



DOI: <http://dx.doi.org/10.23857/dc.v6i5.1595>

Ciencias de la salud
Artículo de revisión

Síndrome antifosfolipídico en el embarazo

Antiphospholipid syndrome in pregnancy

Síndrome antifosfolipídico en el embarazo

Jorge Alberto Cañarte-Alcívar ^I

jcanarte@utm.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0003-3364-0306>

Cristóbal Washington Franco-Lucas ^{III}

dr cristobal.franco@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-2212-2909>

Elsa Noralma Lucas-Parrales ^{II}

msnelsanoralma@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-7651-2948>

Mónica Yanneth Guerrero-Madroño ^{IV}

mail.y20@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-3975-2798>

Correspondencia: jcanarte@utm.edu.ec

***Recibido:** 17 de octubre de 2020 ***Aceptado:** 10 de noviembre de 2020 * **Publicado:** 11 de diciembre de 2020

- I. Magister en Investigación Clínica y Epidemiológica, Especialista en Inmunología Clínica, Doctor en Medicina y Cirugía, Centro Médico StemMedic, Instituto Ecuatoriano de Enfermedades Digestivas, Facultad de Ciencias de La Salud, Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo, Manabí, Ecuador.
- II. Diploma Superior en Microbiología, Magister en Investigación Clínica y Epidemiológica Magister en Microbiología Mención Biomédica, Licenciada en la Especialización de Laboratorio Clínico, Tecnólogo Medico Especialidad Laboratorio Clínico, Carrera de Laboratorio Clínico, Universidad Estatal Sur De Manabí, Jipijapa, Ecuador.
- III. Medico, Ministerio de Salud Pública, Tiwintza, Morona Santiago, Ecuador.
- IV. Master en Docencia Universitaria, Médico Cirujano, Centro Médico Stemmedic Manta, Pontificia Universidad Católica del Ecuador Sede Manabí, Portoviejo, Manabí, Ecuador.

Resumen

El síndrome antifosfolipídico, es un caso aislado de trombofilia autoinmune adquirida, en la que las personas afectadas por dicho síndrome se caracterizan por presentar trombosis recurrente, provocando así una tasa elevada de mortalidad en pacientes gestantes. Para clasificar a un paciente como SAF, se debe considerar por lo menos un resultado clínico, la trombosis vascular o morbilidad del embarazo y uno basado en estudios de laboratorio, el resultado positivo de la prueba para el anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas y / o anticuerpos anti- β 2-glicoproteína 1. No obstante, en el ámbito clínico pueden existir presentaciones adicionales que pueden contribuir a la afectación de muchos órganos, sin algún tipo de explicación para encontrarse en una situación protrombótica. Por otra parte, podemos consideraran como extra-criterios clínicos a las manifestaciones neurológicas (corea, mielitis y migraña), manifestaciones hematológicas (trombocitopenia y anemia hemolítica), livedo reticularis, nefropatía y enfermedad valvular del corazón. Con el paso del tiempo, el objetivo de la investigación ha tenido como prioridad el desarrollo de nuevos ensayos clínicos que podrían mucho más concisos para APS que las pruebas actuales.

Palabras clave: Síndrome antifosfolipídico; trombosis recurrente; morbilidad; trombofilia autoinmune; embarazo.

Abstract

The antiphospholipid syndrome is an isolated case of acquired autoimmune thrombophilia, in which people affected by this syndrome are characterized by recurrent thrombosis, thus causing a high mortality rate in pregnant patients. To classify a patient as APS, one should consider at least one clinical result, vascular thrombosis or pregnancy morbidity and one based on laboratory studies, the positive result of the test for lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies and / or antibodies. anti- β 2-glycoprotein 1. However, in the clinical setting there may be additional presentations that may contribute to the involvement of many organs, without some kind of explanation to find themselves in a prothrombotic situation. On the other hand, we can consider neurological manifestations (chorea, myelitis and migraine), hematological manifestations (thrombocytopenia and hemolytic anemia), livedo reticularis, nephropathy and valvular heart disease as clinical extra-criteria. With the passage of time, the objective of the research has had as

Síndrome antifosfolipídico en el embarazo

a priority the development of new clinical trials that could be much more concise for APS than the current tests. This review focuses on the current classification criteria for PHC, presenting the role of extra-criteria manifestations and laboratory-based tests.

Keywords: Antiphospholipid syndrome; recurrent thrombosis; morbidity; autoimmune thrombophilia; pregnancy.

Resumo

A síndrome antifosfolipídica é um caso isolado de trombofilia autoimune adquirida, em que as pessoas acometidas por essa síndrome se caracterizam por trombose recorrente, ocasionando alta mortalidade em gestantes. Para classificar uma paciente como SAF, pelo menos um resultado clínico, trombose vascular ou morbidade na gravidez, e outro baseado em estudos laboratoriais, deve-se considerar o resultado positivo do teste para anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina e / ou anticorpos. anti- β 2-glicoproteína 1. No entanto, no ambiente clínico podem haver apresentações adicionais que podem contribuir para o envolvimento de muitos órgãos, sem algum tipo de explicação para estar em uma situação protrombótica. Por outro lado, podemos considerar manifestações neurológicas (coreia, mielite e enxaqueca), manifestações hematológicas (trombocitopenia e anemia hemolítica), livedo reticular, nefropatia e cardiopatia valvar como critérios extra-clínicos. Com o tempo, o foco da pesquisa foi desenvolver novos ensaios clínicos que poderiam ser muito mais concisos para APS do que os testes atuais.

Palavras-chave: Síndrome antifosfolípide; trombose recorrente; morbidade; trombofilia autoimune; gravidez.

Introducción

El síndrome antifosfolipídico (SAF) es una enfermedad autoinmune de naturaleza protrombótica que afecta con mayor proporción a las mujeres entre los 20 – 40 años, se encuentra asociada a la trombosis venosa o arterial, partos prematuros, abortos recurrentes (la complicación más común relacionada con el embarazo), morbilidad durante el embarazo, en ocasiones a trombocitopenia y pruebas positivas para anticuerpos antifosfolipídicos (anticoagulante lúpico, anticuerpo anticardiolipina y anticuerpo β 2 glicoproteína I), los cuales son un factor de riesgo importante para los resultados adversos del embarazos.(1)

Síndrome antifosfolipídico en el embarazo

En el SAF se observan características clínicas como trombocitopenia, anemia hemolítica, livedo reticularis, enfermedad cardíaca valvular y hallazgos neurológicos como déficits cognitivos y lesiones de la sustancia blanca, en las pacientes que presentes estos indicios como trombosis y complicaciones durante el embarazo alertan al médico para considerar el diagnóstico de SAF(2).

El SAF suele relacionarse con otras enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico ya que un 40% de los pacientes con lupus presentan valores elevados de anticuerpos antifosfolipídicos, de los cuales un 20 a 50% llegan a presentar manifestaciones clínicas parecidas a este síndrome, principalmente en forma de trombosis.(3)

La morbilidad obstétrica incluye la pérdida recurrente temprana, o una sola tardía (más allá de las 10 semanas) de la pérdida del embarazo o el nacimiento prematuro asociado con preeclampsia e insuficiencia placentaria.(4)

Se demostró en estudios que el 2.7% de las mujeres con pérdida fetal recurrente presentan anticoagulante lúpico persistentemente positivos.(4)

Las mujeres con antecedentes de eventos tromboembólicos que presentan anticuerpos antifosfolipídicos presentan riesgo de recurrencia en sus siguientes embarazos.

La investigación de laboratorio es fundamental para el diagnóstico de SAF.

En la actualidad se utiliza LDA y heparina en las pacientes con SAF que presentan complicaciones.
(5)

Se investigan enfoques terapéuticos innovadores, como la inhibición del complemento, la inflamación dirigida y la inmunomodulación, por lo que es muy probable que el antitrombótico que se utiliza para los pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos persistentemente positivos sea reemplazado por un inmunomodulador.(6)

Metodología

Se realizó una revisión sistemática de documentos de sociedades científicas dedicadas a la salud, referentes a síndrome antifosfolipídico en el embarazo, así como de revisiones sistemáticas y estudios científicos. Se llevó a cabo una búsqueda en Google Scholar de documentos y guías de práctica clínica publicados por diferentes sociedades y asociaciones profesionales en el contexto internacional sobre síndrome antifosfolipídico en el embarazo. Esta búsqueda se hizo tanto en español como en inglés. Posteriormente, se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas de la

Síndrome antifosfolipídico en el embarazo

literatura científica en la Biblioteca del ELSEVIER, PUBMED, SciELO, mediante la ecuación de búsqueda síndrome antifosfolipídico en el embarazo, publicadas desde el año 2013 en adelante, e incluyendo artículos tanto en inglés como en español.

Epidemiología

La incidencia de SAF aproximadamente es de 5 nuevos casos por 100.000 personas por año y su prevalencia es de alrededor de 40-50 casos por cada 100.000 personas.(7)

Los anticuerpos antifosfolipídicos se encuentran en 1-5% de mujeres sanas en edad reproductiva; el 40% de las mujeres con lupus eritematoso también los presentan, de las cuales menos del 40% terminarán con eventos trombóticos. Los anticuerpos antifosfolipídicos son la causa de entre el 20-25% de abortos recurrentes. Entre un 5-50% de las mujeres con morbilidad del embarazo presentan aFL. En un estudio denominado Euro- Phospholipid Project realizado por Cervera et al, en el cual se incluían 590 mujeres embarazadas y 1000 pacientes con SAF, la prevalencia de preeclampsia fue de 9.5%, de eclampsia 4.4% y de abrupcio de placenta 2%. El SAF catastrófico es la forma más grave y mortal representando el 1% de SAF, sin embargo el 5-6% de ellos se observa durante el embarazo o el puerperio.(8)

Los aFL son detectados en el 13% de los pacientes con accidente cerebrovascular, el 11% con infarto de miocardio, el 9.5% de los pacientes con trombosis venosa profunda.(9)

Etiopatogenia

Los anticuerpos antifosfolipídicos impulsan la activación de células endoteliales mediante el factor nuclear $\kappa\beta$ y la proteína quinasa p38, monocitos y plaquetas, incrementan las moléculas de adhesión celular y activan la vía de la coagulación.(8)

Los aFL que dependen de β 2GPI son los que ha consecuencia de que la placenta presenta un exceso de β 2GPI se exhiben como los aFL con efectos patogénicos más importantes sobre la implantación y placentación al aumentar la apoptosis del trofoblasto, seguido de la disminución de la hormona gonadotropina coriónica humana y probablemente de progesterona, lo que ocasionaría una modificación en la actividad de los linfocitos NK.

Síndrome antifosfolipídico en el embarazo

Según estudios realizados el incremento de los linfocitos NK CD16 + CD56^{dim} y la disminución de los linfocitos NK CD16 + CD56^{bright} en el endometrio representan un factor de riesgo para sufrir abortos recurrentes.

Se presume que la formación de complejos β 2GPI- anti β 2GPI activa el sistema del complemento por la vía clásica, provocando daño inflamatorio local.

La relación existente entre los aFL y el efecto de lesión del complejo de ataque de membrana C5b-9, la activación de células pertenecientes a la inmunidad innata a través de C3a y C5a, producen aumento en la generación de radicales libres y citocinas antiangiogénicas ocasionando lesiones irreversibles.(10)

AnnexinA2 y los receptores tipo Toll 4 son los receptores para β 2GPI según estudios realizados in vitro que se centran en la interacción entre los aFL y la célula diana.(11)

La participación del sistema del complemento en el SAF se corrobora a través de estudios que demostraron el fracaso del antidinomio monoclonal I MBB2 como inductor de trombosis vascular en ratas con déficit de C6 y la pérdida fetal en ratones con déficit de C5.(11)

La microbiota intestinal es un factor relevante en el desarrollo de este síndrome autoinmunitario, se estima que las bacterias comensales contribuyen a la patogénesis de AFS estimulando a los linfocitos T CD4⁺ autorreactivos y a la formación de anticuerpos anti- β 2GPI generando así cambios conformacionales en β 2GPI, dando como resultado la creación de autoanticuerpos; esta teoría se sustenta mediante modelos in vivo, en los cuales la reducción de la microbiota intestinal con antibióticos de amplio espectro en animales propensos a padecer AFS dio como resultado la prevención de eventos trombóticos, el aumento de la supervivencia y la reducción de marcadores de IgG anti- β 2GPI.(11)

Fisiopatología

Particularmente el síndrome antifosfolipídico está asociado tanto a trombosis arterial como a trombosis venosa, a diferencia de la mayor parte de otros factores de riesgo que están asociados a trombosis en uno u otro campo. Por otra parte, la repetición de la complejidad trombótica, en casi todos los casos, se produce en el mismo tipo de vaso sanguíneo.(12)

Síndrome antifosfolipídico en el embarazo

Se ha comprobado en pacientes con SAF, la presencia de anticuerpos anti-tPA (t-PA, activador tisular del plasminógeno) en diferentes casos dirigidos contra el sitio activo de la enzima, lo que induciría un cambio en la fibrinólisis(13).

Cuando la b2GPI está dimerizada por la interrelación bivalente con el anticuerpo, su relación con plaquetas, células endoteliales y monocitos crece en gran manera. Este aumento de afinidad de los complejos b2GPI/a-b2GPI provoca un acrecentamiento de la unión y por último a la activación de las células. La activación de las células endoteliales induce la alteración de un fenotipo anticoagulante a uno procoagulante, entre otras cosas a partir de la expresión de factor tisular, el iniciador fisiológico más relevante de la generación de trombina¹⁶. Se ha comprobado un aumento en el nivel sanguíneo de los metabolitos resultantes de tromboxanos en los pacientes con síndrome antifosfolipídico(14). Estas últimas observaciones pueden respaldar de forma coherente la terapéutica con drogas antiplaquetarias como la aspirina.

La aceleración de las células por los complejos b2GPI/a-b2GPI es mustio y posiblemente no sea bastante para que se proporcione una aceleración completa, pero sí para que las células aleguen a otros activadores a concentraciones mucho más bajas. Por eso se apunta que la trombosis sólo tendrá lugar cuando cohabite un segundo factor disparador. Esto da una definición al hecho de que, a pesar de la presencia permanente de los anticuerpos en el plasma, los pacientes no sufran continuamente manifestaciones tromboembólicas o complicaciones obstétricas; sólo estaría aumentado el riesgo de tales eventos.(12)

Fisiopatología en el embarazo

Durante las ilustraciones ejecutadas, se ha logrado comprobar que la introducción de suero de roedores con alto título de anticuerpos antifosfolípidos a roedores de raza salvaje provoca la reabsorción de embarazos en los receptores.(8) Los mecanismos de labor primordiales serían tres: 1) trombosis; 2) interrupción en el balance prostaciclina/tromboxano; y 3) variación en las moléculas de unión entre elementos trofoblásticos.

Los anticuerpos antifosfolipídicos reducirían la secreción hormonal placentaria y la licuefacción trofoblástica intracelular y la incursión trofoblástica; estarías convenciendo una “disfunción trofoblástica”(15).

Síndrome antifosfolipídico en el embarazo

La dificultad obstétrica más determinada del síndrome antifosfolipídico es la muerte fetal resultante de supuesta escasez placentaria. La registrada hipercoagulabilidad del síndrome adicional a los cambios fisiológicos incitados por el embarazo (declive en la proteína S y el desarrollo accidental de una resistencia “adquirida” a la proteína C activada) favorecerían a aumentar la propensión trombótica. Sin embargo, si el mecanismo trombótico pudiera explicar las complicaciones obstétricas tardías, resulta imposible que la trombosis evidencie las pérdidas tempranas. Últimamente se ha demostrado que las alteraciones trombóticas a nivel de la placenta serían secundarias a la activación del complemento a través de la vía clásica, esto ayudaría a explicar la asociación entre pérdidas tempranas y anticuerpos antifosfolípidos. El resultado provechoso de la heparina se debería a que actúa privando el complemento y explicaría por qué anticoagulantes como la hirudina y el fondaparinux, que no inhabilitan el complemento, son ineficaces para prevenir las pérdidas de embarazo(8).

Diagnóstico clínico y de laboratorio

El SAF se determina cuando se halla el AL o los ACL y hay antecedentes de trombosis venosas y/o arteriales o de pérdidas fetales a repetición (2 o más). Son descubrimientos habituales también una serología para sífilis falsa positiva y la trombocitopenia. (16)

Anticoagulante lúpico: este vocablo es etimológicamente equivocado, ya que este agente origina in vivo gran tendencia a los fenómenos trombóticos y no a los sangramientos, y, además, como se ha dicho no es propio del LES. Se especula que se trata de una inmunoglobulina que reacciona con los fosfolípidos de carga negativa de la membrana celular. La técnica más usada para su localización es el tiempo de veneno de víbora de Russell. No se cuenta con ningún análisis para medirlo directamente.(16)

Anticuerpos anticardiolipinas: estos anticuerpos se manifiestan directamente por una prueba enzimática tipo ELISA. Los resultados se brindan en forma semicuantitativa, es decir, negativa, poco positiva, regularmente positiva y altamente positiva. La diferencia entre medianamente y altamente positiva es asunto de discusión, pero la mayoría de los laboratorios utilizan 15 a 20 unidades PL. Cada día surgen más informes 148 en la literatura médica que apuntan a 2 aspectos que tienen que ver con estos anticuerpos:

Síndrome antifosfolipídico en el embarazo

a) Los anticuerpos que deben ser considerados como anormales son los tipos IgG y no los IgM. Esto se debe a que los anticuerpos IgG son trasladados por medio de la placenta, no así los IgM, demostrando estos últimos poca especificidad de unión.(17)

b) Los productos que deben considerarse anómalos son los medianamente y altamente positivos. Se piensa que las mujeres con IgM o títulos bajos de IgG no tienen mayor riesgo de las complicaciones del SAF que el resto de la población(18).

Trombosis venosas y arteriales: son más habituales las trombosis venosas (70 %) y aunque cualquier vaso puede estar interesado prevalecen las afectaciones superficiales y profundas de los miembros inferiores. Se han conseguido casos de trombosis de la vena renal, porta, subclavia y de la vena central de la retina. Entre los arteriales (30 %) el tumefacción cerebral (único o múltiple) es el más común, como lo son los ataques transitorios de isquemia.(19) El tromboembolismo pulmonar es usual también. Existen reportes de trombosis intracardiacas, infarto agudo de miocardio, necrosis aséptica de la cabeza del fémur, de la arteria mesentérica y de la arteria suprarrenal en pacientes con SAF. En la paciente obstétrica 2 manifestaciones importantes se han relacionado con ellos:

a) Corea gravídica: movimientos inconcebibles de los miembros y músculos faciales.

b) Hipertensión pulmonar: puede ser la consecuencia de infartos en la microcirculación del pulmón, pero se ha explicado también como una derivación del embolismo pulmonar(20).

Pérdidas fetales a repetición: se cree que la trombosis de los vasos placentarios desempeña una significativa función, ya que no se encuentran irregularidades fetales ordinariamente en la necropsia de los fetos muertos. Estas trombosis pueden ser focales o extensas a todo el lecho placentario. Los abortos pueden acontecer en cualquiera de los 3 trimestres, al inicio se hizo mayor énfasis en los abortos recurrentes, pero después se ha determinado que las muertes fetales pueden ser igualmente características e inclusive más(21).

Estos AFL se han relacionado también con crecimiento intrauterino retardado, bajo peso al nacer y con preeclampsia, presumiblemente por el mismo mecanismo de la insuficiencia placentaria. La preeclampsia específicamente se ha señalado que se instala tempranamente y es severa.(22)

Trombocitopenia: se debe al perjuicio directo de los AFL sobre la plaqueta originando su agregación.(23) Es raro que bajen a menos de 50 000 y provoquen manifestaciones hemorrágicas. Menos frecuente, pero mucho más grave es la llamada "catástrofe antifosfolipídica" o SAF

Síndrome antifosfolipídico en el embarazo

catastrófico, en el cual se produce afectación de múltiples órganos como corazón y pulmón, con expresiones debidas a insuficiencia de estos, que son las que llevan a la muerte. El síndrome de dificultad respiratoria del adulto y la coagulación intravascular disgregada son frecuentes y se nombran factores desencadenantes las infecciones, las intervenciones quirúrgicas, algunas drogas y supresión de la warfarina. La mortalidad es del 50 %.(24)

Tratamiento

La tromboprolifaxis secundaria con terapia de anticoagulante a largo plazo ha sido recomendada para paciente con SAF que han tenido acontecimientos trombóticos y resultados positivos de aFL en más de dos ocasiones. (25)

El tratamiento frecuentemente recomendado para mujeres con SAF y pérdida de embarazos a repetición es la heparina de bajo peso molecular y dosis bajas de aspirina, este tratamiento debe iniciarse cuando existe una confirmación de embarazo.

Los anticoagulantes orales debido a la teratogenicidad entre la 6 y 14 semana de gestación deben ser suspendidos antes del embarazo.

En un estudio realizado entre 21 mujeres embarazadas con SAF que presentaron preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino durante la administración del tratamiento con (dosis bajas de aspirina más heparina de bajo peso molecular [LDA+HBPM], se concluyó que la administración de tratamiento antitrombótico convencional (LDA+ HBPM) para combatir el SAF obstétrico no proporciona en el 20% de los pacientes prevención frente a las complicaciones asociadas al SAF en el embarazo, como la preeclampsia y la restricción de crecimiento intrauterino.(26)

Las opciones de tratamiento en las mujeres con SAF y embarazos anteriores normales son vigilancia de la salud materna y fetal sin tratamiento específico o dosis bajas de aspirina; en las mujeres con abortos involuntarios y sin antecedentes de trombosis el tratamiento recomendado es monoterapia con LDA; en pacientes con historia obstétrica de pérdidas fetales y sin antecedentes de trombosis, se recomienda LDA+ HBPM. Se recomienda realizar el cambio de terapia de anticoagulantes orales a HBPM antes de las semanas 6-14 de gestación dado que durante este periodo se desarrolla la organogénesis.(25)

Conclusión

El síndrome antifosfolípido está caracterizado por la existencia de trombosis recurrentes arteriales y venosas, así como de pérdidas del embarazo, coligadas con la presencia de anticuerpos anticardiolipina y/o de anticoagulante lúpico. La primera prueba para los anticuerpos anticardiolipina se desarrolló en 1983 y posteriormente fue estandarizada. La prueba de anticardiolipina por ELISA es sensible, pero no es muy específica para el diagnóstico de síndrome antifosfolípido.(27)

Existen actualmente pruebas más específicas. No obstante, los ensayos de anticardiolipina por ELISA y anticoagulante lúpico son las primeras determinaciones que deben ser usadas para el diagnóstico de síndrome antifosfolípido. Las nuevas pruebas como la determinación de los anticuerpos anti- β 2 glicoproteína I por ELISA y el APhL por ELISA utilizan diferentes antígenos y han demostrado ser más específicas y sensibles para una confirmación más adecuada del síndrome antifosfolípido. Estas pruebas de laboratorio mantienen también una muy buena alta sensibilidad y especificidad diagnóstica. (28)Otras pruebas como las de ELISA para anticuerpos anti-protrombina y anticuerpos anti-anexina A5, necesitan ser estandarizadas y evaluadas antes de ser adoptadas como determinaciones de rutina en el diagnóstico de síndrome antifosfolípido.(28)

Un tratamiento adecuado permite llegar a resultados obstétricos satisfactorios en la mayoría de los casos.

En cualquiera de los casos de síndrome antifosfolípido o anticuerpos antifosfolípidos es necesaria una correcta tromboprofilaxis desde la etapa preconcepcional y posteriormente al parto.(29)

Referencias

1. Síndrome antifosfolípido y embarazo | NorthShore [Internet]. [cited 2018 Jan 8]. Available from: <https://www.northshore.org/healthresources/encyclopedia/encyclopedia.aspx?DocumentHwid=tn7432&Lang=es-us>
2. Un nuevo proyecto europeo estudia los abortos espontáneos de repetición / Noticias / SINC [Internet]. [cited 2018 Jan 8]. Available from: <http://www.agenciasinc.es/Noticias/Un-nuevo-proyecto-europeo-estudia-los-abortos-espontaneos-de-repeticion>

Síndrome antifosfolipídico en el embarazo

3. Castrillo AL. Síndrome Antifosfolípidos en obstetricia. 2015;(616):607–10.
4. Chaturvedi S, McCrae KR. The antiphospholipid syndrome: still an enigma. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr* [Internet]. 2015 Dec 5 [cited 2017 Nov 25];2015(1):53–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26637701>
5. Al Marzooqi A, Leone A, Al Saleh J, Khamashta M. Current status and future prospects for the treatment of antiphospholipid syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(9):927–35.
6. Barbhaiya M, Erkan D. Top 10 Clinical Research Developments in Antiphospholipid Syndrome. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2013 Oct 8 [cited 2017 Nov 25];15(10):367. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11926-013-0367-6>
7. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* [Internet]. 2017 Mar [cited 2018 Jan 6];151:S43–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28262233>
8. Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Alijotas-Reig J. Síndrome antifosfolipídico obstétrico. *Rev Clínica Española* [Internet]. 2016 Apr [cited 2018 Jan 6];216(3):135–45. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014256515002283>
9. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* [Internet]. 2017 Mar [cited 2017 Nov 14];151:S43–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28262233>
10. Correa DA, Valderrama O, Angel R, Sáez J, Villablanca E. SINDROME ANTIFOSFOLIPIDOS Y EMBARAZO *. *REV CHIL Obs GINECOL* [Internet]. 2002 [cited 2017 Nov 14];67(673):196–202. Available from: <http://www.scielo.cl/pdf/rchog/v67n3/art05.pdf>
11. Chighizola CB, Raschi E, Borghi MO, Meroni PL. Update on the pathogenesis and treatment of the antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2015 Sep [cited 2018 Jan 6];27(5):476–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26125104>
12. Directora P, Pierangeli SS, Pierangeli HR. La clínica y el laboratorio Síndrome antifosfolípido: mecanismos patogénicos, diagnóstico y tratamiento. 2008 [cited

Síndrome antifosfolipídico en el embarazo

-
- 2018 Jan 7];14:3-4. Available from:
<http://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2008/myl083-4b.pdf>
13. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Ceberio-Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramón E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2018 Jan 7];74(6):1011-8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24464962>
14. García Merino Á, Mora Gandarillas I. Diagnóstico del asma. *Pediatría Atención Primaria* [Internet]. 2013 Jun [cited 2017 Dec 6];15:89-95. Available from:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322013000300010&lng=en&nrm=iso&tlng=en
15. Síndrome antifosfolipídico. [cited 2018 Jan 7]; Available from:
<https://www.orpha.net/data/patho/Pro/es/UrgenciaSindromeAntifosfolipidico.pdf>
16. Correa P. A, Valderrama C. O, Angel G. R, Sáez C. J, Villablanca O. E. SINDROME ANTIFOSFOLIPIDOS Y EMBARAZO. *Rev Chil Obstet Ginecol* [Internet]. 2002 [cited 2018 Jan 7];67(3):196-202. Available from:
http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262002000300005&lng=en&nrm=iso&tlng=en
17. Síndrome antifosfolipídico | Embarazo | Babysitio [Internet]. [cited 2018 Jan 7]. Available from: <https://www.babysitio.com/embarazo/sindrome-antifosfolipidico>
18. Susana D, Meschengieser S, Luceros AS. Síndrome antifosfolipídico obstétrico. *Obstetric antiphospholipid syndrome*. 2011 [cited 2018 Jan 7]; Available from:
http://www.saegre.org.ar/revista/numeros/2011/n3/actualizaciones_sindrome.pdf
19. Rodríguez Lastra J. Métodos en Ecología y Sistemática [Internet]. Vol. 4, *Metodos en Ecología y Sistemática (MES)*, ISSN-e 1659-3049, Vol. 4, No. 1, 2009, págs. 29-34. Ed. Instituto Centroamericano para la Investigación en Biología y Conservación; 2009 [cited 2017 Nov 16]. 29-34 p. Available from:
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3147232>
20. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah

Síndrome antifosfolipídico en el embarazo

- experience. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1992 Oct [cited 2018 Jan 7];80(4):614–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1407882>
21. Academia Española de Dermatología y Venereología. C. *Actas dermo-sifiliográficas*. [Internet]. Vol. 98, *Actas Dermo-Sifiliográficas*. Elsevier España, Place of publication not identified; 2007 [cited 2018 Jan 7]. 16-23 p. Available from: <http://www.actasdermo.org/es/anticuerpos-antifosfolipido-sindrome-antifosfolipido-actitudes/articulo/13099344/>
 22. Stocker and Dehner's *Pediatric Pathology* - J. Thomas Stocker, Louis P. Dehner, Aliya N. Husain - Google Books [Internet]. [cited 2018 Jan 7]. Available from: [https://books.google.com.ec/books?id=WbhMk7pXsB0C&pg=PT1505&lpg=PT1505&dq=\(Sebire+NJ+%26+17:1067-1071.\)&source=bl&ots=wDpbcX4fUk&sig=jSpVOvqC0ThAouRVan2pjcSFQ0I&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwi9x6f6zMbYAhVGtlMKHYtQD3kQ6AEIJTAA#v=onepage&q=\(Sebire%2520NJ%2520%2526%252](https://books.google.com.ec/books?id=WbhMk7pXsB0C&pg=PT1505&lpg=PT1505&dq=(Sebire+NJ+%26+17:1067-1071.)&source=bl&ots=wDpbcX4fUk&sig=jSpVOvqC0ThAouRVan2pjcSFQ0I&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwi9x6f6zMbYAhVGtlMKHYtQD3kQ6AEIJTAA#v=onepage&q=(Sebire%2520NJ%2520%2526%252)
 23. Trombocitopenia en el embarazo [Internet]. [cited 2018 Jan 8]. Available from: <https://www.natalben.com/enfermedades-relacionadas-con-el-embarazo/trombocitopenia>
 24. Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas (Cuba) PO, Pouymiró Brooks Y, Pouymiró Brooks I. *Medisan*. [Internet]. Vol. 16, *MEDISAN*. Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas; 2012 [cited 2018 Jan 7]. 429-444 p. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192012000300014
 25. Espinosa G, Cervera R. Current treatment of antiphospholipid syndrome: lights and shadows. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2015 Jun 30 [cited 2018 Jan 7];11(10):586–96. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrrheum.2015.88>
 26. Lefkou E, Mamopoulos A, Dagklis T, Vosnakis C, Rousso D, Girardi G. Pravastatin improves pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome refractory to antithrombotic therapy. *J Clin Invest* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2018 Jan

Síndrome antifosfolipídico en el embarazo

- 7];126(8):2933–40. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27454295>
27. 27. Revista cubana de obstetricia y ginecología. [Internet]. Editorial Ciencias Médicas; [cited 2018 Jan 7]. Available from:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X1999000300002
28. PortalesMedicos.com (Firm). Revista electrónica de PortalesMedicos.com. [Internet]. PortalesMedicos.com; [cited 2018 Jan 8]. Available from:
<https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/sindrome-antifosfolipido-durante-embarazo/>
29. Vogelmann RA, Sánchez JE, Fabricio M, Jorge S, Speciale D. MUERTE FETAL INTRAUTERINA. N° [Internet]. 2008 [cited 2018 Jan 8];188. Available from:
https://med.unne.edu.ar/revista/revista188/4_188.pdf

©2020 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).