

Manejo del síndrome antifosfolípido primario en el embarazo

Management of primary antiphospholipid syndrome in pregnancy

Dra. Rosa Isabele Llaguno de Mora^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-8524-6952>

Dra. María del Cisne Loján Córdova² <https://orcid.org/0000-0003-3512-621>

Dra. Andrea Jacqueline Lema Barahona² <https://orcid.org/0000-0002-3958-8302>

Dr. Edgar Patricio Castillo Jumbo² <https://orcid.org/0000-0002-1353-854>

Dra. María José Flores Acosta⁴ <https://orcid.org/0000-0001-6591-9091>

¹Hospital Alfredo Noboa Montenegro. Guaranda, Ecuador.

² Hospital Humberto del Pozo. Guaranda, Ecuador.

³GELCO International, Ecuador.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: isabelldem@hotmail.com

RESUMEN

El síndrome antifosfolípido es un trastorno heterogéneo sistémico que se caracteriza por trombosis venosas y arteriales, complicaciones obstétricas y anticuerpos antifosfolípidos persistentemente elevados. Esta revisión bibliográfica se realizó principalmente en *Annual Reviews* (<https://www.annualreviews.org>), *Clinical Key* (<https://www.elsevier.com>), *US National Library of Medicine and National Institutes of Health* en PMC (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc>) y *Scientific Electronic Library Open, SciELO* (www.scielo.es). Se utilizó el descriptor síndrome antifosfolípido en inglés y español. Se describió el síndrome antifosfolípido primario, secundario y catastrófico. Dentro del primario se enfatizó en el tratamiento del obstétrico, con el propósito de prevenir las complicaciones trombóticas y obstétricas de la enfermedad y el empleo principalmente de la anticoagulación oral.

Palabras clave: síndrome antifosfolípido, anticuerpos antifosfolípidos, complicaciones obstétricas.

ABSTRACT

Antiphospholipid syndrome is a systemic heterogeneous disorder characterized by venous and arterial thrombosis, obstetric complications and persistently elevated antiphospholipid antibodies. This literature review was mainly conducted in Annual Reviews (<https://www.annualreviews.org>), Clinical Key (<https://www.elsevier.com>), US National Library of Medicine and National Institutes of Health in PMC (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc>) and Scientific Electronic Library Open, SciELO (www.scielo.es). The descriptor antiphospholipid syndrome in English and Spanish was used. Primary, secondary, and catastrophic antiphospholipid syndromes were described. Within the primary, emphasis was placed on the treatment of obstetrics, with the aim of preventing the thrombotic and obstetric complications of the disease and the use of, mainly, oral anticoagulation.

Keywords: antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, obstetric complications.

Recibido: 07/10/2019.

Aprobado: 23/04/2020.

Introducción

El síndrome antifosfolípido o antifosfolipídico (SAF) o enfermedad de Hughes es un padecimiento autoinmune multifactorial, caracterizado por eventos tromboembólicos, morbilidad gestacional y presencia mantenida de anticuerpos antifosfolipídicos (aAF).^(1, 2, 3, 4,5) Los aAF son un grupo heterogéneo de anticuerpos, entre los que se destacan los anticardiolipinas, los anticuerpos anti- β 2-glicoproteína I (anti- β 2GPI) y el anticoagulante lúpico.^(6,7,8,9) Estos anticuerpos tienen diferentes especificidades y órganos diana, principalmente en el sistema reproductor femenino y el sistema vascular.^(10, 11, 12,13)

Los aAF reconocen proteínas de la superficie celular unidas a fosfolípidos de membrana y desempeñan un papel causal en el desarrollo del SAF. La unión de aAF sobre antígenos de superficie celular inicia la transducción de señales en células, como plaquetas, monocitos, células endoteliales y trofoblastos. ⁽¹⁴⁾ La subsiguiente alteración de las funciones de estas células resulta en inflamación, formación de trombos y complicaciones del embarazo.

La incidencia estimada de SAF es de unos 5 casos cada 100 000 personas/año, con prevalencia de 40–50 enfermos cada 100 000 personas. ⁽¹⁵⁾ La enfermedad puede aparecer sola (SAF primario) o en el contexto de otras condiciones autoinmunes, como lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren y artritis reumatoide. ^(16,17)

El SAF afecta a las mujeres cinco veces más que a los hombres. Por lo general, se diagnostica entre los 30 y los 40 años. Como la mayoría de los trastornos autoinmunes, el SAF tiene un componente genético, aunque no hay una transmisión directa de padres a hijos. Se estima que 1 de cada 5 personas que han tenido un accidente cerebrovascular antes de los 40 años pueden tener SAF.

El SAF se diagnosticó por primera vez en personas que tenían lupus eritematoso sistémico, luego se comprobó que el SAF puede ocurrir sin otros antecedentes, o sea, de manera aislada (esto se denomina SAF primario).

La existencia de un SAF durante el embarazo es una situación de riesgo para la madre y el feto. Por un lado, ciertas complicaciones del embarazo, como abortos espontáneos tempranos, muerte fetal en el útero y otras patologías obstétricas de origen vascular, son parte integrante de las manifestaciones clínicas de este síndrome. Esto puede ocurrir en cualquier momento durante su embarazo, pero es más común entre los 3 y 6 meses.

El SAF también puede causar otros problemas del embarazo, como hipertensión arterial (preeclampsia), recién nacidos bajo peso y partos prematuros. El SAF ahora se reconoce como una de las causas tratables más importantes de abortos espontáneos recurrentes.

Además, el riesgo de complicaciones tromboembólicas relacionado con SAF aumenta durante el embarazo.

El conocimiento de estas situaciones le puede permitir al clínico realizar un diagnóstico y tratamiento acertados en colaboración con los reumatólogos.

La presente revisión tiene como objetivo describir el manejo del síndrome antifosfolípido durante el embarazo.

Desarrollo

Fuentes de información

En Annual Reviews (<https://www.annualreviews.org>), con antiphospholipid síndrome, se encontraron 29 referencias desde 1988 hasta 2018.

En ClinicalKey (<https://www.elsevier.com>), con antiphospholipid syndrome treatment, se hallaron 1 183 referencias a texto completo: revisiones sistemáticas 24, metaanálisis 11, ensayos clínicos controlados 56, revisiones narrativas 162, guías 120 e imágenes 13.

En US National Library of Medicine and National Institutes of Health en PMC (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc>), con antiphospholipid syndrome treatment, se localizaron 4 553 artículos científicos a texto completo de los últimos 5 años.

En Scientific Electronic Library Open, SciELO (www.scielo.es) se encontraron con síndrome antifosfolípido 38 artículos a texto completo.

Se efectuó una revisión crítica de la extensa literatura disponible por cada autor.

Se excluyeron puntos de vista, casos clínicos y cartas al editor.

Clasificación del síndrome antifosfolípido

Un diagnóstico definitivo de SAF requiere la presencia de al menos un criterio clínico y uno de laboratorio. (18,19) Los criterios clínicos incluyen trombosis de pequeños vasos o arterial o venosa confirmada o morbilidad de la gestación, atribuible a insuficiencia placentaria, como pérdida de embarazos o parto pretérmino.⁽¹⁹⁾ Los criterios de laboratorio son pruebas persistentemente positivas de aAF, medidas en dos o más ocasiones con intervalos de 12 semanas. ^(19,20)

El intervalo de 12 semanas es importante, porque algunas infecciones y medicamentos pueden provocar elevaciones transitorias de estos autoanticuerpos.

Hay varias situaciones clínicas en las que se pueden encontrar los aAF:

- El SAF primario: entidad clínica en la que aparece un espectro de manifestaciones clínicas, debido a los anticuerpos dirigidos contra los fosfolípidos. Estas manifestaciones son principalmente tromboembólicas, neurológicas y obstétricas.
- El SAF secundario asociado con otras enfermedades autoinmunes, con mayor frecuencia el lupus eritematoso sistémico. ⁽²¹⁾ Se ha planteado que, aunque hasta el 30-40% de los pacientes con LES pueden dar positivo a los autoanticuerpos antifosfolípidos, solo la mitad desarrollan trombosis o experimentan abortos espontáneos. ⁽¹²⁾
- Situaciones no específicas en las que más a menudo pueden existir los aAF de forma transitoria (infecciones, inflamación y medicamentos). También los aAF se pueden detectar hasta en 5% de las personas asintomáticas. ⁽¹²⁾
- Otra variante es el SAF catastrófico, que se caracteriza por rápidos episodios de trombosis de pequeños vasos de múltiples órganos, lo que ocasiona disfunción sistémica. ^(21,22)

Manifestaciones obstétricas

De acuerdo con la clasificación de SAF de 2006, las tres manifestaciones del SAF del embarazo son muerte fetal intrauterina inexplicable (IUFD) a ≥ 10 semanas de gestación, embarazo pretérmino ≥ 34 semanas, debido a pre eclampsia severa o rasgos reconocibles de insuficiencia placentaria o al menos tres 3 embarazos perdidos de forma inexplicable y consecutivos antes de 10 semanas. ⁽²³⁾ Un estudio encontró que la IUFD fue el más frecuente signo de SAF y se relacionó con complicaciones obstétricas maternas. ⁽²⁴⁾ Para el diagnóstico se requieren además positividad a algunos de los aAF. ^(5, 6,12)

Un meta-análisis encontró una asociación significativa entre el SAF con alto riesgo de hipertensión inducida por el embarazo, pérdida fetal, abortos, trombosis y embarazo pretérmino. ⁽²⁵⁾ Fue más alto en el riesgo en SAF de mortalidad neonatal, pequeño para la edad gestacional, prematuridad y niños con severas complicaciones ingresados en cuidados intensivos neonatales.

Tratamiento del síndrome antifosfolípido

El principal objetivo del manejo de SAF es la prevención de los episodios trombóticos o de las complicaciones obstétricas. ⁽²⁶⁾ La piedra angular del tratamiento del SAF trombótico es la anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K, aunque algunos aspectos de su empleo, como la intensidad del tratamiento y la eficacia y seguridad de los tratamientos alternativos, se mantienen en discusión. Las pautas se basan principalmente en el criterio de expertos. ⁽²⁷⁾

El uso de bajas dosis de aspirina (LDA), asociada con heparina, se recomienda en general para el tratamiento del SAF obstétrico. ^(27,28) Entre las heparinas, las heparinas de bajo peso molecular (LMWH) se favorece por razones de seguridad y consideraciones prácticas, aunque esta asociación muestra algunas limitaciones. ⁽²⁸⁾

El tratamiento anticoagulante a largo plazo está indicado en pacientes con SAF; se sugiere su retiro cuando se vuelvan negativos a aAF. ⁽²⁹⁾ La necesidad de un anticoagulante oral a largo plazo afecta significativamente el estilo de vida de los pacientes, pues se hace necesario el control regular del efecto anticoagulante, además de que debe prestarse especial atención a la dieta y a las situaciones riesgo de sangrado, por ejemplo, caídas. La posibilidad de usar los nuevos anticoagulantes orales que no necesitan el control regular se ha evaluado mediante ensayos clínicos.

La terapia con estrógenos para el control de la natalidad o los síntomas de la menopausia generalmente se debe evitar con pocas excepciones en pacientes con bajo perfil de riesgo. El tratamiento actual para la prevención de las manifestaciones obstétricas es bastante efectivo. La mayoría de las mujeres pueden tener hijos sanos.

El manejo del SAF obstétrico se mantiene controversial, debido principalmente a los numerosos estudios observacionales y ensayos clínicos con diferentes definiciones de abortos recurrentes, preeclampsia o insuficiencia placentaria y las diferentes pruebas para detectar aAF con puntos de corte distintos. ⁽³⁰⁾

Tratamiento de las portadoras de aAF durante el primer embarazo o profilaxis primaria

Un desafío frecuente para los médicos es decidir si emplean la terapia profiláctica en pacientes con un primer embarazo. ⁽²⁾ Desafortunadamente, esta decisión se basa en la experiencia personal y la opinión de los expertos por los insuficientes estudios que evalúan los diferentes tratamientos en estas pacientes. En una revisión sistemática del efecto de LDA sobre la prevención de las complicaciones obstétricas en portadoras de aAF, no se demostró que la aspirina fuera superior al placebo. ⁽²⁾ Por otro lado, un meta análisis concluyó que la LDA previene los eventos arteriales, pero no venosos, en portadoras asintomáticas de aAF.

El tratamiento con LDA también se recomienda por 13th Congress of Antiphospholipid Antibodies Task Force en pacientes con perfil de alto riesgo, como cirugía, posparto e inmovilización prolongada. ⁽¹⁹⁾ Además, estas pacientes deberán pesquisarse para otras condiciones cardiovasculares (hipertensión arterial, dislipidemias) y considerarse el uso de LMWH. ^(2,19)

Todavía no está definido el manejo de las portadoras de aAF (positivas a aAF sin manifestaciones clínicas de SAF). ⁽³¹⁾ En un estudio multicéntrico de 62 embarazadas, las pacientes con triple positividad a aAF tuvieron más complicaciones del embarazo, a pesar de que con más frecuencia se trataron con dosis profilácticas de LDA y LMWH. ⁽²¹⁾

La profilaxis primaria en pacientes con aAF positivos, pero sin manifestaciones clínicas ni eventos compatibles con SAF presumiblemente, tienen un mayor perfil de riesgo trombótico, en particular pacientes con triple positividad a aAF o persistentemente elevados títulos de aAF. ^(19,29) Todavía se debate cómo prevenir los eventos trombóticos en estas pacientes.

No está claro si LDA influye en el riesgo trombótico y el uso de hidroxicloroquina (HCQ) para este propósito muestra resultados contradictorios. ⁽²⁹⁾ La identificación y tratamiento de las pacientes todavía son preguntas sin responder.

Dos meta-análisis sugieren que el riesgo de un primer evento trombótico se reduce significativamente con bajas dosis de aspirina en personas asintomáticas aAF positivas, pacientes con lupus eritematoso y en pacientes con SAF obstétrico. ⁽¹⁹⁾

Una revisión sistemática en pacientes con aAF, la profilaxis primaria con HCQ y aspirina reduce la frecuencia de eventos trombóticos en pacientes asintomáticas con aAF positivos y lupus.⁽³²⁾ También LDA fue efectiva en pacientes con enfermedades autoinmunes y la HCQ es efectiva en el enfoque primario, cuando se compara con aspirina.

Manejo de embarazadas con SAF y morbilidades gestacionales previas

El tratamiento más recomendado en estas pacientes es LDA y heparina, que permite una tasa de nacidos vivos de 70-80% de casos.⁽²⁾ En dos ensayos clínicos esta asociación es más eficiente que la monoterapia con LDA en mujeres con historia de abortos recurrentes y aAF positivamente persistente. Otros estudios centrados en terapia con heparina no fraccionada versus terapia con LMWH concluyeron que la última es la mejor opción, con una farmacocinética más predecible y menos osteopenia inducida por heparina, trombocitopenia y sangramiento, aunque existen diferencias en cuanto a la dosis de LMWH.⁽²⁾

En las gestantes con aAF y patología obstétrica asociada, pero sin historia de trombosis, además de la recomendación de la aspirina, se les indica utilizar la prednisona solo cuando haya sido por razones no obstétricas (actividad del lupus eritematoso diseminado o intensa trombocitopenia).

El enfoque más frecuente es la guía de American College of Chest Physicians, que recomienda la combinación heparina y bajas dosis de aspirina (75–100 mg/día) para mujeres con criterios serológicos y obstétricos de SAF obstétrico.⁽³⁰⁾

Mujeres con SAF con trombosis y morbilidad gestacional previas

El tratamiento más frecuentemente prescrito en estas mujeres es LDA más dosis terapéuticas de heparina.⁽²⁾ Sin embargo, muchos autores consideran que la doble terapia no es suficientemente efectiva para evitar las complicaciones maternas y fetales. Por tanto, se sugiere que las pacientes con SAF trombótico deben recibir medicamentos adicionales a la terapia convencional, como inmunoglobinas, plasmaféresis y esteroides a bajas dosis.

Se han publicado recomendaciones para el tratamiento de un primer evento o segundo evento trombótico arterial o venoso con anticoagulación. ⁽²⁹⁾ Sin embargo, estas recomendaciones se basan en la opinión de expertos. Aunque algunos sugieren que medicamentos adicionales, como HCQ, rituximab, Ig intravenosa y eculizumab, pueden emplearse en el SAF trombótico, su uso práctico no está bien establecido. ⁽²⁹⁾

Un estudio en China encontró que el régimen antiinflamatorio y anticoagulante (prednisolona + HCQ + LDA antes del embarazo y LMWH al comienzo del embarazo) fue más efectivo en pacientes con SAF con abortos recurrentes que el tratamiento anticoagulante (LDA y LMWH). ⁽³³⁾

Tratamiento de SAF en mujeres de alto riesgo o refractarias a la terapia convencional

La positividad múltiple a aAF se relaciona con un curso más severo de la enfermedad. ⁽²⁾ Además, se ha demostrado que algunos perfiles específicos de aAF se conectan con mayor riesgo de desenlace desfavorable del embarazo o a pacientes refractarios a la terapia convencional. Todavía el tratamiento de estas pacientes es un desafío; además, de la terapia convencional con LMWH y LDA, se pueden emplear otros medicamentos, como inmunoglobulinas intravenosas, esteroides en bajas dosis, intercambio plasmático e HCQ.

Diferentes estudios demuestran los efectos positivos de la asociación entre Ig y terapia convencional. ⁽²⁾ Sin embargo, el empleo de Ig está limitado por falta de suficientes informes sobre dosificación y tiempo y los altos costos.

Los esteroides representan una posibilidad terapéutica, debido a los cambios inflamatorios y la activación del complemento que trastornan la invasión del trofoblasto y la placentación. ⁽²⁾ Bajas dosis de esteroides (10 mg/kg), combinado con terapia convencional desde el inicio del embarazo, resultan positivos hasta la 14 semana de gestación en mujeres con SAF refractario sin previa morbilidad. Estos efectos positivos no se observan en mujeres con tromboembolismo previo o con aAF triple positivo.

El intercambio plasmático y otros procedimientos de aféresis (purificación sanguínea extracorpórea, procedimientos de inmunoadsorción) se han descrito solo en reportes de casos y series de casos con reducciones de aAF, aunque su eficacia es difícil de evaluar, porque se administran con otros tratamientos. ⁽²⁾

Se ha probado la eficacia de HCQ en algunos estudios, que informan menores pérdidas de embarazos en el grupo tratado. ⁽²⁾ Además de ser un medicamento seguro en pacientes refractarios, se administra por vía oral, tiene bajo costo y generalmente está disponible.

Tratamiento en el posparto

Algunos autores consideran que el mismo tratamiento del embarazo debe continuarse durante 6-12 semanas del posparto, pero todavía no hay recomendaciones generales. ⁽²⁾

Diferentes estudios demuestran que las mujeres con SAF obstétrico tienen un mayor riesgo de tromboembolismo venoso, enfermedad cerebrovascular y de futuras complicaciones del embarazo. Por eso, el perfil de aAF debe considerarse cuidadosamente después del embarazo y en los casos de persistente triple positividad o positividad a anticoagulante lúpico, debe considerarse alguna forma de anticoagulación.

SAF catastrófico

El tratamiento precoz es vital para la supervivencia del paciente, además de la eliminación de los factores precipitantes, antibióticos para las infecciones y desbridamiento de los tejidos necróticos. ^(22,34) Las estrategias más empleadas en estos pacientes son anticoagulación, corticosteroides, inmunoglobulinas intravenosas y plasmaféresis.

Además de su efecto anticoagulante, la heparina inhibe la activación del complemento en modelos de ratones; los esteroides inhiben el factor nuclear κB , mediador en la respuesta inflamatoria sistémica y la trombosis mediada por aAF; las inmunoglobulinas bloquean los autoanticuerpos, incrementan la eliminación de IgG alterada, modulan el complemento y suprimen las citoquinas patológicas; y la plasmaféresis remueve los aAF, citoquinas, TNF- α y los productos del complemento. ⁽²²⁾

En pacientes con vasculitis y lupus, se puede adicionar la ciclofosfamida, y en pacientes con bajo riesgo de sangramiento algunos adicionan aspirina. ⁽²²⁾ Otros medicamentos sugeridos son HCQ, rituximab, eculizumab, sirolimus y defibrotide, pero se requieren más estudios que demuestren su efectividad a corto y largo plazos. ⁽²²⁾

La ciclofosfamida generalmente se indica cuando hay una reactivación del LES en el curso del SAF catastrófico y cuando los aAF alcanzan niveles muy altos, después de haber realizado recambios plasmáticos o empleado la infusión de gammaglobulinas. ⁽³⁴⁾

La ciclofosfamida se administra endovenosa a dosis de 500-750 mg/m², ajustado a la función renal, como se utiliza en otras manifestaciones peligrosas para la vida del LES. El uso de la prostaciclina, sustancia producida por el endotelio vascular que inhibe la agregación plaquetaria, se ha limitado a pacientes cuando la esclerosis es sistémica. El defibrotida es un potente inhibidor de la formación de coágulos, razón para ser utilizada en casos de extrema gravedad.

En el SAF catastrófico se pueden presentar otras complicaciones que agravan más el cuadro, como, por ejemplo, la insuficiencia renal progresiva, que requiere de tratamiento dialítico; el distrés respiratorio grave, cuyo cuadro demanda del apoyo ventilatorio; y el shock cardiogénico, que debe ser tratado con medicamentos vasoactivos. Estos elementos ponen de relieve la importancia del manejo adecuado de estos pacientes, por la alta mortalidad reportada.

Perspectivas de tratamiento

Aunque los tratamientos disponibles en la actualidad mejoran los resultados del embarazo hasta el 70% de nacidos vivos, queda el 30% de mujeres que presentan complicaciones gestacionales. ⁽²⁾

La pravastatina (20 mg), estudiada en pequeños grupos de mujeres que reciben la doble terapia convencional, muestra mejoría de los síntomas clínicos de preeclampsia, como proteinuria y elevación de la presión arterial, mientras los signos de insuficiencia placentaria se mantienen estables sin posterior deterioro, cuando se compara con el grupo control. ⁽²⁾

Un pequeño ensayo clínico demostró un notable mejoramiento del desenlace materno y fetal/neonatal en mujeres con SAF que recibieron pravastatina, cuando comenzaron con preeclampsia o restricción del crecimiento intrauterino comparado con mujeres del grupo control. ⁽³⁵⁾ Estos resultados apoyan la posterior evaluación de las estatinas para la prevención de la preeclampsia en ensayos clínicos a gran escala. También se han encontrado buenos resultados en modelos animales. ⁽³⁶⁾

Se recomienda Vila et al. ⁽³⁷⁾ para ampliar sobre el tratamiento del SAF.

Conclusiones

El SAF es un trastorno sistémico autoinmune, caracterizado por un estado hipercoagulable de los vasos venosos y arteriales, complicaciones obstétricas y la presencia persistente de aAF.

El SAF es primario o secundario y dentro del primario predomina el SAF obstétrico. Este último se asocia con complicaciones del embarazo, como pérdida fetal recurrente, muerte fetal, preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino.

El principal objetivo del manejo de SAF es la prevención de la trombosis y las complicaciones obstétricas. El tratamiento del SAF trombótico es la anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K, con el uso de aspirina y heparina, aunque existen controversias al respecto.

Referencias Bibliográficas

1. Vreede AP, Bockenstedt PL, Knight JS. Antiphospholipid syndrome: an update for clinicians and scientists. *Curr Opin Rheumatol*. 2017[citado 17/03/2020];29(5):458–466. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5813838/pdf/nihms940493.pdf>
2. Radu A, Dudu SC, Ciobanu A, Peltecu G, Iancu G, Botezatu R, et al. Pregnancy Management in Women with Antiphospholipidic Syndrome. *Maedica (Buchar)*. 2019 [citado 17/03/2020];14(2):148-160. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6709396>

3. Tedesco F, Borghi MO, Gerosa M, Chighizola CB, Macor P, Lonati PA, et al. Pathogenic Role of Complement in Antiphospholipid Syndrome and Therapeutic Implications. *Front Immunol.* 2018[citado 15/05/2019];9:1388. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6018396/pdf/fimmu-09-01388.pdf>
4. Lopez Pedrera Ch, Barbarroja N, Patiño Trives AM, Collantes E, Aguirre A, Perez Sanchez C. New Biomarkers for Atherothrombosis in Antiphospholipid Syndrome: Genomics and Epigenetics. *Approaches Front Immunol.* 2019 [citado 17/03/2020]; 10:764. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.00764/full>
5. Bertolaccini ML, Sanna G. Recent advances in understanding antiphospholipid syndrome. *Version* 1.2016[citado 17/03/2020];5.Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5224683/pdf/f1000research-5-10474.pdf>
6. Roggenbuck D, Borghi MO, Somma V, Büttner T, Schierack P, Hanack K, et al. Antiphospholipid antibodies detected by line immunoassay differentiate among patients with antiphospholipid syndrome, with infections and asymptomatic carriers. *Arthritis Res Ther.* 2016 [citado 17/03/ 2020]; 18(1):111. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4875598/pdf/13075_2016_Article_1018.pdf
7. Bruschi A. The Significance of Anti-Beta-2-Glycoprotein I Antibodies in Antiphospholipid Syndrome. *Antibodies (Basel).* 2016[citado 17/03/2020]; 5(2):16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6698844/pdf/antibodies-05-00016.pdf>
8. Yelnik C, Porter TF, Branch DW, Laskin C, Merrill J, Guerra M, et al. Changes in Antiphospholipid Antibody Titers during Pregnancy: Data from the PROMISSE Study. *Arthritis Rheumatol.* 2016[citado 17/03/2020]; 68(8): 1964–1969. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5380363/pdf/nihms854592.pdf>

9. McDonnell T, Wincup C, Buchholz I, Pericleous C, Giles I, Ripoll V, et al. The role of beta-2-glycoprotein I in health and disease associating structure with function: More than just APS. *Blood Rev.* 2020[citado 17/03/2020]; 39. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268960X19300268>
10. Bertolaccini ML, Contento G, Lenner R, Sanna G, Blower PJ, Ma M, et al. Complement inhibition by hydroxychloroquine prevents placental and fetal brain abnormalities in antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* 2016[citado 17/04/2020];75: 30–38. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6203312/pdf/emss-80165.pdf>
11. Yelnik C, Laskin C, Flint Porter T, Ware Branch D, Buyon J, Guerra M, et al. Lupus anticoagulant is the main predictor of adverse pregnancy outcomes in aPL positive patients: validation of PROMISSE study results. *Lupus Sci Med.* 2016[citado 17/05/2020];3(1):e000131. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4716418/>
12. Abrahams V, Chamley L, Salmon J. Antiphospholipid Syndrome and Pregnancy: Pathogenesis to Translation. *Arthritis Rheumatol.* 2017[citado 17/02/2020]; 69(9): 1710–1721. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5575987>
13. Wang D, Lv W, Zhang S, Zhang J. Advances in the Research on Anticardiolipin Antibody. *J Immunol Res.* 2019[citado 17/03/2020];2019. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2019/8380214/>
14. Sacharidou A, Shaul PW, Mineo C. New Insights in the Pathophysiology of Antiphospholipid Syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2018 [citado 17/06/2020];44(5):475–482. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6333209/pdf/nihms-1005491.pdf>
15. Fleetwood T, Cantello R, Comi C. Antiphospholipid Syndrome and the Neurologist: From Pathogenesis to Therapy. *Front Neurol.* 2018[citado 17/03/2020]; 9: 1001. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2018.01001/full>

16. Madison J, Zuo Y, Knight J. Pediatric antiphospholipid syndrome. *Eur J Rheumatol*. 2020[citado 17/03/2020];7(Suppl 1): 3-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7004270/>
17. Hwang JJ, Shin SH, Kim YJ, Oh YM, Lee SD, Kim YH, et al. Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome in Korea: a Nationwide Population-based Study. *J Korean Med Sci*. 2020[citado 17/03/2020]; 35(5):35. Disponible en: <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e35>
18. Volkov I, Seguro L, Leon EP, Kovács L, Roggenbuck D, Schierack P, et al. Profiles of criteria and non-criteria anti-phospholipid autoantibodies are associated with clinical phenotypes of the antiphospholipid syndrome. *Auto Immun Highlights*. 2020[citado 17/02/2020]; 11(1):8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7229627/?report=reader>
19. Corban M, Duarte Garcia A, McBane R, Matteson EL, Lerman LO, Lerman A. Antiphospholipid Syndrome. Role of Vascular Endothelial Cells and Implications for Risk Stratification and Targeted Therapeutics. *J Am Coll Cardiol*. 2017 [citado 10/02/2020]; 69 (18): 2317-2330. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109717360485>
20. Rodríguez Pérez L, Castillo González D, Cabrera Payne Y, Tejeda González M. Síndrome antifosfolípido en mujeres con pérdidas recurrentes de embarazo: diagnóstico de laboratorio. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2015 [citado 10/03/2020];31(4).Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892015000400002&lng=es
21. Velásquez M, Rojas M, Abrahams V, Escudero C, Cadavid Á. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Antiphospholipid Syndrome: Association With Clinical Manifestations. *Front. Physiol*.2018 [citado 17/04/2020]; 9:1840. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6309735/pdf/fphys-09-01840.pdf>
22. Unlu O, Erkan D. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: Candidate Therapies for a Potentially Lethal Disease. *Annu Rev Med*. 2017[citado 17/04/2020];68:287–296. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev-med-042915-102529>

23. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006 [citado 17/04/2020]; 4(2): 295–306. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x>

24. Belhocine M, Coutte L, Silva NM, Morel N, Guettrot Imbert G, Paule R, et al. Intrauterine fetal deaths related to antiphospholipid syndrome: a descriptive study of 65 women. *Arthritis Res Ther*. 2018 [citado 17/04/ 2020]; 20:249. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6235231/pdf/13075_2018_Article_1745.pdf

25. Liu L, Sun D. Pregnancy outcomes in patients with primary antiphospholipid syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Medicine(Baltimore)*.2019[citado 17/04/2020]; 98:20(e15733). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6531250/>

26. Tektonidou M, Andreoli L, Limper M, Tincani A, Ward M. 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[citado 17/04/2020]; 5(1):e000924. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6525610/pdf/rmdopen-2019-000924.pdf>

27. Andreoli L, Bertias GK, Agmon Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*.2017[citado 17/04/2020];76(3):476–485. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209770>

28. Cochery Nouvellon É, Mercier É, Bouvier S, Balducci JP, Quéré I, Perez Martin A, et al. Obstetric antiphospholipid syndrome: early variations of angiogenic factors are associated with adverse outcomes. *Haematologica*. 2017[citado 17 abr 2020]; 102(5):835-842. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5477602/pdf/1020835.pdf>

29. Limper M, Scirè CA, Talarico R, Amoura Z, Avcin T, Basile M, et al. Antiphospholipid syndrome: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open*. [citado 17/04/2020] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6203101/pdf/rmdopen-2018-000785.pdf>
30. Chaturvedi S, McCrae K. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev*. 2017[citado 17/02/2020]; 31(6): 406–417. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5714279/pdf/nihms898473.pdf>
31. Grazia Lazzaroni M, Fredi M, Andreoli L, Chighizola CB, Del Ross T, Gerosa M, et al. Triple Antiphospholipid (aPL) Antibodies Positivity Is Associated With Pregnancy Complications in aPL Carriers: A Multicenter Study on 62 Pregnancies. *Front Immunol*. 2019[citado 17/02/2020]; 10:1948. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6702797/pdf/fimmu-10-01948.pdf>
32. Qushmaq NA, Al-Emadi SA. Review on Effectiveness of Primary Prophylaxis in aPLs with and without Risk Factors for Thrombosis: Efficacy and Safety. *ISRN Rheumatol*. 2014[citado 17/02/2020];2014:348726. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4040209/>
33. Ye SL, Gu XK, Tao LY, Cong JM, Wang YQ. Efficacy of Different Treatment Regimens for Antiphospholipid Syndrome related Recurrent Spontaneous Abortion. *Chin Med J*. 2017[citado 17/04/2020];130(12):1395–1399. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5463467/>
34. Kazzaz N, McCune WJ, Knight J. Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2016[citado 17/01/2020]; 28(3): 218–227. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4958413/pdf/nihms-789797.pdf>
35. Costantine MM. Pravastatin to prevent obstetrical complications in women with antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest*. 2016[citado 02/02/2020]; 126(8):2792–2794. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4966319/pdf/JCI89137.pdf>

36. Garrett N, Pombo J, Umpierrez M, Clark JE, Simmons M, Girardi G. Pravastatin therapy during preeclampsia prevents long-term adverse health effects in mice. JCI Insight. 2018[citado 25/04/2019];3(8):120147. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5931129/pdf/jciinsight-3-120147.pdf>

37. Vila Betancor JA, Solís Pérez Q, Medina Batista J. Actualización diagnóstico-terapéutica del síndrome antifosfolípido o de Hughes.CCM. 2018 [citado 30/05/2020];22(3).Disponible en:

<http://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/2788>



Esta obra está bajo [una licencia de Creative Commons Reconocimiento-
No Comercial 4.0 Internacional.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)