

Uso de los nuevos anticoagulantes orales en el síndrome antifosfolipidico: revisión bibliográfica

Uso de novos anticoagulantes orais na síndrome antifosfolipídica: uma revisão de literatura

DOI:10.34119/bjhrv6n1-319

Recebimento dos originais: 23/01/2023

Aceitação para publicação: 23/02/2023

Mateo Nicolás Andrade Iñiguez

Alumno pregrado in Medicina pela Universidad Católica de
Cuenca – Campus Cuenca, Ecuador
Institución: Universidad Católica de Cuenca
Dirección: Av. de las Américas y Calle Humbolt
Correo electrónico: mateo.andrade@est.ucacue.edu.ec

Esteban Adrián Reibán Espinoza

Especialista en Hematología
Institución: Universidad Católica de Cuenca
Dirección: Av. de las Américas y Calle Humbolt
Correo electrónico: esteban.espinoza@ucacue.edu.ec

Kevin Sebastian Criollo Ortiz

Alumno pregrado in Medicina pela Universidad Católica de
Cuenca – Campus Cuenca, Ecuador
Institución: Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga
Dirección: Entre Popayán y Pacto Andino, Camino A Rayoloma, Cuenca
Correo electrónico: kevin.criollo@est.ucacue.edu.ec

Rebeca Rodríguez Di Rosa

Alumno pregrado in Medicina pela Universidad Católica de
Cuenca – Campus Cuenca, Ecuador
Institución: Clínica Metropolitana
Dirección: Padre Julio Matovelle, Cuenca
Correo electrónico: rebeca.rodriguez@est.ucacue.edu.ec

María Angélica Córdova Vivar

Alumno pregrado in Medicina pela Universidad Católica de
Cuenca – Campus Cuenca, Ecuador
Institución: Hospital Universitario Católico
Dirección: Pio Bravo 149, Cuenca
Correo electrónico: maria.cordova@est.ucacue.edu.ec

Sarahí Alejandra Vergara Caraguay

Alumno pregrado in Medicina pela Universidad Católica de
Cuenca – Campus Cuenca, Ecuador
Institución: Hospital General Reina del Cisne
Dirección: Av. Angel Salvador Ochoa, Piñas
Correo electrónico: sarahi.vergara@est.ucacue.edu.ec

Fausto Andrés Martínez Sanmartín

Grado en Medicina pela Universidad Católica de Cuenca – Campus Cuenca, Ecuador
Institución: Hospital Humanitario
Dirección: Av. Carlos Arizaga Vega, Cuenca
Correo electrónico: fausto.martinez@est.ucacue.edu.ec

Ana Lara Braga Lanzarin

Grado en Medicina pela Universidade de Caxias do Sul
Institución: Hospital Geral
Dirección: Caxias do Sul- Cidade
Correo electrónico: alblanzarin@ucs.br

RESUMEN

Antecedentes. El síndrome antifosfolipídico es considerado a nivel mundial la trombofilia adquirida más abundante, con una prevalencia de 40 a 50 casos por cada 100.000 habitantes en general, con mayor predisposición en mujeres, con una relación 5:1 en contraste con pacientes varones. El tratamiento alternativo utilizado para esta patología en la última década se basa en la anticoagulación mediante anticoagulantes orales directos (ACOD), los cuales presenta una eficacia similar frente a los anticoagulantes tradicionales como las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o los antagonistas de la vitamina K (AVK), esta nueva terapéutica resulta muy atractiva, debido a que no se requiere monitorización, posee menos interacciones con otros fármacos o alimentos, se prescriben en una dosis fija con un efecto anticoagulante más predecible, un inicio de acción rápida, con lo que se pretende mejorar la calidad de vida de los pacientes. Metodología. El presente estudio es una revisión bibliográfica de tipo Scoping review con metodología PRISMA utilizando las bases de datos SCOPUS, PUBMED y WEB OF SCIENCE a través de descriptores bibliográficos con la utilización de palabras clave aplicando criterios de elegibilidad de inclusión y exclusión. Objetivo. Describir el uso de los nuevos anticoagulantes orales directos en el síndrome antifosfolipídico. Discusión y Resultados. Con un total de 16 artículos seleccionados se demostró que el uso de los nuevos anticoagulantes orales en la prevención secundaria es igual de efectiva a comparación de los anticoagulantes clásicos Conclusión. Los ACOD brindan características que pretenden brindar una mejor calidad de vida de los pacientes sin embargo solo se recomienda en la profilaxis secundaria, luego de un primer evento tromboembólico y no se recomienda usar en trombosis arterial o pacientes doble o triple positivo.

Palabras clave: anticuerpos antifosfolipídicos, anticoagulantes orales directos, síndrome antifosfolípido.

RESUMO

Antecedentes. A síndrome antifosfolipídica é considerada a trombofilia adquirida mais comum no mundo, com uma prevalência de 40 a 50 casos por 100.000 habitantes em geral, com uma predisposição maior nas mulheres, com uma proporção de 5:1 em contraste com os pacientes do sexo masculino. O tratamento alternativo utilizado para esta patologia na última década é

baseado na anticoagulação por meio de anticoagulantes orais diretos (ACOD), que têm uma eficácia semelhante aos anticoagulantes tradicionais como as heparinas de baixo peso molecular (LMWH) ou antagonistas da vitamina K (VKA), Esta nova terapia é muito atraente porque não requer monitoramento, tem menos interações com outros medicamentos ou alimentos, é prescrita em dose fixa com um efeito anticoagulante mais previsível, tem um rápido início de ação e se destina a melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Metodologia. O presente estudo é uma revisão bibliográfica do tipo Scoping review com a metodologia PRISMA utilizando as bases de dados SCOPUS, PUBMED e WEB OF SCIENCE através de descritores bibliográficos com o uso de palavras-chave aplicando critérios de elegibilidade de inclusão e exclusão. Objetivo. Descrever o uso de novos anticoagulantes orais diretos na síndrome antifosfolipídica. Discussão e resultados. Um total de 16 artigos selecionados demonstrou que o uso de novos anticoagulantes orais na prevenção secundária é igualmente eficaz em comparação com os anticoagulantes clássicos. Os anticoagulantes orais oferecem características que visam melhorar a qualidade de vida dos pacientes, mas só são recomendados em profilaxias secundárias, após um primeiro evento tromboembólico, e não são recomendados para uso em trombose arterial ou pacientes duplos ou triplos positivos.

Palavras-chave: anticorpos antifosfolipídicos, anticoagulantes orais diretos, síndrome antifosfolipídica.

1 INTRODUCCIÓN

El SAF es considerada a nivel mundial la trombofilia adquirida más abundante, con una prevalencia de 40 a 50 casos por cada 100.000 habitantes en general, con mayor predisposición en mujeres, con una relación 5:1 en contraste con pacientes varones (1). El riesgo de presentar este síndrome depende de la positividad o cantidad de aPL (anticuerpos antifosfolipídicos) en suero sanguíneo, por lo tanto esta positividad es considerado como el factor principal a tomar en cuenta para el tratamiento y su adherencia (2).

Esta patología es una causa importante de morbi-mortalidad, se estima que representa el 6% de toda la morbilidad del embarazo, el 13,5% de los accidentes cerebrovasculares, el 11% de los infartos de miocardio y el 9,5% de las trombosis venosas profundas (3).

Este síndrome tiene una presentación clínica muy heterogénea, puede debutar de manera aislada, conociéndose como SAF primario, también puede presentarse en conjunto a otras patologías autoinmunes denominándose SAF secundario, y SAF catastrófico cuando presenta trombosis en la microvasculatura, con falla multiorgánica y alta mortalidad (4), se debe tener en cuenta que la trombosis puede ocurrir en cualquier lecho vascular (5).

El tratamiento alternativo utilizado para esta patología en la última década se basa en la anticoagulación mediante anticoagulantes orales directos (ACOD), los cuales presentan una eficacia analoga frente a los anticoagulantes tradicionales como las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o los antagonistas de la vitamina K (AVK) (6), esta nueva terapéutica

resulta muy atractiva, debido a que no se requiere monitorización, posee menos interacciones con otros fármacos o alimentos, se prescriben en una dosis fija con un efecto anticoagulante más predecible, un inicio de acción rápido, lo que evita la necesidad de anticoagulación puente con heparina de bajo peso molecular, estas características pretenden mejorar la calidad de vida de los pacientes (7,8).

La importancia de conocer esta patología hace hincapié en la prevención de las complicaciones con los tratamientos disponibles, los cuales dependen de la etiología que puede ser arterial o venosa. A partir de 2010 surgen los ACOD como una alternativa para la prevención secundaria de eventos tromboembólicos venosos en pacientes que presentan anafilaxia a dicumarínicos o conflicto para mantener el índice internacional normalizado (INR) en rango terapéutico con AVK (9). Por lo expuesto anteriormente, la presente investigación busca describir el uso de los nuevos anticoagulantes orales directos en el síndrome antifosfolípido.

2 MÉTODOLÓGÍA

2.1 DISEÑO DE ESTUDIO Y ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

El presente estudio es un revision tipo Scoping Review con metodología PRISMA (Anexo1), utilizando las bases de datos de SCOPUS, PUBMED y WEB OF SCIENCE a través de descriptores de ciencias de la salud (DeCs), con la utilización de las palabras clave: “Síndrome antifosfolípido”, “Anticoagulantes orales directos”, “Anticuerpos antifosfolípidos” y Medical Subject Heading (Mesh) “antiphospholipid antibodies”; “antiphospholipid syndrome”; “direct oral anticoagulants”.

En la estrategia de búsqueda se empleó los términos elegidos con el operador booleano “AND” y “OR”.

2.1.1 Criterios de elegibilidad:

2.1.1.1 Criterios de inclusión:

- Artículos originales en los cuáles se evidencien los efectos de los nuevos anticoagulantes orales directos frente a los clásicos.
- Artículos con metodologías cuantitativas.
- Artículos publicados entre el periodo 2017 – 2022.
- Revisiones sistemáticas.
- Metaanálisis
- Artículos cuyos idiomas sean español e inglés.

2.1.1.2 Criterios de exclusión:

- Cartas al editor
- Tesis de grado.
- Literatura gris

3 RESULTADOS

3.1 FUNDAMENTO TEORICO

3.1.1 Fisiopatología

En el SAF, los anticuerpos antifosfolípidos actúan principalmente en la β 2-glicoproteína I (β 2GPI), la cual es una proteína plasmática que presenta una unión concisa a la superficie de los fosfolípidos (10). Este complejo creado por β 2-glicoproteína, I-anticuerpos antifosfolípidos en la superficie de las células, es el responsable de promover la expresión de moléculas de adhesión protrombóticas, como E-selectina y el factor tisular (1).

Varios componentes celulares se han identificado y desempeñan un rol central: células endoteliales, monocitos, neutrófilos y plaquetas, la importancia radica en que la activación de estos componentes celulares promueven el estado protrombótico en el paciente (11,12).

3.1.2 Tipos

- **Primario:** Cuando se presenta en ausencia de cualquier otra enfermedad relacionada, es decir de forma aislada (13).
- **Secundario:** Cuando se presenta con otras patologías autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico (LES), entre otras (10).
- **Catastrófico:** Es una variante poco convencional y potencialmente mortal del SAF, la cual se caracteriza por el desarrollo agudo de trombosis generalizada con falla multiorgánica (tres o más órganos) en menos de una semana, en un paciente con antecedentes de SAF (3).

3.1.3 Método diagnóstico

De acuerdo a lo formulado durante la conferencia de consenso en Sapporo y revisados en Sydney (14). Los actuales criterios de clasificación para SAF definitivo se cumplen cuando: se tiene presente al menos un criterio clínico (trombosis o morbilidad obstétrica) y un criterio de laboratorio (anticoagulante lúpico (LAC), anticuerpos anticardiolipina (aCL) o anticuerpos beta2-glicoproteína I (β 2GPI)) están presentes, se ha demostrado que la confirmación de la

positividad de aPL en dos ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia generalmente se asoció con una positividad persistente en el tiempo y, por lo tanto, es obligatoria para un diagnóstico definitivo de SAF (1,3).

Se considera pacientes de alto riesgo aquellos que presenten anticoagulante lúpico, positividad doble o triple y títulos persistentemente altos de aPL, de igual manera se considera de bajo riesgo a aquellos pacientes que presentan anticuerpos anticardiolipina o anti-beta2 glicoproteína I aislados o títulos de aPL bajos-medios (15).

3.1.4 Clínica

Las principales manifestaciones clínicas, particularmente en pacientes jóvenes, incluyen eventos trombóticos arteriales y venosos, así como complicaciones del embarazo, otras manifestaciones clínicas que no se presentan en los criterios son: trombocitopenia, que parece tener un papel pronóstico negativo, manifestaciones neurológicas, y livedo reticularis lo cual nos demuestra que la presentación clínica puede ser heterogénea, y los síntomas como signos no solo se limitan a los de trombosis (11,16).

Tabla N.1- Principales Manifestaciones Clínicas del Síndrome Antifosfolípido que no Están Incluidos en los Criterios de Clasificación de Sapporo Revisados.

<p>Hematológicos:</p> <p>Trombocitopenia</p> <ul style="list-style-type: none"> - Más común: leve (recuento de plaquetas, 50 000 a 150 000 por mm³), asintomático. - Menos común: grave (recuento de plaquetas, <20 000 por mm³), con o sin microangiopatía trombótica. <p>Anemia hemolítica</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sin esquistocitos, lo que sugiere anemia hemolítica inmunomediada. - Con esquistocitos, lo que sugiere microangiopatía trombótica. <p>Renal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Microangiopatía trombótica aguda - Lesiones vaso-oclusivas crónicas (isquemia cortical o infarto con arterioesclerosis, arteriosclerosis, hiperplasia fibrosa de la íntima arterial, isquemia glomerular, fibrosis intersticial, tiroidización tubular, atrofia, trombos organizados con o sin recanalización, o una combinación de tales lesiones). <p>Cardíaco:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vegetaciones valvulares o engrosamiento (grosor valvular >3 mm, engrosamiento de la porción proximal o media de la valva, o nódulos irregulares en la cara auricular del borde de la válvula mitral, la cara vascular de la válvula aórtica, o ambas). <p>Dermatológico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Livedo reticularis o racemosa. - Vasculopatía livedoide (ulceraciones cutáneas recurrentes y dolorosas). <p>Neurológico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Disfunción cognitiva (en ausencia de accidente cerebrovascular). - Cambios en la sustancia blanca subcortical.

Fuente: García D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. Longo DL, editor. N Engl J Med. 2018;378(21):2010–21.

Elaborado por: Est. Mateo Nicolás Iñiguez Andrade

3.1.5 Laboratorio

Las pruebas de laboratorio positivas deben confirmarse 12 semanas después de la prueba inicial, lo cual garantiza la confiabilidad de la prueba (17).

1. Anticoagulante lúpico (LAC): presente en plasma (1).
2. Anticuerpos anticardiolipinas (aCL) dependientes de β 2GPI de isotipo IgG/IgM en plasma o suero (1).
3. Anticuerpos β 2GPI (a β 2GPI) de isotipo IgG/IgM en plasma o suero (1).
4. Anticuerpos LAC, aCL y a β 2GPI deben ser positivos en dos o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia (1).

3.1.6 Epidemiología

Se estima que el SAF se presenta 5 nuevos casos/año por cada 100.000 habitantes, y la prevalencia estimada es de 40-50 casos por cada 100.000 habitantes, es la trombofilia con mayor incidencia, por lo que a nivel mundial la prevalencia de anticuerpos antifosfolipídicos se manifiesta el 1 a 5% de personas pero, solo una minoría desarrolla la enfermedad, alrededor del 7 a 15% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico presentan este síndrome (4). En aquellas pacientes embarazadas y con SAF, son frecuentes los abortos espontáneos, las restricciones del crecimiento intrauterino, preeclampsia grave e insuficiencia placentaria, los cuales suelen ser un hallazgo frecuente de entre el 8 al 42% (3,18).

3.1.7 Tratamiento

El pilar central o gold standar al elegir el tratamiento para un paciente con SAF se basa en la anticoagulación, las heparinas de bajo peso molecular y los antagonistas de la vitamina han sido los más utilizados, en la prevención primaria y secundaria de eventos tromboembólicos, siendo su objetivo principal mantener un INR entre 2,0 y 3,0, sin embargo, algunos problemas relacionados con el uso de estos anticoagulantes se han ido evidenciando con el paso del tiempo, incluida la llamada resistencia a la Warfarina (pacientes que necesitan una cantidad alta de AVK semanales para obtener y mantener el INR terapéutico); también se ha evidenciado que es un anticoagulante inestable y una proporción significativa de pacientes experimenta eventos trombóticos recurrentes a pesar de una anticoagulación adecuada (9,11). Los denominados anticoagulantes orales directos (ACOD), los cuales incluyen fármacos como apixabán, edoxabán, dabigatrán y rivaroxabán, revelaron varias ventajas sobre la terapia con AVK, entre las que se encuentran: menor incidencia de hemorragia mayor, menor interacción con medicamentos y dieta, inicio de acción rápido, farmacocinética y farmacodinámica más

predecibles, también se elimina la necesidad de monitorización por parte de laboratorio, con lo que se espera mejorar la adherencia al tratamiento y calidad de vida en los pacientes (10,11), No obstante, el uso de los mismos aún está restringido en población con mayor riesgo de sangrado asociado a anticoagulantes (pacientes con cáncer y pacientes frágiles), en ciertos pacientes no está recomendado o no es factible su uso (pacientes con insuficiencia renal terminal, embarazo y lactancia) o su aplicación es ineficaz (pacientes con síndrome antifosfolípido triple positivo), por lo que aún existe la necesidad de fármacos anticoagulantes nuevos y mejorados (19).

La duración de la terapia no debe tener límite de duración en aquellos pacientes con SAF definido y trombosis, a pesar de ello, el tratamiento anticoagulante podría limitarse a 6 meses en pacientes con un primer episodio venoso que presenten un perfil de aPL de bajo riesgo y un factor desencadenante temporal conocido (20), los principales impedimentos en cuanto a la efectividad de la terapia aplicable son: el tratamiento de las manifestaciones tromboembólicas agudas, la elección de la anticoagulación y la duración de la anticoagulación (33).

Adicionalmente, de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, una enfermedad se considera rara cuando afecta hasta 65 de cada 100.000 personas o 1,3 de cada 2.000 personas (32).

Tabla N.2- Farmacodinamia de los anticoagulantes orales directos

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Endoxabán
DIANA	Trombina	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
BIODISPONIBILIDAD	6%	>80%	>50%	>50%
PICO MÁXIMO	2 h	2,5-4,0 h	3h	1-2h
VIDA MEDIA	14-17 h	5-9 h (sanos) 13 h (ancianos)	8-15 h	8-11 h
ACLARAMIENTO	80% renal, 20% fecal	35% renal, 33% fecal	25% renal, 75% fecal	35% renal, 65% fecal
INTERACCIONES	Inhibidores de P-glicoproteína 1	Inhibidores de P-glicoproteína 1. Inhibidores de CYP3A4		Inhibidores de P-glicoproteína 1

Fuente: Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. Longo DL, editor. N Engl J Med. 2018;378(21):2010–21.

Elaborado por: Est. Mateo Nicolás Iñiguez Andrade

Los ACOD no se recomiendan en la prevención secundaria en el contexto de la trombosis arterial, pacientes de alto riesgo o con aPL triple positivo (14).

Tabla N.3 – Posibilidad de tratamiento con ACOD de acuerdo a la positividad de aPL

Sitio de la trombosis	Positividad aPL	ACOD
Venoso	Único	Puede ser considerado
	Doble	Puede ser considerado
	Triple	Contraindicado
Arterial	Ninguno	Contraindicado

Fuente: Tumian NR, Hunt BJ. Clinical Management of Thrombotic Antiphospholipid Syndrome. J Clin Med. 2022;11(3):735.

Elaborado por: Est. Mateo Nicolás Iñiguez Andrade.

3.1.8 Efectividad de los anticoagulantes directos en el tratamiento del síndrome antifosfolipídico (Anexo 2)

Cohen H; et al. (21) en su investigación realizada en Londres (2020), donde el artículo de revisión demostró que las dosis utilizadas de anticoagulantes de acción directa en pacientes con síndrome antifosfolipídico han demostrado ser tan efectivas como la Warfarina, los cuales son capaces de mantener un rango objetivo de índice internacional normalizado de 2,0 a 3,0 en pacientes, después de un primer evento tromboembólico venoso, caso similar aconteció en el estudio de Dufrost V; et al. (22) realizado en Francia (2021), el cual manifiesta que los eventos trombóticos recurrentes no aumentaron significativamente (OR = 2,22; IC 95 %, 0,58–8,43) durante el tratamiento con anticoagulantes orales directos en comparación con los antagonistas de la vitamina K, lo que es corroborado por el estudio de Elsebaie; et al. (9) realizado en Países Bajos (2019), en donde los resultados indican que los pacientes con un primer evento trombótico tratados con anticoagulantes orales directos, no presentaron eventos tromboembólicos venosos y eventos hemorrágicos mayores o menores en comparación con los antagonistas de la vitamina K, por lo que son considerados seguros para su uso, de igual manera Carré J; et al en su investigación realizada en Francia (2022), manifestó que no se observaron eventos trombóticos ni hemorrágicos durante los 6 meses de seguimiento realizado a los pacientes con anticoagulantes orales directos, contrario a esto Koval N; et al. (9) en su investigación realizada en Portugal (2021), el artículo de revisión sistemática y metaanálisis el cual incluyó 7 estudios con un total de 835 pacientes demostró que los eventos tromboembólicos aumentaron significativamente con los anticoagulantes orales de acción directa en comparación con los antagonistas de la vitamina K (RR 1,69, IC del 95 %: 1,09 a 2,62), lo cual es apoyado por el estudio de Ghembaza A; et al. (1), y Al Sulaiman; et al. (23), realizados en Francia (2020) y Arabia Saudita (2022), respectivamente los mismos que indican que los pacientes que recibieron anticoagulantes orales de acción directa desarrollaron una trombosis recurrente después de un período medio de 12 meses, caso similar ocurrió en la investigación realizada por Arora; et al. (13), en donde se indicó que el cálculo para una

hemorragia fatal en caso de un evento hemorrágico significativo favoreció a los anticoagulantes de acción directa, (IC del 95 %: 0,52, 0,81), de igual manera Schulz A; et al. en su investigación realizada en Suiza (2022) indica que la incidencia de trombosis arterial recurrente fue significativamente mayor en el grupo tratado con anticoagulantes de acción directa en comparación con el grupo tratado con antagonistas de la vitamina K, mientras que la incidencia de trombosis venosa recurrente fue comparable entre ambos grupos.

3.1.9 Efectos adversos más comunes con el uso de anticoagulantes orales directos (Anexo 3)

Legault K; et al. (21) en su investigación realizada en Canadá, el estudio piloto y de viabilidad el cual se realizó con 129,8 pacientes no notifico acontecimientos adversos inesperados, ni de hemorragias graves, a pesar de ellos si se reportaron muy pocos efectos adversos en cuanto a infecciones de vías respiratorias, gastrointestinales, dermatológicas y neurológicas, de forma similar Arora et al. (3) en su estudio realizado en Estados Unidos (2021) refiere que el riesgo global de complicaciones utilizando anticoagulantes orales directos a dosis terapéuticas es el mismo que el de los antagonistas de la vitamina K, contrario a esto el estudio realizado por Tumian; et al. (13) demostró que las personas tratadas con rivaroxabán, el cual es en anticoagulante oral directo más estudiado (RR 14,1, IC del 95 %: 1,9 a 106,8) presentaban un riesgo mayor de accidente cerebrovascular, a pesar de ello el riesgo de sufrir un evento de sangrado mayor no fue significativo.

3.1.10 Eficacia de los anticoagulantes clásicos con los orales de acción directa en el tratamiento del síndrome antifosfolipídico triple positivo (Anexo 4)

Wu X. et al. (2), en su investigación de metaanálisis en un total de 1131 pacientes, realizada en China (2022), demostraron que los pacientes con síndrome antifosfolipídico de alto riesgo (triple positivo) tratados con Anticoagulantes orales directos mostraron un riesgo de trombosis recurrente mayor a los tratados antagonistas de la vitamina K(RR = 2,63; IC 95%: 1,56–4,42; I² = 0, P = 0,0003); igualmente observaron un comprometimiento similar en pacientes con síndrome antifosfolipídico de bajo riesgo de forma similar Mavromanoli (22) en su estudio realizado en Alemania (2021) refiere que los pacientes con síndrome antifosfolipídico triple positivos o aquellos que han sufrido un tromboembolismo arterial sean tratados con antagonistas de la vitamina K, sumándose a esto el estudio de Gullapalli; et al (24) en su estudio realizado en Estados Unidos (2022) en el cual se observó que el riesgo de trombosis recurrente aumentó en pacientes tratados con anticoagulantes orales directos que

tengan un perfil de anticuerpos antifosfolípidos triple positivo (RR 4,50, IC del 95 % 1,91-10,63; $p=0,0006$), contrario a esto Cohen H; et al (24) en su estudio realizado en Londres (2020) demostró que los anticoagulantes orales directos son efectivos y seguros en comparación con la Warfarina para el tratamiento y prevención secundaria luego de un primer evento tromboembólico venoso, de forma similar Rahman (2020); en su investigación realizada en Londres (2020) demostró que los anticoagulantes orales directos son eficaces y tienen ventajas potenciales frente a la anticoagulación clásica, debido a que los mismos no necesitan análisis de sangre regular y poseen interacciones con fármacos y alimentos lo que ayuda a mejorar la calidad de vida de los pacientes.

4 CONCLUSIONES

Los anticoagulantes orales directos han demostrado ser tan efectivos como los anticoagulantes tradicionales, consiguiendo los mismo mantener un INR en rangos terapéuticos con dosis estándar y sin presentar efectos adversos inesperados, puesto que se ha demostrado que el riesgo global de complicaciones es el mismo que el de los antagonistas de la vitamina K, los mismos han demostrado algunas ventajas como poseer una mayor seguridad en cuanto a la aparición de hemorragias, no requerir monitorización, menos interacciones con otros fármacos o alimentos, se prescriben en una dosis fija con un efecto anticoagulante más predecible, poseen un inicio de acción rápida, lo que generalmente evita la necesidad de anticoagulación puente con heparina de bajo peso molecular, estas características pretender brindar mejorar la calidad de vida de los pacientes sin embargo solo se recomienda en la profilaxis secundaria, luego de un primer evento tromboembólico y no se recomienda usar en trombosis arterial o pacientes doble o triple positivos.

DIVULGACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

REFERENCIAS

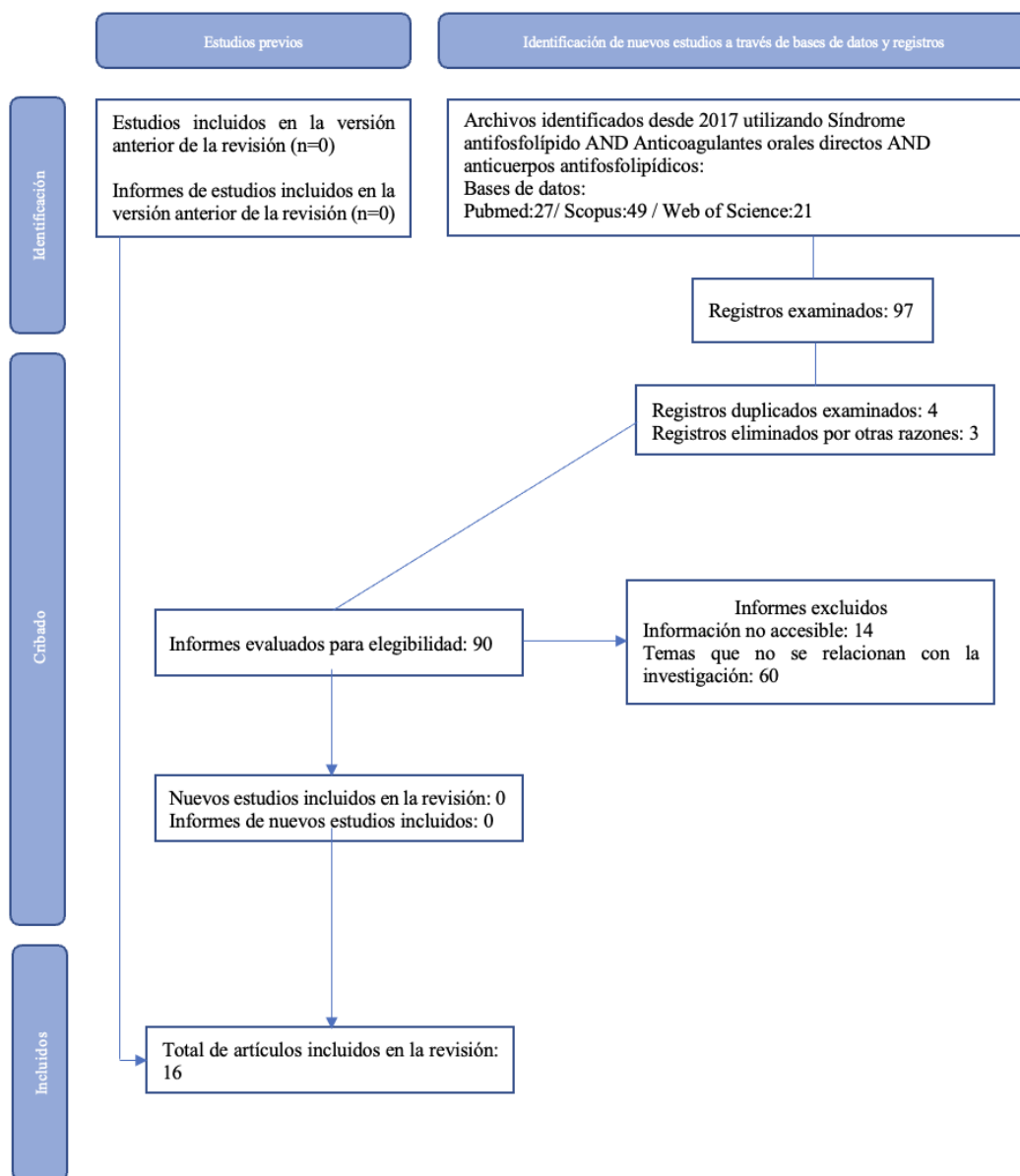
1. Ghembaza A, Saadoun D. Management of antiphospholipid syndrome. *Biomedicines*. 2020;8(11):1–17.
2. Wu X, Cao S, Yu B, He T. Comparing the efficacy and safety of direct oral anticoagulants versus Vitamin K antagonists in patients with antiphospholipid syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. 2022;33(7):389–401.
3. Rodziewicz M, D’Cruz DP. An update on the management of antiphospholipid syndrome. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20910855.
4. Sayar Z, Moll R, Isenberg D, Cohen H. Thrombotic antiphospholipid syndrome: A practical guide to diagnosis and management. *Thromb Res*. 2021;198:213–21.
5. Skeith L. Anticoagulating patients with high-risk acquired thrombophilias. *Blood*. 2018;132(21):2219–29.
6. Sanchez-Redondo J, Espinosa G, Delgado DV, Cervera R. Recurrent Thrombosis With Direct Oral Anticoagulants in Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Clin Ther*. 2019;41(9):1839–62.
7. Elsebaie MAT, van Es N, Langston A, Büller HR, Gaddh M. Direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2019;17(4):645–56.
8. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(21):2010–21.
9. Koval N, Alves M, Plácido R, Almeida AG, Fonseca JE, Ferreira JJ, et al. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with antiphospholipid syndrome: systematic review and meta-analysis. *RMD Open*. 2021;7(2):e001678.
10. Bauersachs R, Langer F, Kalka C, Konstantinides S, Klamroth R, Oldenburg J, et al. Treatment of the antiphospholipid syndrome with direct oral anticoagulants. *Vasa*. 2019;48(6):483–6.
11. Pastori D, Menichelli D, Cammisotto V, Pignatelli P. Use of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Review and Comparison of the International Guidelines. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8.
12. Arreola-Diaz R, Majluf-Cruz A, Sanchez-Torres L, Hernandez-Juarez J. The Pathophysiology of The Antiphospholipid Syndrome: A Perspective From The Blood Coagulation System. *Clin Appl Thromb*. 2022;28.
13. Arora S, Nair S, Prabhu R, Avanthika C, Jhaveri S, Samayam S, et al. Role of Direct Oral Anticoagulation Agents as Thromboprophylaxis in Antiphospholipid Syndrome. *Cureus*. 2021;13(10):e19009.

14. Tumian NR, Hunt BJ. Clinical Management of Thrombotic Antiphospholipid Syndrome. *J Clin Med.* 2022;11(3):735.
15. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Tincani A, Ward MM. Management of thrombotic and obstetric antiphospholipid syndrome: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *RMD Open.* 2019;5(1):e000924.
16. Chaturvedi S, Braunstein EM, Brodsky RA. Antiphospholipid syndrome: Complement activation, complement gene mutations, and therapeutic implications. *J Thromb Haemost JTH.* 2021;19(3):607–16.
17. Devreese KMJ, Ortel TL, Pengo V, de Laat B, Antibodies the S on LA. Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018 ;16(4):809–13.
18. Petri M. Antiphospholipid Syndrome. *Transl Res J Lab Clin Med.* 2020;225:70–81.
19. Poenou G, Dumitru Dumitru T, Lafaie L, Mismetti V, Heestermans M, Bertoletti L. Factor XI Inhibition for the Prevention of Venous Thromboembolism: An Update on Current Evidence and Future perspectives. *Vasc Health Risk Manag.* 2022;18:359–73.
20. Sciascia S, Radin M. Thrombotic antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2018;27(1):21–7.
21. Cohen H, Efthymiou M, Devreese KMJ. Monitoring of anticoagulation in thrombotic antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2021;19(4):892–908.
22. Dufrost V, Wahl D, Zuily S. Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Autoimmun Rev.* 2021;20(1):102711.
23. Al Sulaiman K, Hafiz A, Badreldin HA, Korayem GB, Alsuwayyid F, Alrashidi, PharmD A, et al. Evaluation of Apixaban in Patients With Antiphospholipid Syndrome: A Case Series and Review of Literature. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2022;10:23247096221099892.
24. Gullapalli K, Prasad RM, Al-Abcha A, Hussain Z, Alsouqi A, Mosalem O, et al. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus.* septiembre de 2022;14(9):e29449.
25. Schulz A, Herrmann E, Ott O, Lindhoff-Last E. Thromboembolic Antiphospholipid Syndrome (APS): Efficacy and Safety of Different Anticoagulants-Results of the APSantiCO Registry. *J Clin Med.* 2022;11(16).
26. Carré J, Jourdi G, Gendron N, Helley D, Gaussem P, Darnige L. Recent Advances in Anticoagulant Treatment of Immune Thrombosis: A Focus on Direct Oral Anticoagulants in Heparin-Induced Thrombocytopenia and Anti-Phospholipid Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2021;23(1):93.

27. Tumian NR, Hunt BJ. Clinical Management of Thrombotic Antiphospholipid Syndrome. *J Clin Med*. 2022;11(3):735.
28. Legault K, Blostein M, Carrier M, Kahn S, Schulman S, Shivakumar S, et al. A single-arm feasibility cohort study of rivaroxaban in antiphospholipid syndrome. *Pilot Feasibility Stud*. 2020;6(1):52.
29. Mavromanoli AC, Barco S, Konstantinides SV. Antithrombotics and new interventions for venous thromboembolism: Exploring possibilities beyond factor IIa and factor Xa inhibition. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5(4).
30. Rahman A. Management of antiphospholipid syndrome. *Clin Rheumatol*. 2020;39(7):2111–4.
31. Cohen H, Efthymiou M, Isenberg DA. Use of direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2018;16(6):1028–39.
32. Silva SA da, Vieira BLA, Gurgel B de L, Souza MT de, Fernandes GD, Rezende SO, et al. Síndrome do anticorpo antifosfolípide catastrófica: relato de caso. *Brazilian Journal of Health Review*. 2021;4(5):19039–47.
33. Amarante MV, Batista OP, Lutzke CL, Quiqui SK. Relato de caso: paciente com síndrome antifosfolípide secundária a febre reumática e a lúpus eritematoso sistêmico e o papel da atenção primária à saúde no cuidado paliativo em doenças raras. *Brazilian Journal of Health Review*. 2019;2(4):3131–5.

ANEXOS

Anexo 1. Flujograma de metodología



Anexo 2. Detallar la efectividad de los anticoagulantes directos en el tratamiento del síndrome antifosfolipídico.

AUTOR – AÑO - LUGAR	TÍTULO DEL ESTUDIO	METODO / SUJETOS DE ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS
Schulz, A.; Herrmann, E.; Ott,	Síndrome Antifosfolípido Tromboembólico (SAF): Eficacia y	Se presentan los resultados del registro retrospectivo	Estudio Retrospectivo	La incidencia de trombosis arterial recurrente fue significativamente mayor en el grupo ACOD que en el grupo AVK (p<0,001), mientras que la incidencia de

O.; Lindhoff-Last, E. 2022 Suiza	Seguridad de Diferentes Anticoagulantes- Resultados del Registro APSantiCO (25).	APSantiCO. En 80 pacientes con SAF, se analizó la eficacia y seguridad de diferentes regímenes de ATT.		trombosis venosa recurrente y la incidencia de hemorragia fueron comparables entre los dos grupos. El sangrado menstrual abundante es la complicación hemorrágica más común
Arora S, Nair S, Prabhu R, et al. 2021 USA	Papel de los anticoagulantes orales directos como tromboprolifaxis en el síndrome antifosfolípido (13).	Busquedas en PubMed/MEDLINE y Google Scholar utilizando las palabras clave "síndrome antifosfolípido", "tromboprolifaxis" y "anticoagulantes orales" hasta septiembre de 2021.	Metaanálisis	El cociente de probabilidades calculado para el sangrado mortal entre los eventos hemorrágicos significativos favoreció al DOAC en 0,65 (IC del 95 %: 0,52, 0,81).
Carré, J.; Jourdi, G.; Gendron, N.; Helley, D.; Gaussem, P.; Darnige, L. 2022 Francia	Avances recientes en el tratamiento anticoagulante de la trombosis inmunitaria: un enfoque en los anticoagulantes orales directos en la trombocitopenia inducida por heparina y el síndrome antifosfolípido (26).	Revisión de la literatura con datos disponibles sobre los tratamientos HIT, APS y VITT	Artículo de revision	En el estudio RAPS, los pacientes fueron tratados con rivaroxabán (n=57) o warfarina (n=59), y no se observaron eventos trombóticos ni hemorrágicos durante el período de seguimiento de 6 meses. El estudio TRAPS se detuvo antes de tiempo debido a una gran cantidad de eventos adversos en el grupo de rivaroxabán en comparación con warfarina (hazard ratio = 6,7 [IC 95 %: 1,50-30,5])
Ghembaza A, Saadoun D. 2020 Francia	Manejo del síndrome antifosfolípido (1).	Busquedas en PubMed/MEDLINE y Google Scholar utilizando las palabras clave "síndrome antifosfolípido", "anticuerpos antifosfolípidos", "enfermedad autoinmune", "warfarina, anticoagulantes orales directos", hasta sep 2020	Artículo de revision	De los 47 estudios registrados, incluido un total de 447 pacientes con SAF tratados con DOAC, el 16 % de los pacientes experimentó trombosis recurrente después de una mediana de 12,5 meses. Se produjo trombosis recurrente en el 16,9 % y el 15 % de los pacientes tratados con inhibidores del factor Xa (rivaroxabán o apixabán) e inhibidores del factor IIa (dabigatrán), respectivamente.
Al Sulaiman et al Arabia Saudita 2022	Evaluación de apixabán en pacientes con síndrome antifosfolípido: serie de casos y revisión de la literatura (23).	Pacientes adultos (edad ≥18 años) con SAF diagnosticado objetivamente que usaron apixaban entre el 1 de enero de 2016 y el 31 de diciembre de 2019.	Serie de casos y revisión de la literatura	Tres pacientes desarrollaron tromboembolismo venoso después de comenzar con apixaban y un paciente tuvo un accidente cerebrovascular dentro de los 12 meses posteriores al inicio de apixaban. En cuanto a los hallazgos hemorrágicos, dos pacientes presentaron sangrado mayor en forma de hemorragia intracraneal, un paciente sangrado menor y el resto de los casos no tuvieron evidencia de otro tipo de sangrado.

<p>Koval N, Alves M, Plácido R, et al. 2021 Portugal</p>	<p>Anticoagulantes orales directos versus antagonistas de la vitamina K en pacientes con síndrome antifosfolípido: revisión sistemática y metanálisis (9).</p>	<p>Se realizó una búsqueda en bases de datos electrónicas a través de MEDLINE, CENTRAL y Web of Science. Después de la extracción de datos, los resultados se agruparon mediante el riesgo relativo (RR) y el IC del 95%.</p>	<p>Revisión sistemática y metaanálisis</p>	<p>En el análisis se incluyeron siete estudios y un total de 835 pacientes. Los eventos tromboembólicos aumentaron significativamente con los ACOD en comparación con los AVK: RR 1,69, IC del 95 %: 1,09 a 2,62, I² 24 %, n = 719, 6 estudios. En los estudios que utilizaron rivaroxabán solo (el fármaco más representativo en todos los estudios incluidos), el riesgo de tromboembolismo se triplicó (RR 3,36; IC del 95 %: 1,53 a 7,37).</p>
<p>Elsebaie MAT, van Es N, Langston A, Bøuller HR, Gaddh M. 2019 Países Bajos</p>	<p>Anticoagulantes orales directos en pacientes con tromboembolismo venoso y trombofilia: revisión sistemática y metanálisis (7).</p>	<p>A través de una búsqueda exhaustiva en MEDLINE, Cochrane Library y Clinicaltrials.gov, identificamos 10 estudios elegibles, 8 de los cuales informaron datos sobre 1994 pacientes con trombofilia que se incluyeron en un metanálisis de efectos aleatorios.</p>	<p>Revisión sistemática y metaanálisis</p>	<p>De los ocho estudios incluidos en el metanálisis, cuatro evaluaron rivaroxabán, tres dabigatrán y uno edoxabán. No se obtuvieron resultados con apixabán. La tasa de recurrencia de TEV (RR, 0,70; IC del 95 %, 0,34-1,44; I² = 0 %) y eventos hemorrágicos menores/mayores clínicamente relevantes (RR, 0,92; IC del 95 %, 0,62-1,36; I² = 23 %) fue significativamente mayor que la de los pacientes trombofílicos tratados con ACOD en comparación con los AVK fueron similares. Los resultados fueron comparables a los de pacientes sin trombofilia conocida: RR, 1,02; IC 95 %, 0,80-1,30; I² = 46 % fueron recurrencia de TEV y RR, 0,72; IC 95 %, 0,57-0,90; I² = 84 % para eventos hemorrágicos mayores/no mayores clínicamente relevantes.</p>
<p>Dufrost V; Wahl D; Zuily S. 2020 Francia</p>	<p>Anticoagulantes orales directos en el síndrome antifosfolípido: metanálisis de ensayos controlados aleatorios (22).</p>	<p>Se incluyeron cuatro estudios y se registraron 23 y 10 eventos trombóticos entre 282 y 294 pacientes con SAF tratados con ACOD y warfarina respectivamente.</p>	<p>Meta-análisis de ensayos controlados aleatorios</p>	<p>En general, no hubo un aumento significativo de eventos trombóticos recurrentes durante el tratamiento con ACOD en comparación con AVK (OR = 2,22 [IC del 95 %, 0,58-8,43]). Sin embargo, cuando los diferentes tipos de trombosis se analizaron por separado, los ACOD se asociaron con un mayor riesgo de trombosis arterial recurrente (5,17 [IC 95 %, 1,57–17,04]), pero no de trombosis venosa en comparación con la warfarina (OR 0,69 [intervalo de confianza del 95 %], 1,57-17,04). %IC, 0,23-2,06). No se encontró un aumento del riesgo de sangrado.</p>

<p>Cohen H, Efthymiou M, Devreese, KML. 2020 Londres</p>	<p>Seguimiento de la anticoagulación en el síndrome antifosfolípido trombótico (21).</p>	<p>Se realizó una búsqueda bibliográfica y resumió las pruebas generalmente utilizadas en el control de la terapia anticoagulante, el uso de los principales anticoagulantes considerados para el SAF trombótico, los efectos del anticoagulante lúpico en las pruebas de control de la anticoagulación y las estrategias para el control anticoagulante adecuado en el SAF trombótico.</p>	<p>Artículo de revisión</p>	<p>Se ha demostrado que las dosis de ACOD notificadas en la bibliografía para pacientes con SAF son tan eficaces como la warfarina, con un rango de INR objetivo de 2,0 a 3,0, para pacientes de la población general después de un primer TEV.</p>
--	--	---	-----------------------------	---

Anexo 3. Identificar los efectos adversos más comunes con el uso de anticoagulantes orales directos.

<i>AUTOR – AÑO - LUGAR</i>	<i>TÍTULO DEL ESTUDIO</i>	<i>METODO / SUJETOS DE ESTUDIO</i>	<i>TIPO DE ESTUDIO</i>	<i>RESULTADOS</i>
<p>Tumian, N.R.; Hunt, B.J. 2022 Suiza</p>	<p>Manejo clínico del síndrome antifosfolípido trombótico (27).</p>	<p>Resumen de literatura y las guías más recientes sobre el tratamiento del síndrome antifosfolípido trombótico.</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>Hubo un mayor riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con SAF tratados con rivaroxabán (RR 14,1, IC del 95 %: 1,9 a 106,8), pero no hubo diferencias significativas en los eventos tromboembólicos (incluida la muerte), aunque el riesgo de hemorragia mayor y todos los eventos hemorrágicos no se duplicó. La diferencia en .</p>
<p>Arora S, Nair S, Prabhu R, et al 2021 USA</p>	<p>Papel de los anticoagulantes orales directos como trombopprofilaxis en el síndrome antifosfolípido (13).</p>	<p>Busquedas en PubMed/MEDLINE y Google Scholar utilizando las palabras clave "síndrome antifosfolípido", "trombopprofilaxis" y "anticoagulantes orales" hasta septiembre de 2021.</p>	<p>Metaanálisis</p>	<p>Informó que el riesgo general de complicaciones hemorrágicas con dosis terapéuticas de ACOD es el mismo que con AVK, y que el riesgo de hemorragia GI y las posibles interacciones farmacológicas deben considerarse igualmente en pacientes con SAF que reciben terapia antiplaquetaria y anticoagulante para pacientes con eritema sistémico. Para pacientes con lupus y enfermedades autoinmunes, se deben considerar otros medicamentos, incluidos los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los esteroides, pero el tratamiento debe conllevar riesgos. Dado que el SAF es más común en mujeres (proporción hombre:mujer de aproximadamente 5:1), se debe considerar la incidencia de sangrado vaginal, que es la complicación más común en mujeres que reciben anticoagulantes orales, especialmente inhibidores del factor Xa. VKA.</p>

Legault, K., Blostein, M., Carrier, M. et al. 2020 Canadá	Un estudio de cohorte de viabilidad de un solo brazo de rivaroxaban en el síndrome antifosfolípido (28).	Se reclutaron pacientes PS con tromboembolismo venoso (TEV) previo durante 2 años (octubre de 2014 a septiembre de 2016) y se siguieron durante \geq 1 año. Los 96 pacientes fueron evaluados clínicamente cada 3 meses y se realizaron recuentos de pastillas cada 6 meses.	Estudios pilotos y de viabilidad	El estudio presentó datos de eficacia y seguridad en pacientes de 129,8 años con rivaroxabán, y los datos fueron relativamente similares a los de otras cohortes de pacientes con SAF: alrededor del 50 % eran mujeres y la mediana de edad era de 50 años. esta cola? Sin embargo, rara vez se han informado efectos secundarios relacionados con infecciones respiratorias, gastrointestinales, dermatológicas y del sistema nervioso.
---	--	--	----------------------------------	--

Anexo 4. Comparar la eficacia de los anticoagulantes clásicos con los orales de acción directa en el tratamiento del síndrome antifosfolípido.

AUTOR – AÑO - LUGAR	TÍTULO DEL ESTUDIO	METODO / SUJETOS DE ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS
Wu X, Cao S, Yu B, He T. 2022 China	Comparación de la eficacia y la seguridad de los anticoagulantes orales directos frente a los antagonistas de la vitamina K en pacientes con síndrome antifosfolípido: revisión sistemática y metanálisis (2).	Se realizó una búsqueda bibliográfica desde el inicio hasta el 31 de diciembre de 2021. Se analizaron subgrupos en función de la estratificación de riesgo de los perfiles de APS y diferentes tipos de DOAC.	Revisión sistemática y metaanálisis	En el metanálisis se incluyeron nueve estudios con un total de 1131 pacientes. Los pacientes con APS de alto riesgo (APS triple positivo) que tomaban ACOD tenían un mayor riesgo de recurrencia trombótica [riesgo relativo = 3,65, intervalo de confianza del 95 % (IC del 95 %): 1,49-8,93; I ² = 29 %, P = 0,005] en comparación con los que toman AVK. Se observó un riesgo similar de trombosis recurrente o sangrado mayor en pacientes con SAF de bajo riesgo (positivo para uno o ambos anticuerpos) después de la administración de ACOD o AVK. El uso de rivaroxabán se asoció con un mayor riesgo de trombosis recurrente (RR = 2,63; IC 95%: 1,56-4,42; I ² = 0, P = 0,0003), especialmente trombosis arterial recurrente (RR = 4,52, IC 95%: 1,99) –10,29; I ² = 0, P = 0,18) en general pacientes con SAF.
MavromanoliA, Barco S, and Konstantinides, SV. 2021 Alemania	Antitrombóticos y nuevas intervenciones para el tromboembolismo venoso: exploración de posibilidades más allá de la inhibición del factor IIa y el factor Xa (29).	Se realizó una búsqueda bibliográfica en Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis (RPTH)	Artículo de revisión	Los datos de eficacia y seguridad de los DOAC en pacientes con síndrome antifosfolípido tratados con una combinación de anticoagulante lúpico positivo y anticuerpos anticardiolipina o glucoproteína β 2 de alto título no fueron concluyentes y se basaron en datos clínicos, informó el estudio. Las sociedades científicas actualmente disponibles recomiendan los AVK en lugar de los ACOD para el tratamiento de pacientes con pruebas de laboratorio triple positivas o síndrome

				antifosfolípido con tromboembolismo arterial.
Rahman A. 2020 Londres	Manejo del síndrome antifosfolípido (30).	Se experimento en 7 pacientes con síndrome antifosfolípido catastrófico	Artículo de revisión	El estudio informó que los DOAC se dirigen a factores de coagulación únicos (como el Factor X de rivaroxabán) y tienen beneficios potenciales como: B. No es necesario realizar análisis de sangre periódicos y tiene menos interacciones farmacológicas.
Cohen H, Efthymiou M, Isenberg 2018 Londres	Uso de anticoagulantes orales directos en el síndrome antifosfolípido (31).	Se realizó una búsqueda bibliográfica en Journal of Thrombosis and Haemostasis (JTH)	Artículo de revisión	El estudio informó que los ACOD fueron efectivos y seguros en comparación con la warfarina para el tratamiento después de un primer evento de TEV y para la prevención secundaria de TEV o la prevención de accidentes cerebrovasculares o embolias sistémicas en pacientes con fibrilación auricular (FA).
Gullapalli et al. 2022 USA	Eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales directos en pacientes con síndrome antifosfolípido: revisión sistemática y metanálisis (24).	1437 pacientes agrupados de 12 estudios.	Revisión sistemática y metaanálisis	Se analizó un total de 1437 pacientes agrupados de 12 estudios. Los ACOD duplicaron el riesgo de trombosis recurrente, especialmente trombosis arterial, en comparación con AVK (RR 2,61, IC 95% 1,44-4,71; p=0,001). El riesgo fue mayor en los pacientes con triple prueba antifosfolípidos (RR 4,50, IC 95% 1,91-10,63; p=0,0006) y aquellos que tomaban rivaroxabán (RR 1,95, IC 95% 1, 10-3,45, p=0,02) aumentó aún más.