



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

TRATAMIENTO DEL SINDROME ANTIFOSFOLIPIDICO EN MUJERES
EMBARAZADAS

MORALES JIMENEZ ROXANA LIZBETH
MÉDICA

MACHALA
2023



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

TRATAMIENTO DEL SINDROME ANTIFOSFOLIPIDICO EN
MUJERES EMBARAZADAS

MORALES JIMENEZ ROXANA LIZBETH
MÉDICA

MACHALA
2023



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

TRATAMIENTO DEL SINDROME ANTIFOSFOLIPIDICO EN MUJERES
EMBARAZADAS

MORALES JIMENEZ ROXANA LIZBETH
MÉDICA

LOPEZ BRAVO MARCELO ISAIAS

MACHALA, 23 DE OCTUBRE DE 2023

MACHALA
23 de octubre de 2023

TRATAMIENTO DEL SINDROME ANTIFOSFOLIPIDICO EN MUJERES EMBARAZADAS.

por Roxana Lizbeth Morales Jimenez

Fecha de entrega: 10-oct-2023 02:03p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 2184713606

Nombre del archivo: NTO_DEL_SINDROME_ANTIFOSFOLIPIDICO_EN_EL_EMBARAZO-SIN_CITAS.docx
(71.38K)

Total de palabras: 5825

Total de caracteres: 34089

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, MORALES JIMENEZ ROXANA LIZBETH, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado TRATAMIENTO DEL SINDROME ANTIFOSFOLIPIDICO EN MUJERES EMBARAZADAS, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 23 de octubre de 2023


MORALES JIMENEZ ROXANA LIZBETH
1400656649

RESUMEN

Introducción: El síndrome antifosfolípido es una enfermedad autoinmunitaria caracterizada por presentar trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos, además está asociada al embarazo por la pérdida temprana recurrente del embarazo, pérdidas fetales, preeclampsia, pérdida del embarazo, tromboembolismo, parto prematuro y mortalidad perinatal por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos positivos. El tratamiento para prevenir las complicaciones obstétricas recurrentes consiste en dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) y heparina profiláctica (HBPM). Sin tratamiento, sólo el 25% de las pacientes con síndrome antifosfolípido dar a luz a un recién nacido sano. Esta cifra ha mejorado hasta alrededor del 70% con la introducción de dosis bajas de ácido acetilsalicílico y el tratamiento con heparina de bajo peso molecular. **Objetivo:** Investigar el tratamiento del síndrome antifosfolípido mediante la lectura crítica de artículos científicos de alto impacto para la propuesta de un tratamiento adecuado. **Metodología:** se realizó una investigación de tipo descriptivo, a través de la revisión bibliográfica en plataformas de búsqueda de bases científicas como Pubmed, Mesh y Cochrane acerca del tratamiento del síndrome antifosfolípido en mujeres embarazadas. **Conclusiones:** La administración temprana de un manejo terapéutico adecuado como el ácido acetilsalicílico más heparina de bajo peso molecular reducen significativamente la pérdida temprana del embarazo. Por lo tanto, se necesitan ensayos clínicos aleatorizados a gran escala y de alta calidad y más investigaciones sobre el síndrome antifosfolípido en el embarazo para identificar el protocolo de tratamiento más apropiado en cada paciente.

Palabras clave: Síndrome antifosfolípido, embarazo, anticuerpo antifosfolípido, pérdida recurrente de embarazos, tratamiento, ácido acetilsalicílico, heparina de bajo peso molecular

SUMMARY

Introduction: Antiphospholipid syndrome is an autoimmune disease characterized by arterial, venous or small vessel thrombosis. It is also associated with pregnancy due to recurrent early pregnancy loss, fetal loss, preeclampsia, pregnancy loss, thromboembolism, premature birth and perinatal mortality. due to the presence of positive antiphospholipid antibodies. Treatment to prevent recurrent obstetric complications consists of low doses of acetylsalicylic acid (ASA) and prophylactic heparin (LMWH). Without treatment, only 25% of patients with antiphospholipid syndrome give birth to a healthy newborn. This figure has improved to around 70% with the introduction of low doses of acetylsalicylic acid and treatment with low molecular weight heparin. **Objective:** Investigate the treatment of antiphospholipid syndrome through critical reading of high-impact scientific articles to propose an appropriate treatment. **Methodology:** a descriptive research was carried out through bibliographic review in scientific database search platforms such as Pubmed, Mesh and Cochrane about the treatment of antiphospholipid syndrome in pregnant women. **Conclusions:** Early administration of adequate therapeutic management such as acetylsalicylic acid plus low molecular weight heparin significantly reduces early pregnancy loss. Therefore, high-quality, large-scale randomized clinical trials and further research on antiphospholipid syndrome in pregnancy are needed to identify the most appropriate treatment protocol in each patient.

Keywords: Antiphospholipid syndrome, pregnancy, antiphospholipid antibody, recurrent pregnancy loss, treatment, acetylsalicylic acid, low molecular weight heparin

INDICE

INTRODUCCIÓN	4
DESARROLLO	6
Fisiopatología.....	7
Complicaciones del síndrome antifosfolipídico.....	8
Criterios diagnósticos del síndrome antifosfolipídico.....	9
Recomendación preconcepcional y control de gestación.....	9
Tratamiento farmacológico	10
CONCLUSIÓN.....	18
BIBLIOGRAFÍA	19

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Diagnóstico del Síndrome antifosfolipídico	9
Tabla 2. Tratamiento del Síndrome antifosfolipídico en el embarazo.	11

INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolipídico es considerado como una enfermedad autoinmune la cual se encuentra impulsada por un amplio grupo de autoanticuerpos que se dirigen principalmente contra proteínas de unión a fosfolípidos (anticuerpos antifosfolípidos). Además el síndrome antifosfolípido se caracteriza esencialmente en dos tipos principales de manifestaciones clínicas: la primera en relación a la trombosis vascular, así como también la morbilidad relacionada con el embarazo.(1)

El síndrome antifosfolipídico en el embarazo es una condición médica compleja y potencialmente seria que afecta a mujeres durante su periodo de gestación, por lo cual puede provocar y generar graves consecuencias y complicaciones tanto para la madre como para el feto y por consecuencia presentar menor número de nacidos vivos. El síndrome antifosfolipídico es una de las principales razones y causas de abortos recurrentes y complicaciones tromboticas en el embarazo. Se estima que alrededor del 1-5% de las mujeres embarazadas con complicaciones recurrentes pueden estar afectadas por esta enfermedad autoinmune. En algunas poblaciones de mujeres con abortos recurrentes, se ha informado que hasta el 20% pueden tener anticuerpos antifosfolípidos.(2)

Esta enfermedad se encuentra relacionada tanto como de la reumatología, la obstetricia y la hematología, y es el resultado de una respuesta inmunológica anormal del cuerpo la cual causa la formación de anticuerpos antifosfolípidos. Estos anticuerpos pueden tener un impacto negativo en el sistema circulatorio, lo que puede dar lugar a una serie de complicaciones obstétricas, como abortos espontáneos, restricción del crecimiento uterino, muerte fetal, parto prematuro y preeclampsia.(3)

El síndrome antifosfolípido en el embarazo es un tema de gran relevancia clínica y científica, ya que su detección temprana y un tratamiento adecuado pueden ayudar a prevenir las complicaciones graves que puede ocasionar, ya que en el síndrome antifosfolípido la trombosis recurrente y la pérdida fetal son comunes a pesar del tratamiento estándar. La variabilidad de la eficacia del tratamiento en el síndrome antifosfolípido en el embarazo sugiere que en su mayoría las pacientes podrían beneficiarse de tratamientos más allá de la anticoagulación, en donde a través de las investigaciones se están planteando poder implementar medicamentos que ayuden a evitar el cien por ciento de las complicaciones que abarca esta enfermedad en el embarazo. El manejo terapéutico en el síndrome antifosfolipídico en el embarazo es esencial para reducir riesgos y complicaciones con el fin de mejorar las posibilidades de un embarazo exitoso y el bienestar tanto de la madre como la del feto(4)

Por lo tanto, el objetivo de esta revisión es investigar el tratamiento clave que se utilizan en el manejo del síndrome antifosfolípido en las mujeres gestantes, con la propuesta de un tratamiento

adecuado para un embarazo saludable y seguro, evitando que esta enfermedad interrumpa el proceso del desarrollo normal del embarazo, además centrarse en los enfoques terapéuticos que se adaptan a las necesidades individuales de las pacientes que presentan dicha enfermedad. (5)

DESARROLLO

El síndrome antifosfolípido (SAF, en adelante) es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL) persistentes y manifestaciones clínicas como trombosis, eventos microvasculares así también morbimortalidad durante el embarazo. Por lo general estos anticuerpos antifosfolípidos se asocian de manera directa con un mayor riesgo de complicaciones en el embarazo, tales como pérdidas recurrentes del primer trimestre del embarazo, disfunción placentaria isquémica relacionada con anticuerpos antifosfolípidos (aPL), como preeclampsia, eclampsia, síndrome HELLP, parto prematuro, restricción del crecimiento intrauterino y muerte intrauterina. (6)(7)

En este caso los eventos trombóticos que se presentan en el síndrome antifosfolípido los más comunes incluyen tanto la presencia de isquemia cerebral y como también la trombosis venosa profunda. Por consiguiente, la morbilidad que está relacionada con el embarazo en pacientes con síndrome antifosfolípido se caracteriza básicamente por una o más muertes inexplicables de un feto que se encuentra en un desarrollo morfológico normal durante o después de la décima semana de gestación, o a su vez la presencia de prematuridad antes de las 34 semanas de gestación.(8)

La etiología del Síndrome Antifosfolípido, incluyendo su variante obstétrica, conocida como Síndrome Antifosfolípido Obstétrico, no se comprende completamente, pero se cree que es de naturaleza multifactorial y relacionada con la interacción de factores genéticos, autoinmunes y ambientales. (9)

Algunos genes de los factores genéticos del síndrome antifosfolípido, se relaciona con la coagulación sanguínea y el sistema inmunológico. En cuanto a la coagulación sanguínea incluye alteraciones en las proteínas de la coagulación (niveles elevados de los factores II, V, VII, VIII, X y XII, así como el Factor de von Willebrand y niveles reducidos de proteína S y proteína C activada). Además se presentan alteraciones en los sistemas fibrinolíticos, con una disminución de la actividad del activador del plasminógeno tisular, mientras que en el sistema inmunológico se producen anticuerpos que atacan erróneamente a las células y los componentes del propio organismo tales como los anticuerpos antifosfolípidos, como los anticuerpos anticardiolipina y los anticoagulantes lúpicos, atacan los fosfolípidos, que son componentes normales de las membranas celulares y están involucrados en la coagulación sanguínea, lo cual desencadena la aparición del síndrome antifosfolípido en el embarazo. En cuanto a las exposiciones ambientales, como infecciones y otros desencadenantes, pueden contribuir de igual forma a la activación del sistema inmunológico y aumentar el riesgo de desarrollo del Síndrome

antifosfolipídico. Sin embargo, es importante destacar que la etiología del SAF no está completamente comprendida, y la investigación continua es necesaria para mejorar la comprensión de esta afección y desarrollar enfoques terapéuticos más efectivos.(10)(9)

En relación con lo indicado anteriormente, la evaluación del riesgo relacionado con la morbilidad de una mujer gestante con anticuerpos antifosfolípido se basa principalmente en la estratificación de los factores de riesgo y de los anticuerpos antifosfolípido, lo que contribuye al aumento de pérdidas fetales e inclusive otros efectos adversos que afectan a la madre y al feto. En la actualidad varias investigaciones debaten y plantean si la presencia de otras trombofilias hereditarias también es considerada como contribuyentes significativamente de riesgo en pacientes con síndrome antifosfolípido en el embarazo. Además, se considera como otros posibles factores de riesgo una edad más baja, la velocimetría Doppler de la arteria uterina anormal y niveles bajos de complemento.(10)

Fisiopatología

En lo que respecta a la fisiopatología del síndrome antifosfolípido en el embarazo, se encuentran implicados procesos inmunológicos como vasculares por lo cual provocan complicaciones ya mencionadas anteriormente en la mujer gestante que presenta SAF. Puesto que el síndrome antifosfolípido es una enfermedad autoinmune, este se caracteriza por presentar en la sangre anticuerpos antifosfolípidos siendo estos como: anticuerpos anticardiolipina, los anti-beta-2 glicoproteína 1 (a β 2GP1) y también presenta el anticoagulante lúpico. Es necesario recalcar que todos estos anticuerpos llegan a desencadenar una serie de eventos que afecta en gran parte a la coagulación como también a nivel de la función endotelial, por lo cual esto a su vez afecta de diversas formas al embarazo. (8)

Eventualmente gracias a las investigaciones se ha podido demostrar que los anticuerpos antifosfolípido (aPL) reconocen directamente la unión a fosfolípidos y proteínas plasmáticas, lo cual permite comprender de mejor manera la fisiopatología del síndrome antifosfolípido en el embarazo. Se debe tener en cuenta que los anti-beta-2 glicoproteína 1 (a β 2GP1), son los principales anticuerpos que están relacionados con la morbilidad y complicaciones que se presentan durante el embarazo, debido a la interacción con los trofoblastos, así también con la decidua y el endotelio de los vasos uterinos, la anti-beta-2 glicoproteína 1 (a β 2GP1) funciona como un intermediario en los anticuerpos antifosfolípido (aPL) y las células diana lo que provoca el inicio del proceso dañino. (8)

Cabe destacar que en este proceso el endotelio se asocia a una respuesta proinflamatoria y esta se encuentra mediada por anti-beta-2 glicoproteína 1 (a β 2GP1), lo cual fomenta principalmente defectos en el crecimiento de la placenta, disfunción placentaria, inflamación decidua, infarto placentario, alteración en lo que respecta en la remodelación del útero y arterias espirales finas,

una disminución de las membranas vasculosincitiales y la activación del complemento, siendo esto una de las causas primordiales de morbilidad durante el embarazo. (8)

En efecto los anticuerpos antifosfolípido (aPL) tienen el potencial para activar varios tipos de células las cuales están estrechamente relacionadas con la hemostasia, siendo estas las células endoteliales, los monocitos y las plaquetas. Según distintas investigaciones han podido determinar que estos anticuerpos antifosfolípido (aPL) son capaces de poder inhibir la fibrinólisis y la vía de la proteína C reactiva, es por esta razón que se puede mencionar que la trombosis placentaria la cual altera el intercambio sanguíneo materno-fetal desempeña un papel importante en el síndrome antifosfolípido en el embarazo. Otra de las características de los anticuerpos antifosfolípido (aPL) es que son capaces de alterar la función de la anexina A5, siendo esta proteína la encargada de la prevención de la coagulación en las membranas celulares, es por esta razón que si se presenta la inhibición de anexina 5 promueve fácilmente la formación de coágulos resultando la pérdida fetal.(11)

En resumen, el síndrome antifosfolípido se encuentra asociado a una cascada de varios eventos los están estrechamente relacionados con la presencia de una coagulación anormal, lesiones endoteliales, a su vez daño en la placenta como en el trofoblasto y una respuesta inflamatoria. Estimando que todos estos procesos pueden aumentar el riesgo de abortos recurrentes, preeclampsia, muerte fetal, parto prematuro y restricción del crecimiento intrauterino en las mujeres gestantes con SAF. Se destaca además que los anticuerpos anti-β2GPI son un componente importante en la patogénesis del síndrome antifosfolípido en el embarazo, contribuyendo a la hipercoagulabilidad, el daño endotelial, la disfunción vascular y la inflamación que caracterizan la enfermedad.(11)

Complicaciones del síndrome antifosfolípido en el embarazo

Los abortos recurrentes son la principal complicación del síndrome antifosfolípido en el embarazo, es decir la pérdida de tres o más embarazos antes de la 10ma semana de gestación que se presenten de manera consecutiva, lo cual es considerado como un indicador para la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL) positivos. A su vez la muerte fetal intrauterina es esencial si la paciente presenta síndrome antifosfolípido y por lo general se presenta tanto en el segundo como tercer trimestre de la gestación.(12)

Por otra parte, la preeclampsia como complicación se presenta debido a una insuficiencia placentaria por lo cual promueve a la prematuridad antes de las 34 semanas de gestación. Cabe destacar que las formaciones de coágulos a nivel de la placenta pueden provocar la obstrucción del flujo sanguíneo directamente hacia el feto ocasionando problemas en el transporte de oxígeno como de nutrientes. Además, el SAF afecta al feto en el desarrollo normal provocando una

restricción del crecimiento intrauterino, ocasionando bajo peso al nacer y problemas en su desarrollo fetal, lo cual puede aumentar significativamente complicaciones neonatales. (12)

Es importante destacar que no todas las mujeres con síndrome antifosfolipídico(SAF) experimentarán todas estas complicaciones, y la gravedad de los síntomas puede variar de un caso a otro. El manejo del SAF en el embarazo suele requerir un enfoque multidisciplinario que incluye la atención de un obstetra, un reumatólogo y otros especialistas según sea necesario. El tratamiento puede incluir anticoagulantes, aspirina y un seguimiento cercano para garantizar un embarazo seguro y un resultado positivo para la madre y el bebé.(4)

Criterios diagnósticos del síndrome antifosfolipídico

Tabla 1. Diagnóstico del Síndrome antifosfolipídico

Trombosis vascular	Presencia de al menos 1 episodio clínico de trombosis pudiendo ser arterial, venosa o de pequeños vasos, en cualquier tejido u órgano.
Morbilidad del embarazo	<ul style="list-style-type: none"> - 1 muerte inexplicable de un feto morfológicamente de 10 semanas de gestación. - 1 parto prematuro de un feto morfológicamente normal < 34 semanas de gestación debido: preeclampsia severa o eclampsia definida, también por características reconocidas de insuficiencia placentaria. - 3 abortos espontáneos consecutivos inexplicables < 10 semanas de gestación, excluyendo los factores maternos y paternos (anomalías tanto anatómicas, hormonales o cromosómicas).
Criterios de laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> - Anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM presentes en niveles moderados o altos en dos o más ocasiones con al menos un intervalo de 12 semanas. - Anticuerpos anti-beta-2 glicoproteína I, IgG o IgM presentes en niveles moderados o altos en dos o más ocasiones con al menos un intervalo de 12 semanas. - Anticuerpos anticoagulantes lúpicos detectados en dos o más ocasiones, al menos con un intervalo de 12 semanas.

Fuente: Schreiber K, Hunt BJ. Pregnancy and Antiphospholipid Syndrome. Semin Thromb Hemost. 2017;42(7):780–8. DOI: 10.1055/s-0036-1592336

Recomendación preconcepcional y control de gestación.

Es necesario un asesoramiento previo a la concepción, el cual es esencial para garantizar resultados óptimos del embarazo mediante una cuidadosa estratificación del riesgo que incluya la actividad de la enfermedad, la afectación de órganos, el perfil de autoanticuerpos, el uso de

medicamentos y los resultados de embarazos anteriores, así como para garantizar mejores estrategias preventivas y terapéuticas para limitar las complicaciones.(3)

No obstante, el uso de un método anticonceptivo adecuado es importante para evitar embarazos no deseados en pacientes que presentan síndrome antifosfolipídico, y estén tomando medicamentos que pueden ser potencialmente teratogénos. Es por esta razón que pacientes con anticuerpos antifosfolípidos (aPL) positivos y con factores tromboticos, se debe evitar principalmente los anticonceptivos con estrógeno debido a un mayor riesgo de tromboembolismo arterial y venoso. A diferencia de los progestágenos que presentan un perfil de coagulación mucho más favorable, por lo cual es considerado una opción más segura en pacientes con mayor riesgo de trombosis, como mujeres con síndrome antifosfolipídico.(3)(13)

Sin embargo, las pacientes con síndrome antifosfolipídico y tratan de concebir, deben comprender el objetivo de asesoramiento previo a la concepción, el cual se basa en aplicar estrategias preventivas más apropiadas para limitar el riesgo de complicaciones, reconocer y tratar las complicaciones lo antes posible y establecer un plan de seguimiento durante y después del embarazo con la paciente. Por tal motivo el seguimiento del embarazo en pacientes con síndrome antifosfolipídico, junto con la ecografía Doppler y parámetros biométricos anormales del flujo sanguíneo en la circulación fetal busca la identificación de insuficiencia placentaria con restricción del crecimiento fetal para decidir el mejor momento del parto y reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad perinatal, De igual manera como se recomienda a la población general, también se debe ofrecer suplementación con calcio, vitamina D y ácido fólico a pacientes con síndrome antifosfolipídico.(13)

Tratamiento farmacológico

Según las directrices de Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR,2019) recomienda la profilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) y ácido acetilsalicílico (AAS) durante el embarazo, siendo el “Gold estándar” con el objetivo de prevenir la pérdida del embarazo en mujeres con síndrome antifosfolipídico. Cabe mencionar que el uso de la heparina de bajo peso molecular y ácido acetilsalicílico en dosis bajas ha mejorado el resultado de los embarazos, y tasa de nacidos vivos en un 70% de pacientes con síndrome antifosfolipídico. Sin embargo, el 30% sigue teniendo complicaciones en el embarazo, lo cual permite plantear la necesidad de explorar otros tratamientos con el cual promueva un mejor resultado obstétrico.(14)

Evidentemente el ácido acetilsalicílico fue el primer fármaco que demostró un cambio en el pronóstico de síndrome antifosfolipídico en mujeres embarazadas. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la ciclooxigenasa plaquetaria, y la reducción del estado proinflamatorio y prooxidante, favoreciendo la implantación. Además, el AAS estimula la actividad leucocitaria siendo una producción derivada de interleucina-3, favoreciendo el crecimiento normal del

trofoblasto y la expresión hormonal. Por otra parte, la HBPM al tener un efecto anticoagulante también presenta propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras, se encarga de prevenir la unión de los anticuerpos antifosfolípidos a las células de la membrana trofoblástica permitiendo reducir la activación del sistema de complemento y disminuir los niveles de TNF- α .(15) (16)

El uso de ácido acetilsalicílico en pacientes con síndrome antifosfolipídico se recomienda su ingesta antes del embarazo, además se puede usar de forma segura durante el segundo y tercer trimestre de gestación sin provocar efectos adversos sobre la hemodinámica fetal ni el cierre del conducto arteriovenoso. Cabe destacar que mujeres en edad fértil con síndrome antifosfolipídico vascular deben ser tratadas con warfarina, a su vez deben realizar pruebas de embarazo frecuentes, ya que si la paciente se encuentra en estado de gestación debe cambiarse inmediatamente al uso de AAS y una dosis terapéutica de HBPM para evitar una embriopatía por warfarina. Así también el AAS se puede suspender en cualquier momento después de las 36 semanas de gestación en pacientes que no tengan antecedentes de trombosis. Inclusive se menciona que suspender la administración de ácido acetilsalicílico siete días antes del parto ayuda a minimizar los riesgos de un sangrado postparto.(16)

En cambio, la heparina se inicia después de una prueba de embarazo positiva y debe continuarse durante 6 semanas después del parto. Sin embargo, pacientes con trombosis previa o sistémica deben recibir dosis terapéuticas completas de heparina durante todo el periodo de gestación. La HBPM ha demostrado una eficiencia similar a la heparina no fraccionada en pacientes con síndrome antifosfolipídico en el embarazo, pero se ha establecido que la heparina no fraccionada está asociada con la aparición de osteopenia, por lo cual es más efectivo el uso de HBPM.(3)(17)

La forma esquemática actual del tratamiento del síndrome antifosfolipídico en el embarazo es la siguiente:

Tabla 2. Tratamiento del Síndrome antifosfolipídico en el embarazo.

TRATAMIENTO	
<ul style="list-style-type: none"> - Ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis bajas (100mg/día) más la combinación con heparina no fraccionada ((5.000-7.500 UI/12 horas VSC) o HBPM (enoxaparina 40mg/24h VSC o dosis equivalentes de tinzaparina, bemiparina o dalteparina). 	<ul style="list-style-type: none"> - El uso de HBPM se puede prolongar un mínimo de 6 semanas posparto y se puede continuar con dosis profilácticas de AAS.

<p>- En gestantes que presenten un evento trombótico durante la gestación la pauta recomendada es: AAS a dosis bajas asociada a HBPM a dosis anticoagulantes (enoxaparina 1 mg/kg/12 h)</p>	<p>- En pacientes SAF y con peso de 80 Kg o 130 Kg de peso que requieran trombopprofilaxis con HBPM, la dosis de enoxaparina debe incrementarse a 60 mg y 80 mg diarios respectivamente.</p>
---	--

Fuente: Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Alijotas-Reig J. Síndrome antifosfolipídico obstétrico. Rev Clin Esp. 2018;216(3):135–45.<http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2015.09.003>

El tratamiento estandar actual para el síndrome antifosfolipídico en el embarazo se basa en el AAS, anticoagulación y monitorización fetal durante el embarazo lo cual ha mejorado la tasa de nacidos vivos en un 70%, pero el 30% restante presenta complicaciones durante el embarazo. Lo cual ha permitido que investigaciones incorporen nuevas medidas terapéuticas para poder evitar la presencia de complicaciones que provoca el síndrome antifosfolipídico en el embarazo.(18)

Tal es el caso de la prednisona, fue el primer medicamento utilizado para prevenir la muerte fetal ligada al síndrome antifosfolipídico en el embarazo asociándola con el ácido acetilsalicílico. Sin embargo, su uso implicó altas tasas de morbilidad materna y fetal. Además, demostró efectos adversos en la gestación como: hipertensión arterial, diabetes gestacional, incremento de las infecciones asintomáticas, rotura prematura de membranas (RPM) y prematuridad.(10)

En Siria entre enero del 2020 y junio del 2022, en un estudio prospectivo realizaron ensayo clínico aleatorizado (ECAs), en el cual se incluyó a 14 pacientes con edades de 25 a 35 años asignando un tratamiento específico. Las pacientes con síndrome antifosfolipídico fueron observadas desde el momento de la prueba de embarazo positiva hasta el parto o aborto espontáneo. Además las pacientes que participaron en este ensayo debían cumplir con ciertos criterios, tal como la presencia de antecedentes de abortos espontáneos recurrentes, y con el diagnóstico positivo de síndrome antifosfolipídico, según los criterios de laboratorio. El presente estudio clínico tuvo como objetivo evaluar el efecto del tratamiento del ácido acetilsalicílico solo, ácido acetilsalicílico + prednisona y ácido acetilsalicílico + heparina en pacientes con síndrome antifosfolipídico en el embarazo.(19)

Por lo tanto, de las 14 pacientes 5 aceptaron el tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) solo con una dosis baja de 100mg una vez al día vía oral, 5 aceptaron el tratamiento combinado de ácido acetilsalicílico (100mg/24h VO) y prednisona (10mg/24h VO) y 4 aceptaron la terapia combinada de ácido acetilsalicílico (100mg/24h VO) y heparina (5000 UI VSC una vez al día). La terapia de tratamiento se inició una vez confirmada la prueba de embarazo positivo mediante la prueba de gonadotropina coriónica humana en orina a las 5 semanas de gestación, así también

se evaluó cada mes a las pacientes para poder detectar la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, por lo que si los anticuerpos antifosfolípidos era negativos se suspendía el tratamiento, sin embargo si estos anticuerpos antifosfolípidos permanecían positivos la terapia continuaba durante todo el periodo de gestación.(19)

Como resultado, de las 14 pacientes 5 pacientes tratadas con ácido acetilsalicílico + prednisona, ninguno tuvo nacidos vivos. 2 tuvieron un aborto antes de las 10 semanas y 3 tuvieron muerte fetal. al seguir la terapia indicada, la tasa de nacidos vivos fue del 0% y la pérdida fetal fue de un 100%. En lo que respecta a las 4 pacientes tratadas con ácido acetilsalicílico + heparina, 3 tuvieron nacidos vivos y 1 tuvo muerte fetal. La tasa de nacidos vivos fue del 75% y la tasa de pérdida fetal fue del 25%. Por último las 5 pacientes que fueron tratadas solo con ácido acetilsalicílico, 2 tuvieron nacidos vivos, 2 tuvieron aborto antes de las 10 semanas de gestación y 1 paciente tuvo un nacimiento muerto. La tasa de nacidos vivos fue del 40% y la tasa de pérdida fetal fue del 60%.(19)

En relación a las complicaciones obstétricas: del total de las 14 pacientes, 3 pacientes del grupo que usó ácido acetilsalicílico solo, 2 tuvieron parto prematuro y una Diabetes gestacional. Las del grupo que usó ácido acetilsalicílico y prednisona, solo 2 pacientes presentaron complicaciones obstétricas 1 presentó parto prematuro y otra preeclampsia. En cambio el grupo en el se usó ácido acetilsalicílico mas heparina no presentó complicaciones. Un dato importante es que en las pacientes que usaron AAS + HBPM se determinó que el peso del feto aumentó significativamente en comparación con los grupos anteriores. Lo cual nos demuestra que el mejor tratamiento que se debe usar en pacientes con síndrome antifosfolípido en el embarazo es el ácido acetilsalicílico mas heparina, reduciendo el riesgo de complicaciones además de que proporciona mayor tasa de nacidos vivos. Pero se debe mencionar que se necesita de más ensayos clínicos aleatorizados de gran escala y alta calidad, para investigar acerca de los mecanismos patogénicos de las complicaciones de síndrome antifosfolípido en el embarazo para brindar un manejo más apropiado para países en vías de desarrollo.(19)

Actualmente, se ha demostrado que el tanto el ácido acetilsalicílico como la HBPM es más eficaz que el uso de ácido acetilsalicílico solo, con un porcentaje de 75% frente a un 49%. Es así que un metanálisis con 334 pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivo examinó el efecto del tratamiento frente a las pérdidas recurrentes de embarazos con una combinación de ácido acetilsalicílico mas heparina versus al uso de ácido acetilsalicílico solo. Como resultado el uso de AAS mas HBPM mejoró la tasa de nacidos vivos en un 74% a comparación del uso de AAS solo presentando una tasa de nacidos vivos del 56%. Así también, una base de datos de Cochrane

demostró que el uso de HBPM más AAS redujo significativamente la pérdida de embarazos y complicaciones en comparación con el uso de AAS solo. (10)(20)

Por otra parte, se realizó un estudio prospectivo aleatorizado comprendido entre enero del 2015 y mayo del 2017 en el Hospital Universitario de Mansoura, Egipto, con el objetivo de evaluar el efecto en el inicio del uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) en mujeres embarazadas con síndrome antifosfolipídico con una muestra de 100 participantes (50/50). Las pacientes se dividieron aleatoriamente en dos grupos, el grupo de inicio temprano en el que se inició la terapia con HBPM una vez establecida la prueba de embarazo positiva en la quinta semana de gestación, y el grupo de inicio tardío en el que la terapia con HBPM se inició después de la confirmación ecográfica de la pulsación fetal (séptima semana de gestación). En ambos grupos se administró HBPM (enoxaparina) a dosis de 40mg/día vía subcutánea continuando con la terapia hasta el final del embarazo. Además, todas las participantes recibieron atención prenatal cada 2 a 3 semanas, control ecográfico para documentar la viabilidad fetal y controlar el crecimiento y bienestar fetal. (5)

Por medio del estudio se estableció que la tasa de abortos espontáneos en el primer trimestre de embarazo fue significativamente menor en el grupo de inicio temprano comparado con el grupo de inicio tardío, como consecuencia la tasa de embarazos en curso fue significativamente menor en el grupo de inicio temprano de un 81,2% versus un 60,9% de grupo de inicio tardío. Cabe destacar que de la muestra de 100 pacientes, 61 progresaron con su embarazo más allá de las 24 semanas de gestación (35 en el grupo de inicio temprano y 26 en el grupo de inicio tardío). Con lo cual hubo 60 nacidos vivos (34 en el grupo inicio temprano y 26 en el grupo de inicio tardío), en cuanto a las complicaciones no hubo una variabilidad significativa entre ambos grupos. (5)

El estudio confirmó el éxito de la intervención temprana de HBPM es útil para disminuir la pérdida temprana recurrente del embarazo, además demostró que la heparina al tener un efecto antitrombótico también tiene propiedades antiinflamatorias al inhibir la activación del complemento ejerciendo un efecto trófico sobre el trofoblasto in vitro. Es decir que cuanto más temprano se inicie la terapia con heparina, más resultados favorables se pueden obtener en pacientes con síndrome antifosfolipídico asociado a pérdidas tempranas en el embarazo. (5)

Otro de los fármacos que se encuentra en investigación, para agregarse con el tratamiento estándar en el síndrome antifosfolipídico en el embarazo es la hidroxiclороquina (HCQ). La hidroxiclороquina es tradicionalmente un fármaco antipalúdico el cual presenta efectos beneficiosos no solo en la gestación en pacientes con síndrome antifosfolipídico, ayuda también a la prevención de complicaciones durante el embarazo, sin provocar algún efecto adverso tanto

a la madre como al feto. Además, la HCQ ayuda a reducir el riesgo de trombosis en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos.(21)

No obstante el efecto principal de la HCQ aun no está claro, pero varias investigaciones han demostrado que la hidroxicloroquina inhibe la agregación plaquetaria y la liberación de ácido araquidónico de plaquetas activas, incluso se ha demostrado que la hidroxicloroquina revierte la unión del complejo antígeno/anticuerpo (aPL), también es capaz de disociar los complejos inmunes de los anticuerpos antifosfolípido (aPL), reducir la unión de los anticuerpos antifosfolípido (aPL) al sincitio y restaurar la expresión de la anexina de las superficies celulares que han sido interrumpidas por los anticuerpos antifosfolípido (aPL).(18)

Por tal motivo en una cohorte multicéntrica retrospectiva que constó de 30 pacientes embarazadas con síndrome antifosfolípido (SAF), Mekinian informó que la hidroxicloroquina (HCQ), se asocia con menos abortos espontáneos en el primer trimestre de embarazo disminuyendo la pérdida de embarazo de un 81 a un 19%, así también se demostró que el tratamiento HCQ se asocia a una tasa más alta de nacidos vivos 67% en pacientes tratadas con HCQ versus 57% en pacientes no tratadas con HCQ y una menor prevalencia de morbilidad durante el embarazo. Como resultado la duración del embarazo fue mayor en las pacientes que recibieron tratamiento con HCQ disminuyendo pérdidas fetales antes de las 10 semanas de gestación en comparación con aquellas pacientes que no recibieron tratamiento, inclusive las complicaciones como la preeclampsia, eclampsia y restricción del crecimiento uterino (RCIU), fueron menos prevalentes en las pacientes tratadas con HCQ que el otro grupo de estudio que no recibió el tratamiento.(7)

Se recomienda que las pacientes con síndrome antifosfolípido ya deberían implementar el uso de la HCQ (200-400mg/día) de manera rutinaria junto con el tratamiento estándar de AAS más HBPM. Además, datos respaldan la seguridad de la HCQ en la prevención de complicaciones fetales y maternas, debido a su efecto inmunomodulador, antiagregante y antiinflamatorio. Su implementación debe iniciarse antes de la concepción, continuar durante la gestación y es compatible con la lactancia materna.(17)

El uso de inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) es una medida terapéutica que puede utilizarse si el tratamiento estándar de ácido acetilsalicílico más heparina e hidroxicloroquina haya fracasado. Un metaanálisis establece que su mecanismo de acción ayuda a otras enfermedades autoinmunes asociadas como trombocitopenia autoinmune, síndrome de Evans y a un fracaso de implantación recurrente. Según un ensayo clínico aleatorizado la administración de IgIV sola o junto al tratamiento estándar no mostró beneficio para mejorar la tasa de nacidos vivos o

evitar riesgo de complicaciones, sin embargo, al usar IgIV provoco tasas más bajas de lactantes pequeños para la edad gestacional e ingresos a unidades de cuidados intensivos neonatales. (22)

Las estatinas son fármacos útiles en el síndrome antifosfolipídico trombótico, sin embargo, no se prescriben, pero a su vez estudios de laboratorio proponen el uso de estatinas (pravastatina) en el embarazo, debido a su capacidad para reducir los niveles de lípidos en sangre y su posible acción antiinflamatoria, pero la evidencia de investigaciones es limitada por lo tanto no se considera un tratamiento estándar en el síndrome antifosfolipídico en el embarazo. (10)

Se realizó un estudio en el cual se administró pravastatina a 11 mujeres gestantes con síndrome antifosfolipídico, preeclampsia y RCIU, el otro grupo en cambio constaba de 10 pacientes presentando las mismas complicaciones, pero no recibieron tratamiento con pravastatina, las complicaciones se detectaron entre las semanas 22 – 30 de gestación. Cabe mencionar que ambos grupos continuaron con el tratamiento estándar de AAS mas HBPM. Se pudo inferir que las 11 pacientes que recibieron el tratamiento con estatinas tuvieron nacimientos vivos entre las semanas 34-36 de gestación, también presentaron mejoría en la hemodinámica de la arteria uterina. No obstante, el grupo que no recibió el tratamiento con pravastatina tuvo partos prematuros entre las semanas 26-32 de gestación, además tuvo 5 muertes fetales/neonatales.(10)

Se plantea el uso de las estatinas para la prevención de la preeclampsia no solo para pacientes con síndrome antifosfolipídico, si no en la población general. Es por ello que se ha propuestos estudios multucentricos donde se investiga si el uso de la pravastatina es útil para evitar la aparición de preeclampsia, sin embargo, el uso de las estatinas durante el embarazo plantea dudas sobre su seguridad, ya que según la FDA las estatinas son clasificadas como categoría X, aunque hasta el momento no se ha observado anomalías fetales realizadas en estudios piloto, así también la pravastatina parece presentar menos transferencia placentaria comparado a otras estatinas. (23)

Por último, el eculizumab es un medicamento utilizado específicamente en pacientes que presentan síndrome urémico hemolítico atípico (SUHA) y hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). El mecanismo de acción del eculizumab es que actúa inhibiendo el sistema del complemento, que está involucrado en el proceso inflamatorio y la formación de coágulos, además, se ha demostrado que atraviesa a la placenta mínimamente y no afecta al feto. El uso de este medicamento se lo emplea como última opción de tratamiento si la paciente presenta síndrome antifosfolipídico catastrófico (SAC), donde se define al síndrome antifosfolipídico catastrófico como una variante extremadamente rara y grave del síndrome antifosfolipídico (SAF) caracterizada por una rápida formación de coágulos sanguíneos en múltiples órganos, lo que puede ser potencialmente mortal. El SAC es una emergencia médica que requiere un tratamiento

inmediato y agresivo. La idea del uso de eculizumab es reducir la inflamación y la formación de coágulos, ayudando a estabilizar al paciente. Administrar un inhibidos del complemento antes de que se desarrolle signos de insuficiencia multiorgánica puede ser eficaz y seguro.(24)

CONCLUSIÓN

En conclusión, el tratamiento del Síndrome Antifosfolipídico (SAF) en el embarazo es un enfoque terapéutico fundamental para prevenir y controlar la aparición de complicaciones asociadas con esta afección autoinmune. En primera instancia el tratamiento del síndrome antifosfolipídico en el embarazo debe ser individualizado y adaptado a las necesidades de cada una de las pacientes. Como se puede evidenciar en el manejo del síndrome antifosfolipídico en el embarazo existen varios fármacos los cuales están implementados para evitar la pérdida temprana recurrente de embarazos y para controlar la aparición de complicaciones, tales como abortos recurrentes, preeclampsia, parto prematuro y retraso en el crecimiento fetal, las cuales provocan morbimortalidad tanto para la madre como para el feto. La clave del éxito en el manejo del síndrome antifosfolipídico en el embarazo es concientizar y educar a las pacientes sobre la enfermedad por medio de una buena planificación familiar, en el cual las pacientes deben saber los riesgos que pueden provocar tanto para la madre como para el feto si no realizan un tratamiento médico adecuado y control del seguimiento del embarazo en todas sus etapas.

En definitiva, la presencia de síndrome antifosfolipídico en el embarazo es compleja, y poder adaptar un tratamiento definitivo requiere de la realización de múltiples investigaciones y ensayos clínicos, los cuales permitan tener una tasa de nacidos vivos del 100%, y evitar la presencia de complicaciones durante el embarazo. Sin embargo, hasta el momento el uso del ácido acetilsalicílico (AAS) más la heparina de bajo peso molecular (HBPM) son considerados el “Gold estándar” para el manejo del SAF, ya que estos medicamentos ayudan a prevenir la formación de coágulos sanguíneos y reducir el riesgo de complicaciones tromboticas, ayudando a mejorar la tasa de nacidos vivos es de un 70% pero el 30% restante todavía presenta complicaciones durante el embarazo, es por esta razón que el uso de otros fármacos como la hidroxiclороquina se encuentran en estudio y que además tiene gran acogida para como terapia complementario junto con el AAS y la HBPM, para evitar la aparición de complicaciones durante el embarazo y garantizar un 100% de tasa de nacidos vivos. Otros fármacos como la prednisona, IgIV siguen en investigación para poder desarrollar enfoques terapéuticos más efectivos. Para finalizar el síndrome antifosfolipídico en el embarazo es una condición médica seria que puede provocar un impacto significativo en la salud materna y fetal, pero con un diagnóstico y tratamiento adecuado muchas mujeres gestantes con síndrome antifosfolipídico pueden llegar a tener embarazos exitosos y saludables sin riesgo de complicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez D, Morales-Prieto DM, Cadavid AP. Interaction between endothelial cell-derived extracellular vesicles and monocytes: A potential link between vascular thrombosis and pregnancy-related morbidity in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2023;22(4) [cited 2023 September 25]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103274>
2. Saccone G, Berghella V, Maruotti GM, Ghi T, Rizzo G, Simonazzi G, et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017;216(5):525.e1-525.e12 [cited 2023 September 25]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.01.026>
3. Vagelli R, Tani C, Mosca M. Pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome Practical messages from the EULAR guidelines. *Polish Arch Intern Med* [Internet]. 2017;127 [cited 2023 September 25]. Available from: <https://doi.org/10.20452/pamw.3906>
4. Chaturvedi S, Brodsky RA, McCrae KR. Complement in the pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *Front Immunol* [Internet]. 2019;10(MAR):1–9 [cited 2023 September 27]. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00449>
5. Eid MI, Abdelhafez MS, El-Refaie W, Zayadi AA, Samir K, Abdelrazik MM, et al. Timing of initiation of low-molecular-weight heparin administration in pregnant women with antiphospholipid syndrome: A randomized clinical trial of efficacy and safety. *Int J Womens Health* [Internet]. 2019;11:41–7 [cited 2023 September 27]. Available from: <https://doi.org/10.2147/IJWH.S193293>
6. Bala MM, Paszek E, Lesniak W, Wloch-Kopec D, Jasinska K, Undas A. Antiplatelet and anticoagulant agents for primary prevention of thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018;2018(7) [cited 2023 September 29]. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012534.pub2>
7. Schreiber K, Breen K, Cohen H, Jacobsen S, Middeldorp S, Pavord S, et al. HYdroxychloroquine to Improve Pregnancy Outcome in Women with ANTIphospholipid Antibodies (HYPATIA) Protocol: A Multinational Randomized Controlled Trial of Hydroxychloroquine versus Placebo in Addition to Standard Treatment in Pregnant Women with Antipho. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2017;43(6):562–71 [cited 2023 September 29]. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1603359>
8. Fierro JJ, Velásquez M, Cadavid AP, de Leeuw K. Effects of anti-beta 2-glycoprotein 1 antibodies and its association with pregnancy-related morbidity in antiphospholipid syndrome. *Am J Reprod Immunol* [Internet]. 2022;87(1):1–11 [cited 2023 September 29]. Available from: Effects of anti-beta 2-glycoprotein 1 antibodies and its association with pregnancy-related morbidity in antiphospholipid syndrome - PubMed (nih.gov)
9. Abrahams, Vikki M, Lawrence W. Chamley JES. Antiphospholipid Syndrome and Pregnancy: Pathogenesis to Translation. *Am Coll Rheumatol* [Internet]. 2018;1–28 [cited 2023 September 29]. Available from: doi: Antiphospholipid Syndrome and Pregnancy: Pathogenesis to Translation - PMC (nih.gov)
10. Sammaritano LR. Antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2020;34(1):101463 [cited 2023 September 29]. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.101463>

11. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Sáez-Comet L, Lefkou E, Mekinian A, et al. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 1000 consecutive cases. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2019;18(4):406–14 [cited 2023 October 1]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.12.006>
12. Pignatelli P, Ettorre E, Menichelli D, Pani A, Violi F, Pastori D. Seronegative antiphospholipid syndrome: Refining the value of “non-criteria” antibodies for diagnosis and clinical management. *Haematologica*. 2020;105(3):562–72. [cited 2023 October 1]. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.221945>
13. 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;76(3):476–85. [cited 2023 October 2] <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209770>
14. Skeith L, Bates SM, Bates V, Rodger MA. The challenges and lessons learned in conducting clinical trials in pregnant women with antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2020;194(May):54–6 [cited 2023 October 2]. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.035>
15. Walter IJ, Klein Haneveld MJ, Lely AT, Bloemenkamp KWM, Limper M, Kooiman J. Pregnancy outcome predictors in antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2021;20(10):102901 [cited 2023 October 2]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102901>
16. Lee EE, Jun JK, Lee EB. Management of Women with Antiphospholipid Antibodies or Antiphospholipid Syndrome during Pregnancy. *J Korean Med Sci*. 2021;36(4):1–11 [cited 2023 October 3]. <https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e24>
17. Radin M, Cecchi I, Rubini E, Foddai SG, Barinotti A, Menegatti E, et al. Treatment of antiphospholipid syndrome. *Clin Immunol* [Internet]. 2020;221:108597 [cited 2023 October 3]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108597>
18. Schreiber K, Hunt BJ. Pregnancy and Antiphospholipid Syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2017;42(7):780–8 [cited 2023 October 5]. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1592336>
19. Baiazid L, Hraib M. Effects of low-dose aspirin and heparin on the pregnancy outcome in women with antiphospholipid syndrome. *Ann Med Surg* [Internet]. 2022;83(October):104807 [cited 2023 October 5]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104807>
20. Benito-Garcia F, Pires I, Lima J. Aspirin desensitization: Implications for acetylsalicylic acid-sensitive pregnant women. *Med*. 2021;57(4):1–9 [cited 2023 October 6]. Available from: <https://doi.org/10.3390/medicina57040390>
21. Schreiber K, Hunt BJ. Managing antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Thromb Res* [Internet]. 2019;181(May):S41–6 [cited 2023 October 7]. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(19\)30366-4](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(19)30366-4)
22. Fuentes Carrasco M, Mayoral Triana A, Cristóbal García IC, Pérez Pérez N, Izquierdo Méndez N, Soler Ruiz P, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2021;264:21–4 [cited 2023 October 8]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.07.002>
23. Anne Hubben a KRM. Emerging Therapies in Antiphospholipid Syndrome. *Transfus Med Rev* [Internet]. 2022;36(4) [cited 2023 October 10]. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.tmr.2022.09.002>

24. Mengyang Du B shihua. A Study of Hydroxychloroquine Sulfate in the Treatment of Recurrent Spontaneous Abortion With Antiphospholipid Syndrome. *Cinicaltrials.gov* [Internet]. 2020;22(3) [cited 2023 October 10]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04624269#collaborators-and-investigators>