

DOI: [https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v6i3.2315](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i3.2315)

## Enfoque del síndrome antifosfolipidos en el embarazo

**María Fernanda Zapata Marín**

[mafezm@hotmail.com](mailto:mafezm@hotmail.com)

<https://orcid.org/0000-0001-7396-6971>

Médico General, Universidad Cooperativa de Colombia – Medellín

**Gabriela Michelle Pinzón Reyes**

<https://orcid.org/0000-003-2772-0625>

Médico General, Universidad Nacional de Loja (Ecuador)

**Erika Nathaly Cabrera Vega**

<https://orcid.org/0000-0002-6082-0591>

Médico General, Universidad Nacional de Loja (Ecuador)

**Bryan Fernando Salazar Ibarra**

<https://orcid.org/0000-0002-0730-3851>

Médico General, Universidad Nacional de Loja (Ecuador)

**Rommel Ricardo Carrión Ordóñez**

<https://orcid.org/0000-0002-0730-3851>

Médico General, Universidad Nacional de Loja (Ecuador)

**Daniela Gallón Estrada**

<https://orcid.org/0000-0003-1478-8196>

Médico General, Universidad Pontificia Bolivariana

**Katty del Carmen Chamorro Acevedo**

<https://orcid.org/0000-0002-4065-5381>

Médico General, Universidad Metropolitana, Barranquilla

**Sara Paulina Eljaiek Ospino**

<https://orcid.org/0000-0003-0596-7491>

Médico General, Universidad del Sinú

Artículo recibido: 28 abril 2022. Aceptado para publicación: 15 mayo 2022.

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

Todo el contenido de **Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar**, publicados en este sitio están disponibles bajo Licencia [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) .

Como citar: Zapata Marín, M. F., Pinzón Reyes, G. M., Cabrera Vega, E. N., Salazar Ibarra, B. F., Carrión Ordóñez, R. R., Gallón Estrada, D. Chamorro Acevedo, K. C., & Eljaiek Ospino, S. P. (2022). Enfoque del síndrome antifosfolipidos en el embarazo. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 6(3), 1586-1597.

DOI: [https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v6i3.2315](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i3.2315)

## RESUMEN

El síndrome antifosfolípido (SAF) se va caracterizar por la presencia de trombosis (arteriales o venosas), pérdidas fetales recurrentes en mujeres anatómicamente funcionales, la presencia de estudios antifosfolípidos circulantes, tales como; anticoagulante lúpico, anti-b2 glicoproteína I y estudios anticardiopina. Y también puede presentarse aislado o en presencia de otras enfermedades autoinmunes, en especial lupus eritematoso sistémico. Es una enfermedad sistémica en donde además de la trombosis y de las morbilidades obstétricas, existen otras manifestaciones clínicas como la trombosis, la nefropatía, la afección cardiaca, en cuanto a los mecanismos a conllevan esta situación no son claros y probablemente son la combinación de varios de ellos dan lugar a las manifestaciones del síndrome, en este documento se hará énfasis en el enfoque diagnóstico y terapéutico basado en entender su fisiopatología.

**Palabras clave:** *síndrome anti fosfolípidos; trombosis; abortos; anticuerpos antifosfolípidos.*

## Approach to antiphospholipid syndrome in pregnancy

### ABSTRACT

Antiphospholipid syndrome (APS) is characterized by the presence of thrombosis (arterial or venous), recurrent fetal loss in anatomically functional women, the presence of circulating antiphospholipid studies, such as; lupus anticoagulant, anti-b2 glycoprotein I and anticardiolipin studies. And it can also occur isolated or in the presence of other autoimmune diseases, especially systemic lupus erythematosus. It is a systemic disease in which, in addition to thrombosis and obstetric morbidities, there are other clinical manifestations such as thrombosis, nephropathy, heart disease, as for the mechanisms that lead to this situation, they are not clear and are probably the combination of several of them give rise to the manifestations of the syndrome, in this document emphasis will be placed on the diagnostic and therapeutic approach based on understanding its pathophysiology.

**Keywords:** *anti phospholipid syndrome; thrombosis; abortions; antiphospholipid antibodies.*

## 1. INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípidos (SAF) es una enfermedad caracterizada por presentar eventos tromboticos, así como comorbilidades materno-fetales asociado a presencia de anticuerpos antifosfolípidos positivos en la analítica. Si bien es claro que aumenta la probabilidad de desarrollar eventos tromboticos al contar con anticuerpos antifosfolípidos elevados, el factor que desencadena la activación de dichos anticuerpos no se conoce de forma clara aún. Las características de este síndrome antifosfolípidos son amplias, siendo los principales signos y síntomas más frecuentes la livedo reticularis, la trombosis, afección valvular cardiaca, trombosis o embolia pulmonar, hipertensión, nefropatía, trombocitopenia, entre otros (1)

Durante la década de los 90 se empezó a estudiar la relación que había entre la presencia de trombocitopenia, trombosis, y pérdidas fetales como un posible síndrome, pero no fue sino hasta 30 años después cuando entonces Graham R.V. Hughes publico los resultados de sus hallazgos en el British Medical Journal de una enfermedad cerebral importante con abortos y presencia de anticoagulante lúpico y publicó sus hallazgos. (2) Se ha encontrado que la prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos en la población general va desde 1 a 5%. Aunque sólo un mínimo porcentaje de estas personas llegan a desarrollar un síndrome antifosfolípidos, los datos epidemiológicos indican que la incidencia es de alrededor de cinco casos nuevos por cada 100,000 personas al año mientras que la prevalencia es de 40-50 casos por cada 100,000 habitantes. (3)

Es importante mencionar que un porcentaje 40-50% de los pacientes que tienen lupus eritematoso sistémico también tienen anticuerpos antifosfolípidos. La prevalencia de esta en pacientes con lupus oscila de un 15-34% para el anticoagulante lúpico, de 12-44% para anticardiolipina y de 10-19% para anticuerpos anti- $\beta$ 2- glicoproteína. Los pacientes con lupus eritematosos sistémico que tienen ambas patologías el 20-50% van a desarrollar trombosis. (4)

Además, se ha descrito en la literatura una forma de presentación de este padecimiento denominada como síndrome antifosfolípidos catastrófica, la cual tiene una prevalencia muy baja de menos de 1% de todos los casos. Tiene un resultado altamente letal y en la actualidad da mucha importancia. (5) Debemos tener en cuenta los factores de riesgo asociados a un evento secundario ya sea reposo prolongado, infecciones procesos inflamatorios ya que este puede ser suficiente para que se desencadene la progresión de

este síndrome clínico. De esta forma para realizar un enfoque diagnóstico y terapéutico también es necesario contar con los criterios de laboratorio en conjunto con los criterios clínicos para llevar a cabo la correlación y poder decir que se está frente un (SAF), cabe mencionar que un diagnóstico rápido y oportuno va a poder verse reflejado en disminución de las comorbilidades materno fetales. (6)

## **2. ESTRATEGIAS METODOLÓGICAS O MATERIALES Y MÉTODOS**

El diseño del estudio se adapta a una revisión sistemática de la evidencia presente en la literatura científica sobre el enfoque del síndrome antifosfolípidos.

La búsqueda de la literatura tuvo lugar entre 2010-2021 profundizando en diversas bases de datos bibliográficas con el fin de obtener información y revisar estudios previos sobre el tema expuesto. Las palabras claves y los operadores booleanos utilizados fueron “Síndrome”, “Antifosfolípidos”, “Trombosis”, “abortos” descritas a través de DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud). Para conseguir una mayor actualización sobre la materia se fijó como filtro temporal para la búsqueda los artículos editados en los últimos años 12 años, para contar con la información más actualizada sobre este tema de interés.

## **3. RESULTADOS**

El síndrome antifosfolípido, también se encuentra en la literatura como Síndrome de Hughes, este comprende de una enfermedad autoinmune sistémica asociada a un diverso arsenal de manifestaciones obstétricas, vasculares mediadas por mecanismos trombóticos e inflamatorios relacionados a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos. El anterior síndrome puede manifestarse de forma única o asociado con otras enfermedades reumatológicas como es el caso particular el Lupus Eritematoso Sistémico. Las manifestaciones clásicas del SAF corresponden a un grupo de eventos vasculares representados por la trombosis venosa profunda de miembros inferiores, eventos isquémicos cerebrales, tromboembolia pulmonar y un grupo significativo de manifestaciones obstétricas. (7)

De esta forma, también existen otras manifestaciones menos comunes como lo son: Trombocitopenia, Nefropatía, Anemia Hemolítica microangiopática, engrosamiento valvular cardíaco, la disfunción cognitiva, el livedo reticular, coreas, migraña y la mielitis transversa. (8)

**Tabla 1:** Resumen de los Criterios de Clasificación del SAF

Criterios de Clasificación del SAF
≥1 muerte fetal de un feto de ≥10 semanas de gestación anatómicamente normal, documentada por medio de ecografía o por examen directo o
≥1 nacimiento prematuro de un neonato anatómicamente normal antes de las 34 semanas de gestación debido a eclampsia o preeclampsia o insuficiencia placentaria severa o
≥3 abortos espontáneos sin explicación antes de 10 semanas de gestación, habiendo descartado anomalías morfológicas u hormonales de la madre y anomalías cromosómicas tanto maternas como paternas

Adaptado de: Valverde, G. C., & Alfaro, M. C. (2020). Síndrome Antifosfolípido Obstétrico. *Revista Clínica Escuela de Medicina UCR-HSJD*, 10(2).

Los anticuerpos antifosfolípidos hace referencia a un grupo de inmunoglobulinas IgM, IgG e IgA que tienen interacción hacia proteínas de unión a fosfolípidos; los de mayor interés clínico y más estudiados involucrados en este síndrome son los anticuerpos anti  $\beta$ 2-glicoproteína I, anticardiolipina y el Anticoagulante lúpico (4). La presencia o no de estos anticuerpos no es exclusiva de los pacientes con SAF, sino que un porcentaje mínimo de hasta un 1-5% de personas sanas sin antecedentes de enfermedades trombóticas pueden manifestar positividad frente estos anticuerpos sin presentar ninguna sintomatología (9).

De esta forma, los anticuerpos antifosfolípidos resultan positivos en alrededor del 15% de las mujeres que presentaron pérdidas gestacionales recurrentes sin anomalías estructurales, siendo esta una de las principales etiologías adquiridas asociadas a las pérdidas gestacionales recurrentes. Diversos estudios han encontrado que el principal antígeno fetoplacentario relacionado con la morbi-mortalidad obstétrica corresponde a la  $\beta$ 2-glicoproteína I, en especial en aquellos anticuerpos que están dirigidos hacia el primer dominio de la molécula (10). Sin embargo, un estudio prospectivo multicéntrico denominado PROMISSE demostró que el principal marcador serológico predictor de un resultado obstétrico negativo corresponde al Anticoagulante Lúpico (11).

### Fisiopatología

El mecanismo fisiopatológico por el cual la presencia de dichos anticuerpos antifosfolípidos provoca la pérdida fetal ha sido bien estudiado en principio. La presencia de los anticuerpos produce una reacción inflamatoria con activación del complemento,

además de inhibir la función y migración de las células trofoblásticas antes de la formación y crecimiento de los vasos espirales dentro de la decidua. De esta misma forma, existe un bloqueo en la activación de las células gigantes multinucleadas necesarias para el adecuado desarrollo de la placenta. (12)

Estudios han demostrado como epítotope principal para la unión de los anticuerpos antifosfolípidos la célula B, que se localiza en el dominio 1 de la molécula beta-2-glicoproteína limitando esta acción a una prolongación del tiempo de la acción fibrinolítica, favoreciendo así la formación de trombos explica parte de las manifestaciones clínicas de este síndrome. (12, 13)

Se debe tener en cuenta que se han propuesto otros mecanismos en los cuales los anticuerpos antifosfolípidos afectan la hipercoagulabilidad, en los cuales se encuentra la inhibición de la actividad anticoagulante de la proteína C y S, la ruptura del blindaje de la anexina A5 en las células de superficie, inhibición de  $\beta$ 2-Glicoproteína para impedir que se neutralice el factor de Von Willebrand (VWF) y por consecuente la activación del complemento. Aún no se ha establecido si los anticuerpos anti fosfolípidos u otros anticuerpos son los responsables de la rápida depuración plaquetario mediada por el sistema retículo-endotelial. Cuando entran en interacción los anticuerpos anti- $\beta$ 2-Glicoproteína a los trofoblastos placentarios se bloquea el crecimiento y la diferenciación que en modelos experimentales de laboratorio ha resultado en activación de polimorfo nucleares principalmente, neutrófilos mediados por acción del complemento y el factor tisular provocando así, lesión del trofoblasto, trombosis vascular en arterias y venas y subsecuente pérdida fetal o complicaciones relacionadas con el embarazo como aborto, parto pretérmino o preeclampsia. (13)

### **Diagnostico**

El diagnóstico del SAF se lleva a cabo por medio de la clínica y una correlación con los datos de laboratorio, Basándose en los criterios de Sídney, donde es posible el hallazgo de anticuerpos anti fosfolípidos anteriormente nombrados que son considerados los responsables del desarrollo de la enfermedad, Para el diagnóstico del SAF hay que tener en cuenta al menos un criterio de laboratorio y un criterio clínicos de los denominados criterios de Sídney, ya que, dentro de los criterios de laboratorio se requiere determinar anticoagulante lúpico y títulos medios a altos de los isotipos IgG o IgM tanto de anticuerpos anticardiolipina como de anticuerpos. (14)

**Tabla. 2** criterios de laboratorio del SAF

Anticoagulante lúpico (AL)	En el plasma, detectado de acuerdo con las Guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia
Anticuerpos anticardiolipina (aCL)	sotipo G o M en suero o plasma a títulos medios o altos (>40 GPL ó MPL ó >99 percentil) y detectados por un test ELISA estandarizado
Anticuerpos antiβ2glicoproteína I (aβ2-GPI)	Isotipo G o M en suero o plasma a título >99 percentil, detectados por un método ELISA estandarizado.

Adaptado de: Cristina Félix, María Paz Carrillo, Isabel Añón, Francisco Javier Malde, Rafael Cáliz, Alberto Puertas, RESULTADOS OBSTÉTRICOS EN GESTANTES DIAGNOSTICADAS DE SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO, Revista Médica Clínica Las Condes, Volume 32, Issue 1, 2021,

Después de analizar estos criterios existen unos perfiles serológicos que se van a encargar de clasificar el riesgo dependiendo de los resultados obtenidos en las diferentes pruebas de laboratorio graficados en el siguiente cuadro

**Tabla.3** Perfiles serológicos de riesgo

Riesgo alto	Anticoagulante lúpico positivo Doble positividad: anticoagulante lúpico + Ac anticardiolipinas o anti beta 2 glicoproteína en títulos elevados Triple positividad: Anticoagulante lúpico + Ac anticardiolipinas o anti beta 2 glicoproteína en títulos elevados
Riesgo Moderado	Anticuerpos anti Anticardiolipinas IgG o IgM en títulos (>40 unidades) Niveles de anticuerpos anti beta 2 glicoproteína I IgG o IgM sobre el percentilo 99.
Riesgo Bajo	Anticuerpos anticardiolipinas o anti beta 2 glicoproteínas aislados a títulos bajos-moderados

Tomado de: Valverde, G. C., & Alfaro, M. C. (2020). Síndrome Antifosfolípido Obstétrico. *Revista Clínica Escuela de Medicina UCR-HSJD*, 10(2).

## Tratamiento

El pilar central del tratamiento de un paciente con antifosfolípidos se basa en la anticoagulación, de esta forma, el tratamiento farmacológico que la paciente con diagnóstico de Síndrome Antifosfolipídico tiene que recibir le permitirá que las pérdidas fetales o los abortos disminuyan significativamente, alcanzando en un 70% de los casos una gestación a término exitosa. (15) El esquema para el manejo del SAF para su tratamiento ha sido ampliamente discutido, y aunque Fredi en 2018 estableció por medio de un estudio multicéntrico, que estadísticamente no se obtuvieron resultados adversos en el embarazo entre aquellas pacientes que usaron únicamente aspirina en bajas dosis como tratamiento y aquellas que recibieron terapia bicombinada de aspirina y heparina de bajo peso molecular. Las diferentes interacciones de medicamentos quedan graficadas en la tabla 4. (16)

**Tabla 4.** *Tratamiento del síndrome antifosfolípidos*

Antecedentes de la paciente	Tratamiento
Mujer embarazada	Aspirina en bajas dosis: 100 mg/día
Mujer que va a concebir	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Aspirina en bajas dosis preconcepcional</li> <li>✓ Aspirina en bajas dosis y Heparina de bajo peso molecular en antecedentes o no de eventos tromboticos</li> </ul>
Mujer en el posparto	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Heparina de bajo peso molecular por 7-10 días únicamente sin factores de riesgo o tratamiento previo</li> <li>✓ Heparina de bajo peso molecular por 6 semanas si hubo tratamiento previo</li> </ul>
Profilaxis primaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Aspirina en bajas dosis: 75-100 mg/día</li> <li>✓ Asociación con Lupus Eritematoso Sistémico: hidoxicloroquina 200-400 mg/día</li> </ul>
Profilaxis secundaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Antagonistas de la vitamina K con objetivo de 2.0-3.0 de INR en tromboembolia venosa</li> <li>✓ Antagonistas de la vitamina K con objetivo de 3.0-4.0 de INR en eventos arteriales</li> </ul>

Adaptado de: BUSTILLOS DÁVILA, Andrea Estefanía. *Síndrome Antifosfolipídico Obstétrico: revisión bibliográfica del manejo en cuanto a su diagnóstico y tratamiento*. 2021. Tesis de Licenciatura. Quito: UCE.

#### 4. DISCUSIÓN

El síndrome antifosfolípido es una entidad autoinmune con gran repercusión en el área obstétrica y reumatológica ya que, con frecuencia conlleva la aparición de abortos frecuentes y malos resultados obstétricos. Considerando que la evidencia disponible indica que un manejo adecuado de estas pacientes puede mejorar significativamente los resultados obstétricos. (17)

Sin embargo, el manejo ideal para esta patología siempre va a estar sujeto a controversia, puesto que, diversos estudios uno de ellos liderados Deguchi y compañera demostró, que el uso del tratamiento profiláctico combinado durante la gestación se asocia a menores tasas de partos pretérmino, menor restricción del crecimiento intrauterino, disminución en el número de abortos y mayores tasas de recién nacidos vivos. (18) tomando en cuenta los resultados de Khalid Abd Aziz y Zheng, incluso parece existir una relación directa con una reducción en el riesgo de desarrollar preeclampsia. (19)

Para finalizar en cuanto a la parte del diagnóstico, diversos autores se han basado en un perfil serológico de severidad, asociando así, la presencia de un perfil de anticuerpos triple positivo se asociaba a una mayor tasa de partos pretérminos. En los estudios de Saccone. (20) y de Zheng, la positividad de dos o más anticuerpos antifosfolípidos además se asociaba a mayor riesgo de presentar preeclampsia, restricción del crecimiento fetal intrauterino, menor tasa de recién nacidos vivos y más mortalidad fetal.

En cambio, la positividad para el anticoagulante lúpico de forma aislada en los grupos de estudio, no se asoció a peores resultados obstétricos. Aunque en la literatura, trabajos como el de Lockshin defienden que el anticoagulante lúpico es el mejor predictor de malos resultados obstétricos, sin embargo, hay muchos estudios, en los que pueden encontrarse discrepancia en los resultados, igual hay guías de manejo y de tratamiento claras por las cuales se debe regir la comunidad científica (21)

#### 5. CONCLUSIÓN

Para concluir tenemos que durante la gestación en las pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos continúa siendo una entidad de alto riesgo materno y fetal que supone un reto que debe enfrentar el equipo multidisciplinario que este frente a estos casos, para así, brindar una atención obstétrica y médica efectiva y segura, con el fin de evitar posibles complicaciones tanto para la madre como para el feto, por lo cual

se deben seguir las guías de tratamiento y diagnóstico para un mejor desenlace clínico de la enfermedad

## 6. LISTA DE REFERENCIAS

- Da Silva F, de Carvalho J. Rheumatic fever associated with antiphospholipid syndrome: systematic review. *J Immunol Res*. 2014; 2014: 614591
- Gomez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun*. 2014; 48-49: 20-25.
- Amengual O, Atsumi T. Antiphospholipid syndrome, “the best prophet of the future”. *Mod Rheumatol*. 2018; 28 (3): 409-416.
- Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz-Irastorza G et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4: 17103.
- C. Sobrino Grande, L. Villalobos Sánchez, M. Valero Expósito, M.J. García Villanueva, Síndrome antifosfolípido, *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, Volume 12, Issue 27, 2017, Pages 1551-1559, ISSN 0304-5412.
- Viviana Mayor Barrera, Jairo Hernán Cajamarca Barón, Carlos Arteaga, Jorge Steven Montealegre, Juan Pablo García Marmolejo, Nicole María Corrales, Síndrome antifosfolípido y complicaciones hemorrágicas: revisión narrativa de la literatura, *Revista Colombiana de reumatología*, 2021.
- Tektonidou M, Andreoli L, Limper M et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* 2019;78(10):1296-1304.
- Valverde, G. C., & Alfaro, M. C. (2020). Síndrome Antifosfolípido Obstétrico. *Revista Clínica Escuela de Medicina UCR-HSJD*, 10(2).
- Bijlsma J, Hachulla E, da Silva J Eular. *Textbook on Rheumatic Diseases*. 3rd ed. London: European League Against Rheumatism; 2018
- Marchetti T, Cohen M, de Moerloose P. Obstetrical Antiphospholipid Syndrome: From the Pathogenesis to the Clinical and Therapeutic Implications. *Clin Dev Immunol*; 2013:1-9.
- Yelnik C, Laskin C, Porter T Lupus anticoagulant is the main predictor of adverse pregnancy outcomes in aPL-positive patients: validation of PROMISSE study results. *Lupus Sci Med* 2016;3(1):e000131.

- Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2013; 368 (11): 1033-1044.
- Chaturvedi S, McCrae KR. The antiphospholipid syndrome: still an enigma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015; 2015: 53-60
- Cristina Félix, María Paz Carrillo, Isabel Añón, Francisco Javier Malde, Rafael Cáliz, Alberto Puertas, RESULTADOS OBSTÉTRICOS EN GESTANTES DIAGNOSTICADAS DE SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO, *Revista Médica Clínica Las Condes*, Volume 32, Issue 1, 2021.
- Ceñal, C. (2018). Síndrome antifosfolípido en el embarazo [Universidad de Cantabria]. <https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/14772>
- Fredi, M., Andreoli, L., Aggogeri, E., Bettiga, E., Lazzaroni, M. G., Guern, V. Le, Lojacono, A., Morel, N., Piette, J. C., Zatti, S., Costedoat-Chalumeau, N., & Tincani, A. (2018). Risk factors for adverse maternal and fetal outcomes in women with confirmed aPL positivity: Results from a multicenter study of 283 pregnancies. *Frontiers in Immunology*, 9(MAY), 1– 8. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00864>
- BUSTILLOS DÁVILA, Andrea Estefanía. Síndrome Antifosfolípídico Obstétrico: revisión bibliográfica del manejo en cuanto a su diagnóstico y tratamiento. 2021. Tesis de Licenciatura. Quito: UCE.
- M. Deguchi, H. Yamada, M. Sugiura-Ogasawara, et al. Factors associated with adverse pregnancy outcomes in women with antiphospholipid syndrome: A multicenter study *J Reprod Immunol.*, 122 (2017), pp. 21-27
- M. Khalid Abd Aziz, S. Ahmed Samy Enoxaparin and aspirin therapy for recurrent pregnancy loss due to anti-phospholipid syndrome (APS) *Middle East Fertil Soc J.*, 19 (2014), pp. 176-182
- X.J. Zheng, X.L. Deng, X.Y. Liu Pregnancy outcome in 54 patients with antiphospholipid syndrome: a retrospective clinical study *Beijing Da Xue Xue Bao.*, 46 (2) (2014), pp. 323-328
- M.D. Lockshin, M. Kim, C.A. Laskin, *et al.* Prediction of Adverse Pregnancy Outcome by the Presence of Lupus Anticoagulant, but Not Anticardiolipin Antibody, in Patients With Antiphospholipid Antibodies *Arthritis Rheum.*, 64 (7) (2012), pp. 2311-2318