, sólo una minoría de estos individuos desarrollará el **SAF** (4-5). Son más comunes en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas, particularmente en él **LES** y la frecuencia de **aFL** en estos pacientes es de aproximadamente el 30% (4). Los **aFL** son positivos en aproximadamente el 13% de los pacientes con eventos cerebrovascular, 11% con infarto de miocardio, el 9,5% de los pacientes con trombosis venosa profunda y el 6% de los pacientes con morbilidad en el embarazo (6).

Algunas estimaciones indican que la incidencia del **SAF** es de alrededor de 5 nuevos casos por 100.000 personas al año y la prevalencia de alrededor de 40-50 casos por cada 100.000 personas (5).

REQUISITOS DIAGNÓSTICOS

En el año de 1998 se propuso por primera vez en la ciudad de Sapporo, Japón los criterios de clasificación diagnóstica de esta patología (7). Posteriormente en el octavo congreso realizado en Sydney, se modificó los tiempos para la reconfirmación con los exámenes inmunoserológicos a la vez que se incluyó el anticuerpo anti $\beta 2$ glicoproteína, pero no se añadieron nuevos criterios clínicos.

Algunas características de **SAF** en particular fueron importantes, como la afección de las válvulas cardíacas, livedo reticularis, el compromiso renal y manifestaciones del sistema nervioso central (8). Pero no se incluyen dentro de estos criterios al día

de hoy. Sin embargo, se viene trabajando desde el último congreso realizado en Río de Janeiro para hacer las respectivas modificaciones (9). (Tabla 1)

A pesar de las claras asociaciones entre los **aFL** y la trombosis, su heterogeneidad fisiopatológica aún no permite conocer con certeza cuales son las causas, sugiriendo que más de un proceso etiopatológico está involucrado. Por otra parte, a pesar de que los **aFL** están persistentemente presentes en la circulación, los eventos trombóticos ocurren sólo ocasionalmente, lo que sugiere que el desarrollo de los **aFL** es un paso necesario, pero no suficiente en el desarrollo del **SAF**.

Algunos factores precipitantes que desequilibran la balanza hemostática a favor de la trombosis se pueden incluir a procesos infecciosos, daños en el endotelio, inflamación persistente, factores inmunológicos y otros factores pro coagulantes no inmunológicos, tales como anticonceptivos derivados de estrógenos, factores de estrés como las cirugías e inmovilidad. La base genética, en relación con mediadores inflamatorios, también puede ser una variable crítica en el desarrollo de manifestaciones clínicas del **SAF** (10-11).

TRATAMIENTO

La profilaxis primaria, es decir, aquellos pacientes en los que se ha detectado eventualmente la presencia y la confirmación de títulos medios o altos de **aFL**, sin historial previo de trombosis, es recomendada por varios autores (12). Ante la carencia de grandes estudios prospectivos que demuestren el beneficio de administrar dosis bajas de aspirina en estos casos, los escasos efectos secundarios y el potencial beneficio de esta medida, hacen razonable y recomendable su aplicación. El uso concomitante de hidroxiclороquina (**HCQ**) también puede ser útil por sus propiedades antitrombóticas (13), sobre todo en pacientes con lupus eritematoso sistémico y **aFL** sin historial de trombosis, aunque tampoco hay estudios amplios y prospectivos que confirmen esta observación. Un grupo de pacientes que recibieron un régimen dual incluyendo **HCQ** y anticoagulación oral (warfarina) tuvieron una tasa de recurrencia más baja en comparación con aquellos que recibieron terapia anticoagulante solamente. Sin embargo, la extrapolación de datos se ve afectada por el pequeño tamaño de la muestra (40 pacientes) y el limitado seguimiento (36 meses) (14). En el caso de alergia a la aspirina, puede considerarse el uso de clopidogrel (15).

Para las situaciones clínicas de trombo embolismo venoso, el manejo inicial es el mismo que cuando se desconoce la causa, es decir, heparina inicialmente, para

luego continuar con antagonistas de la vitamina K (por ejemplo, warfarina). La anticoagulación es el tratamiento para el SAF trombótico y los antagonistas de la vitamina K (**AVK**), siguen siendo los medicamentos de elección (16). Se recomienda actualmente un radio internacional (**INR**) entre un rango de 2 a 3.

Aunque, algunos autores son partidarios de un régimen más agresivo (INR 3-4), un estudio prospectivo apoya la recomendación previa (tras un único episodio) al demostrar que el número de recurrencias entre las dos pautas de anti coagulación es el mismo (17). El tiempo que se debe mantener este tratamiento no está sustentado por ningún estudio prospectivo a largo plazo. Se mantiene esa pauta de anticoagulación durante un mínimo de seis meses (18). Cuando se produce recurrencia en un paciente ya anti coagulado, las opciones que quedan son aumentar la intensidad de la anticoagulación (INR 3-4) y/o añadir ácido acetilsalicílico, aplicando este régimen a largo plazo (19).

En el caso de un episodio inicial de trombosis arterial, no existen grandes estudios prospectivos que apoyen un tratamiento óptimo. Generalmente, y sobre todo en pacientes con títulos moderados o altos de **aFL**, dado el alto riesgo de recurrencia que se observa, incluso bajo tratamiento con warfarina (generalmente con INR 2-3), y la frecuencia de secuelas permanentes, muchos optan por administrar dicho fármaco hasta alcanzar un INR entre los rangos de 3 a 4. La intensidad de la anticoagulación oral debe ser considerada teniendo en cuenta el riesgo de sangrado y de trombosis que tiene cada paciente individualmente (16).

Sin embargo, los **AVK** son fármacos de manejo complejo. Su margen terapéutico es estrecho y requieren monitorización periódica para conseguir mantener unos niveles razonables de seguridad y eficacia (19). Además, tienen múltiples interacciones con otros fármacos, con la ingesta dietética de vitamina K o alcohol, con enfermedades intercurrentes y otros factores; siendo en algunos países el principal motivo de hospitalización por emergencia (20).

NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

Los anticoagulantes orales directos no inhibidores de la vitamina K (**AOD**) o **DOACs** (por sus siglas en inglés) representan una opción terapéutica atractiva (21). En la actualidad existen tres inhibidores directos del factor X activado (**rivaroxabán**, **apixabán** y **edoxabán**) y un inhibidor directo de la trombina (**dabigatrán**) con indicaciones aprobadas en profilaxis y tratamiento antitrombótico en diferentes situaciones (22-23).

Estos compuestos farmacológicos inhiben directamente una sola enzima en la cascada de la coagulación. Los **AOD** ofrecen varias ventajas sobre los **AVK**, como perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos más estables, una respuesta a la dosis predecible, menos interacciones entre fármacos o alimentos y sin necesidad de monitorización del INR (24-25).

Rivaroxabán y apixabán obtuvieron la aprobación para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (**TVP**) y para la prevención de la TVP recurrente y embolia pulmonar (**EP**) tras un episodio de TVP aguda en adultos, basándose en los resultados de los estudios multicéntricos aleatorizados **EINSTEIN-DVT**, **EINSTEIN-PE** y **AMPLIFY** (26-27-28). Del mismo modo, el estudio **RE-COVER** demostró que para el tratamiento del trombo embolismo venoso, una dosis fija de dabigatrán era tan eficaz como la warfarina, con un perfil de seguridad similar y no requería monitorización de laboratorio (Tabla 2) (29). Hay otros fármacos que por diversos motivos han sufrido discontinuidad en su investigación como es el caso del darexabán (inhibidor del factor Xa), según consta en el estudio **RUBY-1** (30) o se encuentran aún en fase de investigación como el betrixabán en el estudio **APEX** (31-32).

NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES EN EL SAF

Con respecto al uso de los **AOD**, hay reportes de casos contradictorios, unos con buena respuesta incluso tras la rotación de heparina de bajo peso molecular a rivaroxabán (33-34), y otros con fallas en la prevención de problemas tromboembólicos e incluso durante su tratamiento se presentaron problemas trombóticos (35-36-37). Un estudio multicéntrico, observacional con 26 pacientes quienes cumplían los criterios de SAF, recibieron estos nuevos agentes terapéuticos, ya sea por labilidad en los valores de INR con warfarina o por recurrencias trombóticas. Con dabigatrán (11 pacientes a dosis de 150 mg dos veces al día) y rivaroxabán (15 pacientes, con 20 mg diarios). 20 pacientes habían sido previamente tratados con AVK (19 con warfarina) y uno con fondaparinux. Los AOD se introdujeron como terapia de segunda línea debido a labilidad del INR en 16 pacientes. Los tratamientos asociados incluyeron aspirina / clopidogrel (n = 3), hidroxiclороquina (n = 13) y / o esteroides (n = 8). Un paciente también recibió micofenolato mofetilo debido a nefropatía asociada con LES. El resultado del seguimiento en un promedio de 19 meses fue que existe una buena respuesta con los AOD, pero recalando la importancia de estudios prospectivos y con mayor número de pacientes (38).

Hasta el momento el único ensayo terminado a la fecha es el estudio **RAPS** (Rivaroxabán en Síndrome Antifosfolípido), que fue un ensayo controlado aleatorizado prospectivo de no inferioridad en pacientes que cumplían criterios diagnósticos de **SAF** trombótica, con o sin **LES**, en donde se incluyó 116 pacientes, de los cuales 54 recibieron rivaroxabán y 56 warfarina, los cuales habían tenido un solo episodio de TEV. Después de al menos tres meses de warfarina, los pacientes fueron aleatorizados para permanecer con warfarina (INR como objetivo de 2.5) o para cambiar a rivaroxabán 20 mg una vez al día. El objetivo principal del ensayo RAPS fue demostrar que la intensidad de la anticoagulación lograda con rivaroxabán no era inferior a la warfarina en pacientes con SAF trombótica. El ETP (potencial de trombina endógena) por sus siglas en inglés, fue la medida de anticoagulación, que evaluó los efectos tanto del rivaroxabán como de la warfarina. El resultado fue que el ETP para rivaroxabán no alcanzó el umbral de no inferioridad, pero como no hubo aumento en el riesgo trombótico comparado con la warfarina de intensidad estándar, este fármaco podría ser una alternativa eficaz y segura en pacientes con síndrome antifosfolípido y trombo embolismo venoso previo (39-40).

Igualmente, Savino *et al.*, realizaron un estudio con 35 pacientes que cumplían criterios del SAF (24 tenían como antecedente solo TVP y 11 con TVP y embolia pulmonar). Las indicaciones para el cambio de warfarina a rivaroxabán fueron los controles erráticos del INR (en 29 pacientes) en los últimos seis meses y un INR en rangos subterapéuticos en seis pacientes. No se observaron más eventos de TVP, eventos hemorrágicos importantes o efectos secundarios graves, representando así una alternativa eficaz a los AVK (41).

En otra serie de casos, con 12 pacientes con diagnóstico de SAF y episodios previos de trombo embolismo venoso y / o evento cerebrovascular isquémico (7 mujeres y 5 hombres) que fueron cambiados de AVK (warfarina o acenocumarol) a rivaroxabán durante al menos dos meses. En todos los casos el cambio de la terapia anticoagulante se debió a problemas con la monitorización del INR que interfirieron con las actividades de los pacientes o a su vez valores inestables de INR resultando en un tiempo en el rango terapéutico inferior al 50%. Hasta el momento de reporte no había recurrencias de casos con TVP (42).

Actualmente está en marcha el estudio TRAPS de carácter multicéntrico, aleatorizado, prospectivo de no inferioridad en fase III, en pacientes que cumplan criterios diagnósticos de SAF (con triple positividad de autoanticuerpos) y con

antecedentes de trombosis arterial y / o venosa, se espera los primeros resultados para el año 2020 (43-44).

De la misma manera, un estudio en fase 3, multicéntrico de no inferioridad en pacientes con SAF y antecedentes trombóticos, se está ejecutando, para comparar la eficacia del rivaroxabán frente al acenocumarol (45).

Apixabán para la prevención secundaria de la trombosis en pacientes con síndrome antifosfolípido, (ASTRO-APS) por sus siglas en inglés, es un estudio prospectivo, aleatorio, abierto, que incluirá pacientes con un diagnóstico clínico de SAF que reciben anticoagulación terapéutica con warfarina para la prevención de la recurrencia de trombosis, y que de manera aleatorizada recibirán apixabán 5 mg dos veces al día. Al día de la fecha, el estudio está reclutando pacientes e igualmente se esperan sus resultados (46-47).

Tabla 1. CRITERIOS DE CLASIFICACION DEL SINDROME ANTIFOSFILIPIDICO

CRITERIOS CLINICOS	
1. TROMBOSIS VASCULAR	Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos en cualquier tejido u órgano. La trombosis tiene que ser confirmada por técnicas de imagen, doppler y/o histopatología, con la excepción de trombosis venosa superficial. Por histopatología, la trombosis debe estar presente sin la presencia de inflamación en la pared vascular.
2. MORBILIDAD GESTACIONAL	a. 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 gestación.
	O

	b. Uno o más nacimientos prematuros de neonatos normales en la semana 34 o anteriores de gestación, debidos a: eclampsia, severa pre eclampsia o insuficiencia placentaria grave.
	O
	c. Tres o más abortos consecutivos espontáneos inexplicados antes de la semana 10 de gestación, excluyendo anomalías anatómicas maternas, o cromosómicas maternas o paternas.
CRITERIOS DE LABORATORIO	
1. ANTICOAGULANTE LUPICO	Determinado según las normas de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis.
2. ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINAS 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.
3. ANTICUERPOS ANTI-B2 GLICOPROTEINA I	A títulos superiores al percentil 99 de la población sana, medidos por técnicas estandarizadas de ELISA.

Se definirá el término SINDROME ANTIFOSFOLIPIDICO si están presentes al menos un criterio clínico más un criterio de laboratorio, siendo éste positivo en dos ocasiones, separadas por un intervalo de al menos 12 semanas.

Se evitará el diagnóstico de SINDROME ANTIFOSFOLIPIDICO cuando existan menos de 12 semanas o más de 5 años de intervalo entre la positividad de los aFL y las manifestaciones clínicas.

Tabla 2. CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS DE LOSMEDICAMENTOS ANTICOAGULANTES ORALES

Características producto	d Warfarina	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
Masa molecular (g/mol)	308	628	436	460
Objetivo terapéutico	Factores dependientes de la vitamina K (II, VII, IX, X) y proteínas C y S	Trombina	Factor Xa	Factor Xa

Biodisponibilidad	93 %	3 – 7 %	80 %	50 %
Tiempo de concentración máxima	4 horas	1 – 3 horas	2 – 4 horas	1 – 3 horas
Unión a proteínas plasmáticas	99 %	35 %	92 – 95 %	87 %
Vida media	40 horas	12 – 17 horas	7 – 13 horas	18 – 15 horas
Metabolismo	CYP450, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C18, CYP1A2, CYP3A4.	Glucuronidación (< 10 %)	CYP3A4, CYP2J2.	CYP3A4, CYP3A5, CYP21A2, CYPSC8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2J2.
Excreción	92 % renal	80 % renal 20 % hepático	33 % renal 67 % hepático	25 % renal 75 % fecal
Antídoto	Vitamina K	Idarucizumab	Andexanet Alfa * Ciraparantag *	Andexanet Alfa * Ciraparantag*

* En proceso de investigación.

Contribución del autor (s)

Encalada C: Concepción y diseño del autor. Recolección de datos, revisión bibliográfica, escritura y análisis del artículo con lectura y aprobación de la versión final.

Información del autor (s)

Carlos Encalada. Médico Especialista en Reumatología. Médico Staff Hospital Santa Inés. Servicio de Medicina Interna Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca-Ecuador.

Disponibilidad de datos

Los datos fueron recolectados de revistas y bibliotecas virtuales y está a disposición.

Declaración de intereses

El autor no reporta conflicto de intereses.

Autorización de publicación

El autor autoriza su publicación en la revista Ateneo. El autor enviará firmado un formulario que será entregado por el Editor.

Consentimiento informado

El autor (s) envía al Editor, el consentimiento informado firmado por el paciente o sus representantes, previo a su publicación en caso de investigación en seres humanos. En este caso no es necesario

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant. BMJ 1983;287:1088-9

2. Espinosa G, Cervera R, Font J, Shoenfeld Y. Antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms. *Autoimmun Rev* 2003;2:86-93
3. Orts JA, Zúñiga A, Orera M. Actualización del síndrome antifosfolipídico. *Med Clin* 2003;121:459-71
4. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Lakos G, Tincani A, Kontopoulou- Griva I, Galeazzi M, Meroni PL, Derksen RH, de Groot PG, Gromnica-Ihle E, Baleva M, Mosca M, Bombardieri S, Houssiau F, Gris JC, Quere I, Hachulla E, Vasconcelos C, Roch B, Fernandez-Nebro A, Boffa MC, Hughes GR, Ingelmo M, Euro-Phospholipid Project G. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:1019827
5. Durcan L, Petri M. Epidemiology of the Antiphospholipid Syndrome. In: Cervera R, Espinosa, Khamashta MA (Eds), *Antiphospholipid syndrome in systemic autoimmune diseases*, 2nd edition. Elsevier, Amsterdam, 2016; 17–30.
6. Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A, Pons-Estel GJ, Ramire de Jesus G, Erkan D. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Arthritis Care Res.* 2013; 65: 1869–73
7. Wilson W, Gharavi A, Koike T, Lockshin M, Branch D, Piette J et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: Report of an International workshop. *Arthritis & Rheumatism.* 1999;42(7):1309-1311
8. Abreu M, Danowski A, Wahl D, Amigo M, Tektonidou M, Pacheco M et al. The relevance of “non-criteria” clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Technical Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Clinical Features. *Autoimmunity Reviews.* 2015;14(5):401- 414
9. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, PG DEG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:2958306

10. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Testa S, Fierro T, Marongiu F et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood*. 2011;118(17):4714-4718
11. Arachchilage D, Laffan M. Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome. *British Journal of Haematology*. 2017;
12. Alarcón Segovia D, Bofia MC, Branch W, Cervera R, Gharavi A, Khamashta MA, et al. Prophylaxis of the antiphospholipid syndrome: a consensus report. *Lupus* 2003; 12: 499-503
13. Belizna C. Hydroxychloroquine as an anti-thrombotic in anti-phospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2015;14(4):358-362
14. Schmidt-Tanguy A, Voswinkel J, Henrion D, et al. Antithrombotic effects of hydroxychloroquine in primary antiphospholipid syndrome patients. *J Thromb Haemost* 2013;11(10):1927-1929
15. Greaves M, Cohen H, Machin S, Mackie I. Guidelines On The Investigation and Management Of The Antiphospholipid Syndrome. *British Journal of Haematology*. 2000;109(4):704- 715
16. Erkan D, Aguiar CL, Andrade D, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 685–696
17. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349: 1133–1138
18. Meroni PL, Moia M, Derksen RH, et al. Venous thromboembolism in the antiphospholipid syndrome: Management guidelines for secondary prophylaxis. *Lupus* 2003; 12: 504
19. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral Anticoagulant Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e44S-88S
20. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*. 2011;365:2002-12

21. Da Silva FF, Carvalho JF. Intensity of anticoagulation in the treatment of thrombosis in the antiphospholipid syndrome: a metaanalysis. *Rev Bras Reumatol* 2015; 55: 159–166
22. Wittkowsky AK. Novel oral anticoagulants and their role in clinical practice. *Pharmacotherapy*. 2011;31:1175-91
23. Hoffman R, Brenner B. The promise of novel direct oral anticoagulants. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2012;25:351- 60
24. Nutescu E, Chuatrisorn I, Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2011;31(3):326-343
25. Arachchillage DJ, Cohen H. Use of new oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15:331
26. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Oral apixabán for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799808
27. NICE technology appraisal guidance 245. Venous thromboembolism apixaban (hip and knee surgery). NICE, 2012. www.nice.org.uk/TA (1 September 2015, date last accessed)
28. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(26):2499-2510
29. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:234252
30. Steg P, Mehta S, Jukema J, Lip G, Gibson C, Kovar F et al. RUBY-1: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety and tolerability of the novel oral factor Xa inhibitor darexaban (YM150) following acute coronary syndrome. *European Heart Journal*. 2011;32(20):2541-2554
31. Cohen A, Harrington R, Goldhaber S, Hull R, Wiens B, Gold A et al. Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(6):534-544
32. Cohen AT, Harrington R, Goldhaber SZ, et al. The design and rationale for the Acute Medically Ill Venous Thromboembolism Prevention with Extended Duration Betrixaban (APEX) study. *Am Heart J* 2014;167:335-41

33. Bachmeyer C, Elalamy I. Rivaroxaban as an effective treatment for recurrent superficial thrombophlebitis related to primary antiphospholipid syndrome. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2014;39(7):840-841
34. Betancur J, Bonilla-Abadía F, Hormaza A, Jaramillo F, Cañas C, Tobón G. Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome: a real life case series. *Lupus*. 2016;25(6):658-662
35. Schaefer J, McBane R, Black D, Williams L, Moder K, Wysokinski W. Failure of dabigatran and rivaroxaban to prevent thromboembolism in antiphospholipid syndrome: a case series of three patients. *Thrombosis and Haemostasis*. 2014;112(5):947-950
36. Win K, Rodgers G. New oral anticoagulants may not be effective to prevent venous thromboembolism in patients with antiphospholipid syndrome. *American Journal of Hematology*. 2014;89(10):1017-1017
37. Signorelli F, Nogueira F, Domingues V, Mariz H, Levy R. Thrombotic events in patients with antiphospholipid syndrome treated with rivaroxaban: a series of eight cases. *Clinical Rheumatology*. 2015;35(3):801-805
38. Noel N, Dutasta F, Costedoat-Chalumeau N, Bienvenu B, Mariette X, Geffray L et al. Safety and efficacy of oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa in antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity Reviews*. 2015;14(8):680-685
39. Cohen H, Hunt B, Efthymiou M, Arachchilage D, Mackie I, Clawson S et al. Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomized, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. *The Lancet Haematology*. 2016;3(9):e426-e436
40. Cohen H, Doré CJ, Clawson S, et al; RAPS Trial Protocol Collaborators. 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):1087–1094
41. Savino S, Breen K, Hunt B. Rivaroxaban use in patients with antiphospholipid syndrome and previous venous thromboembolism. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2015;26(4):476-477
42. Son M, Wypasek E, Celinska-Lowenhoff M, Undas A. The use of rivaroxaban in patients with antiphospholipid syndrome: A series of 12 cases. *Thrombosis Research*. 2015;135(5):1035-1036

43. Rivaroxaban in Thrombotic Antiphospholipid Syndrome - Tabular View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. 2017 [cited 4 May 2017]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02157272>
44. Pengo V, Banzato A, Bison E, Zoppellaro G, Padayattil Jose S, Denas G. Efficacy and safety of rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome: rationale and design of the Trial on Rivaroxaban in Anti Phospholipid Syndrome (TRAPS) trial. *Lupus* 2016;25(3):301–306
45. Rivaroxaban for Patients with Antiphospholipid Syndrome NCT02926170 [Internet]. Inclinicaltrials.com. 2017 [cited 5 May 2017]. Available from: <http://inclinicaltrials.com/antiphospholipidsyndrome/NCT02926170/details>
46. Woller SC, Stevens SM, Kaplan DA, et al. Apixaban for the secondary prevention of thrombosis among patients with antiphospholipid syndrome: study rationale and design (ASTRO-APS). *Clin Appl Thromb Hemost* 2016;22(3):239– 247
47. Apixaban for the Secondary Prevention of Thromboembolism among Patients with the Antiphospholipid Syndrome - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. 2017