

Revisión de la literatura

Trastornos hematológicos en embarazadas con síndrome antifosfolípido obstétrico asociado a trombosis y pérdida fetal.

Hematologic disorders in pregnant women with obstetric antiphospholipid syndrome associated with thrombosis and fetal loss.

Simón Berrio-Domínguez^{1,a}

1. Estudiante de Medicina.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Simón Berrio Domínguez

ORCID ID <https://orcid.org/0009-0003-5097-9261>

Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

E-mail: simon.berriod@upb.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

El autor del artículo hace constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 09 de junio de 2025.

ACEPTADO: 02 de octubre de 2025.

RESUMEN

Introducción: El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, los cuales inducen un estado protrombótico y afectan la función endotelial. En el contexto obstétrico, se asocia con complicaciones graves como preeclampsia, muerte fetal, parto prematuro y restricción del crecimiento intrauterino. **Objetivo:** Revisar la literatura actual sobre el síndrome antifosfolípido obstétrico (SAFo), sus manifestaciones clínicas durante el embarazo, las alteraciones hematológicas, los hallazgos genéticos y moleculares, el diagnóstico actualizado y las propuestas terapéuticas. **Materiales y métodos:** Se realizó una revisión narrativa de artículos científicos recientes, guías clínicas y estudios sobre fisiopatología, biomarcadores y criterios diagnósticos del SAFo. Se priorizó información relevante publicada en los últimos años, incluyendo el consenso ACR/EULAR 2023. **Resultados:** El SAFo se asocia con complicaciones como preeclampsia temprana, muerte fetal tardía, parto pretérmino e insuficiencia placentaria. Aunque los cambios hematológicos fisiológicos del embarazo pueden solaparse con los del SAF, la trombocitopenia es un hallazgo frecuente. Se identificaron marcadores genéticos, como el alelo HLA-DRB1*15:01, y biomarcadores inmunológicos y moleculares, entre ellos autoanticuerpos no criterio, alteraciones en los receptores de células T (TCR β) y la sobreexpresión del factor de von Willebrand. Estos hallazgos respaldan la presencia de un estado inflamatorio, protrombótico y de disfunción endotelial. El diagnóstico se basa en criterios clínicos y serológicos; sin embargo, el SAF no criterio plantea nuevos retos diagnósticos. **Conclusión:** El SAFo representa un desafío clínico debido a la heterogeneidad de sus manifestaciones y a las limitaciones diagnósticas actuales. El conocimiento de nuevos biomarcadores y la actualización de los criterios diagnósticos permiten avanzar hacia un abordaje más preciso. No obstante, se requiere mayor investigación para optimizar el diagnóstico y el tratamiento, especialmente en pacientes seronegativas.

Palabras clave: Síndrome antifosfolípido, anticuerpos antifosfolípidos, complicaciones del embarazo, enfermedades autoinmunes.

ABSTRACT

Introduction: Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune disease characterized by the presence of antiphospholipid antibodies, which induce a prothrombotic state and impair endothelial function. In the obstetric setting, it is associated with severe complications such as preeclampsia, fetal death, preterm birth, and intrauterine growth restriction. **Objective:** To review the current literature on obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS), its clinical manifestations during pregnancy, hematological alterations, genetic and molecular findings, updated diagnostic approaches, and therapeutic proposals. **Materials and methods:** A narrative review of recent scientific articles, clinical guidelines, and studies on the pathophysiology, biomarkers, and diagnostic criteria of OAPS was conducted. Relevant information published in recent years was prioritized, including the ACR/EULAR 2023 consensus. **Results:** OAPS is associated with complications such as early-onset preeclampsia, late fetal death, preterm delivery, and placental insufficiency. Although the physiological hematological changes of pregnancy may overlap with those of APS, thrombocytopenia is a frequent finding. Genetic markers, such as the HLA-DRB1*15:01 allele, and immunological and molecular biomarkers were identified, including non-criteria autoantibodies, alterations in T-cell receptors (TCR β), and overexpression of von Willebrand factor. These findings support the presence of an inflammatory, prothrombotic state and endothelial dysfunction. Diagnosis is based on clinical and serological criteria; however, non-criteria APS poses new diagnostic challenges. **Conclusion:** OAPS represents a clinical challenge due to the heterogeneity of its manifestations and current diagnostic limitations. Advances in the identification of new biomarkers and updates to diagnostic criteria allow progress toward a more precise approach. Nevertheless, further research is needed to optimize diagnosis and treatment, especially in seronegative patients.

Key words: Antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, pregnancy complications, autoimmune diseases.

Berrío-Domínguez S. Trastornos hematológicos en embarazadas con síndrome antifosfolípido obstétrico asociado a trombosis y pérdida fetal. *Salutem Scientia Spiritus* 2025; 11(4):115-120.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar.

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípido es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por generar complicaciones en la gestación y predisposición a desarrollar trombosis venosa, arterial y microvascular por la producción de anticuerpos antifosfolípidos; los fosfolípidos son los compuestos formadores de las membranas celulares. Los anticuerpos antifosfolípidos atacan uniéndose a los fosfolípidos de membrana y a los complejos fosfolípido-proteína, dañando las membranas celulares y alterando su estructura y función, lo cual genera activación celular acompañada de inflamación; son estas respuestas las que contribuyen a la formación de coágulos y desencadenan todos los síntomas asociados, como la trombosis y, en el caso de las complicaciones durante el periodo de gestación, una vascularización placentaria deficiente.^{1,2}

Actualmente, el síndrome antifosfolípido se puede dividir en dos tipos: síndrome antifosfolípido trombótico (SAFt), el cual produce trombosis venosa, arterial o microvascular, y el síndrome antifosfolípido obstétrico (SAFo), que está asociado a complicaciones del embarazo como pérdidas recurrentes, muerte fetal, mortinato y parto prematuro debido a preeclampsia, eclampsia o insuficiencia placentaria. En este estudio, vamos a hacer énfasis en el síndrome antifosfolípido obstétrico, las complicaciones encontradas, cómo se hace el diagnóstico y los posibles tratamientos.³

Esta enfermedad autoinmune es poco frecuente, con una prevalencia de 40 a 50 casos por cada 100.000 personas y una incidencia anual de uno a dos casos por cada 100.000 habitantes en la población americana, afectando principalmente a mujeres.^{4,5} En Europa, la incidencia es de 1,1 casos por cada 100.000 habitantes y una prevalencia de 16,8 casos por cada 100.000 habitantes. En Asia encontramos una incidencia y prevalencia mucho más bajas; tomando como ejemplo a Corea del Sur, hay una incidencia de 0,75 casos por cada 100.000 habitantes y una prevalencia de 6,19 casos por cada 100.000 habitantes.^{6,7} Se ha encontrado una mayor prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos en personas que tienen múltiples comorbilidades y también en mujeres embarazadas, reportando la detección de anticuerpos antifosfolípidos en el 6% de las mujeres embarazadas, en el 13,5% de pacientes que sufrieron un accidente cerebrovascular y en el 9,5% de los pacientes con trombosis venosa profunda, esto según el estudio de Andreoli *et al.*⁸

CAMBIOS HEMATOLÓGICOS DURANTE EL EMBARAZO

Durante el embarazo, la madre sufre ciertos cambios fisiológicos que son normales y necesarios para el desarrollo del feto durante el periodo de gestación y para prepararse para el parto; entre ellos, encontramos cambios hematológicos que muestran variaciones en valores de diferentes compuestos de la sangre, estableciendo

algunos valores de referencia que se consideran normales para la madre en el periodo de gestación y que también garantizan condiciones óptimas para el feto.⁹

Un estudio realizado en 2022 tomó 14 parámetros del hemograma completo para ver cuáles eran sus variaciones durante el embarazo, tanto en mujeres embarazadas sanas como en mujeres embarazadas con diferentes complicaciones obstétricas comunes, y así comprobar cuáles cambios son patológicos.¹⁰ Durante el embarazo sin complicaciones, se encontró que es normal que disminuyan los parámetros eritrocitarios como el hematocrito, el recuento de glóbulos rojos y los niveles de hemoglobina;¹¹ los leucocitos registraron un aumento gradual, principalmente de neutrófilos y monocitos, con una ligera disminución de linfocitos y eosinófilos; las plaquetas registraron una disminución significativa de 0,012 g por semana de gestación; esta es una condición común conocida como trombocitopenia gestacional cuando el recuento de plaquetas disminuye por debajo de 150,000 células/ μ L.^{12,13}

El síndrome antifosfolípido no muestra muchos cambios en el hemograma; sin embargo, al ser una enfermedad autoinmune presente en la sangre, podemos encontrar alteraciones hematólogicas y condiciones asociadas; en este caso, la trombocitopenia gestacional es el parámetro más común.¹⁴

¿CÓMO SE MANIFIESTA EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO DURANTE EL EMBARAZO?

El síndrome antifosfolípido obstétrico está principalmente asociado a la pérdida recurrente temprana del embarazo, la pérdida fetal tardía y el parto prematuro debido a preeclampsia, eclampsia o insuficiencia placentaria, conllevando a que las mujeres con esta condición tengan un mayor riesgo de presentar complicaciones obstétricas y también complicaciones trombóticas a lo largo de la vida.¹⁵

Siendo así, las manifestaciones clínicas del síndrome antifosfolípido obstétrico más comunes y definitorias son las siguientes:

- Preeclampsia, principalmente manifestada de forma grave antes de las 34 semanas y siendo criterio según la ACR/EULAR 2023.¹⁶
- Restricción del crecimiento intrauterino, asociada especialmente a insuficiencia placentaria que se da por la maduración acelerada de vellosidades, infartos placentarios y oligohidramnios.¹⁷
- Muerte fetal tardía (después de las 10 semanas).¹⁸
- Parto pretérmino, relacionado con la preeclampsia e insuficiencia placentaria.¹⁹
- *Abruptio placentae*, que es el desprendimiento prematuro de una placenta normoinsera.²⁰
- Neonatos pequeños para la edad gestacional (SGA), resultado

de la restricción del crecimiento intrauterino e insuficiencia placentaria.^{21,22}

ASPECTOS GENÉTICOS Y BIOMARCADORES RELACIONADOS AL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO OBSTÉTRICO

Como ya se mencionó anteriormente, el síndrome antifosfolípido es una enfermedad autoinmune, por lo que involucra ciertos aspectos genéticos que están directamente relacionados con su aparición y desarrollo; el gen HLA-DRB1 está relacionado con la aparición de este síndrome, siendo un gen clase II que codifica subunidades proteicas para el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC-II), que es el encargado de presentar antígenos a los linfocitos T-CD4+; este gen es esencial para el reconocimiento inmune y también la tolerancia inmunológica, y son los alelos de este gen los que están fuertemente relacionados con la aparición de diferentes enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico (LES) y, en este caso, el síndrome antifosfolípido, donde sus variantes contribuyen a la expresión de los anticuerpos antifosfolípidos.^{23,24}

Los anteriores conceptos se esclarecen con lo siguiente: estudios demuestran cuáles son los cambios genéticos encontrados en población con síndrome antifosfolípido primario y también este asociado a lupus eritematoso sistémico; la variante HLA-DRB115.01 se considera un alelo de riesgo relacionado con el síndrome antifosfolípido primario, que incrementa la posibilidad de desarrollar la enfermedad sin que los pacientes tengan lupus y está vinculado a la aparición de anticuerpos antifosfolípidos como: a β 2GPI IgA, aCL IgA y aPS/PT IgG; asimismo, se encontraron alelos protectores como el HLA-DRB107.01, que muestra mayor protección contra la aparición de síndrome antifosfolípido primario y HLA-DRB1*01, que muestra protección principalmente contra el síndrome antifosfolípido asociado a lupus eritematoso sistémico (SAF/LES).²⁵

Por otra parte, se realizaron otros análisis en los que se identificaron nuevos aspectos que pueden ser tomados como biomarcadores del SAF; en primer lugar, tenemos la secuenciación de receptores de células T, los cuales confirman la clonalidad de estas células y el reconocimiento de anticuerpos específicos; para esto, se analizó el repertorio de TCR β , es decir, todo el conjunto de receptores de células T que utilizan la cadena β , y se encontró que las pacientes obstétricas con SAF tienen una menor diversidad de receptores en este repertorio, pero presentan alta clonación; esto significa que estos receptores en estas pacientes, al estar codificados por variaciones en los genes que codifican este receptor, hacen que estos receptores (TCR β) se relacionen con la aparición de autoanticuerpos contra los fosfolípidos como aCL-IgA, aPS/PT-IgM, β 2GPI-IgA, entre otros, y que estos autoanticuerpos puedan ser identificados como biomarcadores del SAF.²⁶⁻²⁸

Lo dicho hasta aquí se ha podido relacionar con todas las complicaciones que las mujeres embarazadas con síndrome antifosfolípido presentan durante el periodo de gestación, como preeclampsia, insuficiencia placentaria, hipercoagulabilidad o activación y daño de las células endoteliales, incluso asociado también a la pérdida fetal; complicaciones que fueron descritas anteriormente, pero que se confirman al estar presentes en las mujeres embarazadas con este síndrome; de igual manera, la manifestación de estas complicaciones es heterogénea y puede diferir entre las pacientes.²⁹

Finalmente, un análisis con proteómica profunda, donde se observaron específicamente vesículas extracelulares enriquecidas grandes y pequeñas, las cuales contienen proteínas derivadas de células inmunológicas, endoteliales y también placentarias, puede brindar información patológica relevante.³⁰ En los resultados se encontraron hasta 327 proteínas diferencialmente expresadas, de las cuales algunas están directamente relacionadas con la coagulación y activación endotelial; entre ellas, el factor de von Willebrand, que se encontró sobreexpresado; esta proteína es clave para la adhesión plaquetaria y la trombosis, donde su aumento refleja un estado protrombótico e inflamatorio en las pacientes con síndrome antifosfolípido;³¹ también se encontró una sobreexpresión en el receptor de insulina, el cual, al estar aumentado, se vio implicado en alteraciones metabólicas relacionadas con inflamación y daño endotelial en pacientes con síndrome antifosfolípido.³² La huella molecular de la proteómica muestra una fuerte relación en los pacientes con SAF con lo siguiente: hipercoagulabilidad, disfunción endotelial, inflamación crónica y alteración metabólica; esto podría usarse como un perfil en el paciente para un diagnóstico precoz y para identificar los mecanismos patogénicos del síndrome antifosfolípido.^{33,34}

DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO Y TRATAMIENTOS EXISTENTES

El diagnóstico del síndrome antifosfolípido obstétrico se basa históricamente en los criterios de clasificación de Sapporo/Sídney (2006), recientemente actualizados por el consenso ACR/EULAR 2023; aquí se integran todos los criterios clínicos y de laboratorio; con lo anterior se hace el diagnóstico normal de SAF y también SAF no criterio, que se explicará más adelante de qué se trata.^{35,36}

Los criterios tanto clínicos como de laboratorio para hacer un correcto diagnóstico deben dar un resultado de tres puntos para el ámbito clínico y tres puntos para los dominios de laboratorio; en este caso, que se analiza desde el contexto obstétrico, se toman en cuenta las siguientes manifestaciones: tres o más pérdidas embrionarias consecutivas antes de la décima semana de embarazo, muerte fetal después de las 10 semanas de embarazo y preeclampsia de características graves antes de las 34 semanas de embarazo con o sin insuficiencia placentaria; y si la paciente presenta al menos uno de los anticuerpos antifosfolípidos de criterios estrictos

como anticardiolipina (aCL), anti- β 2-glicoproteína I (a β 2GPI) o lupus anticoagulante (LA) en dos o más ocasiones separadas por al menos 12 semanas, se puede confirmar el diagnóstico.³⁷

Ahora, hablando del SAfo no criterio, las pacientes presentan las manifestaciones obstétricas comunes en el SAfo; sin embargo, no cumplen con los criterios serológicos, como títulos bajos o positivos intermitentes para la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, representando así desafíos diagnósticos importantes y carencia de información para su abordaje clínico.³⁸⁻⁴¹

Con respecto a lo anterior, actualmente se propone una ampliación diagnóstica mediante la incorporación de anticuerpos antifosfolípidos no criterio en los exámenes serológicos, como anti-fosfatidilserina, anti-fosfatidilinositol, anti-fosfatidiletanolamina, anti-ácido fosfatídico y anti-fosfatidilglicerol, pues estos anticuerpos fueron detectados en pacientes con características clínicas para SAfo pero que en sus exámenes serológicos no cumplen con la presencia de los anticuerpos antifosfolípidos clásicos para realizar el diagnóstico; esta propuesta podría ayudar a realizar el diagnóstico de pacientes con síndrome antifosfolípido seronegativo o no criterio.⁴²

En el SAfo, el tratamiento busca prevenir complicaciones trombóticas y obstétricas mediante estrategias combinadas; la terapia estándar consiste en aspirina de baja dosis (75-100 mg/día) y heparina de bajo peso molecular, iniciadas precozmente y mantenidas hasta el posparto, lo que ha demostrado mejorar las tasas de nacidos vivos.⁴³ La hidroxicloloroquina (200-400 mg/día) se considera una opción adyuvante útil, especialmente en pacientes con lupus eritematoso sistémico o refractarias al esquema convencional, por sus efectos inmunomoduladores y antitrombóticos.⁴⁴ En casos graves o resistentes, se han empleado terapias emergentes como inmunoglobulina intravenosa, inhibidores del complemento (eculizumab) o pravastatina, con resultados prometedores, aunque basados en evidencia limitada.⁴⁵ Estas estrategias deben individualizarse y aplicarse en centros especializados, manteniendo siempre la combinación AAS-HBPM como el pilar terapéutico fundamental en el manejo del SAfo.⁴⁶

CONCLUSIÓN

El SAF es una enfermedad autoinmune compleja y multisistémica, en la que los anticuerpos antifosfolípidos provocan daño endotelial, inflamación y estados de hipercoagulabilidad, siendo responsables de manifestaciones tanto trombóticas como obstétricas.⁴⁷

El SAfo representa una de las formas clínicas más relevantes del síndrome, particularmente en mujeres embarazadas, en quienes puede causar complicaciones severas como preeclampsia precoz, restricción del crecimiento intrauterino, muerte fetal tardía, parto pretérmino y recién nacidos pequeños para la edad gestacional.⁴⁸

Aunque el embarazo implica cambios fisiológicos hematológicos normales, la trombocitopenia gestacional es una condición común que puede verse exacerbada en mujeres con SAF, siendo un indicio clínico relevante en el contexto obstétrico.^{49,50}

Factores genéticos, como variantes en el gen HLA-DRB1, están implicados en la predisposición a desarrollar SAF, tanto primario como asociado a lupus eritematoso sistémico (LES); además, el estudio del repertorio de receptores de células T (TCR β) y la identificación de autoanticuerpos específicos han emergido como herramientas valiosas en la búsqueda de biomarcadores diagnósticos.⁵¹ La proteómica avanzada ha permitido identificar una huella molecular característica del SAF, marcada por proteínas implicadas en coagulación, inflamación y daño endotelial, lo que puede facilitar el diagnóstico precoz y la estratificación de riesgos en mujeres embarazadas.⁵²

El diagnóstico se basa en los criterios clínicos y de laboratorio definidos por el consenso ACR/EULAR 2023; sin embargo, las formas seronegativas o “no criterio” del SAF obstétrico representan un reto diagnóstico, ya que las pacientes pueden presentar manifestaciones clínicas claras sin cumplir con los requisitos serológicos clásicos.⁵³

Ante esta limitación, se propone ampliar el panel de anticuerpos e incluir autoanticuerpos antifosfolípidos no clásicos, como anti-fosfatidilserina, anti-fosfatidilinositol y otros, que podrían mejorar la capacidad diagnóstica en casos seronegativos y permitir un abordaje clínico más preciso.⁵⁴

En conjunto, estos hallazgos refuerzan la necesidad de un enfoque multidisciplinario y personalizado para el manejo del SAF obstétrico, integrando criterios clínicos, inmunológicos, genéticos y moleculares para mejorar el diagnóstico, el seguimiento y el tratamiento de las pacientes afectadas.⁵⁵

REFERENCIAS

1. Knight JS, Branch DW, Ortel TL. Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management. *BMJ*. 2023; 380:e069717. DOI: 10.1136/bmj-2021-069717
2. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Anunciaci' on-Llunell A, MarquesSoares J, Pardos-Gea J, Mir' o-Mur F. Pathogenesis, diagnosis and management of obstetric antiphospholipid syndrome: a comprehensive review. *J Clin Med*. 2022; 11:675. DOI: 10.3390/jcm11030675
3. de Jesus GR, Agmon-Levin N, Andrade CA, Andreoli L, Chighizola CB, Porter TF, *et al*. 14th International Congress on antiphospholipid antibodies task force report on obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2014; 13:795-813. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.02.003
4. Duarte-García A, Pham MM, Crowson CS, *et al*. The Epidemiology

- of Antiphospholipid Syndrome: A Population-Based Study. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71(9):1545-52. DOI: 10.1002/art.40901
5. Dabit JY, Valenzuela-Almada MO, VallejoRamos S, Duarte-García A. Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome in the General Population. *Curr Rheumatol Rep.* 2022; 23(12):85. DOI: 10.1007/s11926-021-01038-2
6. Radin M, Sciascia S, Bazzan M *et al.* Antiphospholipid syndrome is still a rare disease-estimated prevalence in the piedmont and Aosta Valley Regions of Northwest Italy: comment on the article by Duarte-García *et al.* *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2020; 72:1774-6. DOI: 10.1002/art.41401
7. Hwang JJ, Shin SH, Kim YJ *et al.* Epidemiology of antiphospholipid syndrome in Korea: a nationwide populationbased study. *J Korean Med Sci.* 2020; 35:e35. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e35
8. Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A *et al.* Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Arthritis Care Res.* 2013; 65:1869-73. DOI: 10.1002/acr.22066
9. Soma-Pillay P, Catherine N, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr.* 2016; 27(2):89-94.
10. Chakhtoura N, Chinn JJ, Grantz KL, *et al.* Importance of research in reducing maternal morbidity and mortality rates. *Am J Obstet Gynecol.* 2019; 221(3):179. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.05.050
11. Chandra S, Tripathi AK, Mishra S, Amzarul M, Vaish AK. Physiological changes in hematological parameters during pregnancy. *Ind J Hematol Blood Transfus.* 2012; 28(3):144-146. DOI: 10.1007/s12288-012-0175-6
12. Habas E, Rayani A, Alfitori G, Ahmed GE, ElzoukiA-NY. Gestational thrombocytopenia: a review on recent updates. *Cureus.* 2022; 14(3):e23204. DOI: 10.7759/cureus.23204
13. Pughikumo O, Pughikumo D, Omonakwe H. White blood cell counts in pregnant women in Port Harcourt, Nigeria. *IOSR J Dental Med Sci (IOSR-JDMS).* 2015; 14(3):1-3.
14. P' ecourt M, Yelnik C, Ghesquiere L, Drumez É, Cailliau É, Hachulla É, *et al.* Is the presence of antiphospholipid antibodies a poor prognostic factor for patients with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome? *Am J Obstet Gynecol.* 2021; 225(4):432. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.03.039
15. Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Alijotas-Reig J. Obstetric Antiphospholipid Syndrome. *Revista Clínica Española.* 2016; 3:135-145. DOI: 10.1016/j.rce.2015.09.003.
16. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020; 135(6):e237-e260. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003892
17. Abou-Nassar K, Carrier M, Ramsay T, Rodger MA. The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2011; 128(1):77-85. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.02.006
18. Xu J, Chen D, Duan X, Li L, Tang Y, Peng B. The association between antiphospholipid antibodies and late fetal loss: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019; 98(12):1523-33. DOI: 10.1111/aogs.13665
19. Silver RM, Parker CB, Reddy UM, *et al.* Antiphospholipid antibodies in stillbirth. *Obstet Gynecol.* 2013; 122(3):641-57. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182a1060e
20. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P, *et al.* Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014; 36:416-41. DOI: 10.1016/s1701-2163(15)30588-0
21. Gupta LM, Gaston L, Chauhan SP. Detection of fetal growth restriction with preterm severe preeclampsia: experience at two tertiary centers. *Am J Perinatol.* 2008; 25(4):247-49. DOI: 10.1055/s-2008-1075034
22. Rhein AK, Rabinovich A, Abuhasira R, Lubaton-Barshishat S, Erez O. Obstetric antiphospholipid syndrome carries an increased lifetime risk for obstetric and thrombotic complications-a population-based study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2024; 8(4):102430. DOI: 10.1016/j.rpth.2024.102430.
23. Domenico G, Minisola G, Galeazzi M. HLA Class II Alleles and Genetic Predisposition to the Antiphospholipid Syndrome. *Autoimmunity Reviews.* 2003; 2(6):387-94. DOI: 10.1016/s1568-9972(03)00068-5
24. Haladyj E, Stypinska B, Matusiewicz A, Olesinska M, Paradowska-Gorycka A. Distribución de los alelos HLA-DRB1 en pacientes con síndrome antifosfolípido y su asociación con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y los índices de daño. *J Immunol Res.* 2025:2827348. DOI: 10.1155/jimr/2827348.
25. Caliz R, Atsumi T, Kondeatis E, *et al.* HLA Class II Gene Polymorphisms in Antiphospholipid Syndrome: Haplotype Analysis in 83 Caucasoid Patients. *Rheumatology.* 2001; 40(1):31-6. DOI: 10.1093/rheumatology/40.1.31
26. Liu Q, Yang S, Tan Y, Feng W, Wang Q, Qiao J. Bulk T-cell receptor sequencing confirms clonality in obstetric antiphospholipid syndrome and may as a potential biomarker. *Autoimmunity.* 2024;57(1):2360490. DOI: 10.1080/08916934.2024.2360490.
27. Hattori N, Kuwana M, Kaburaki J, *et al.* T cells that are autoreac-tive to beta2-glycoprotein I in patients with antiphospholipid syndrome and healthy individuals. *Arthritis Rheum.* 2000; 43(1):65-75.
28. Zhang Y, Lin M, Hao X, *et al.* Imbalance of circulating CTLA4+follicular helper and follicular regulatory T cells in obstetric an-tiphospholipid syndrome. *Clin Exp Med.* 2022; 22(1):27-36. DOI: 10.1007/s10238-021-00720-0
29. Di Simone N, Di Nicuolo F, D'Ippolito S, *et al.* Antiphospholipidantibodies affect human endometrial angiogenesis. *Biol Reprod.* 2010; 83(2):212-219. DOI: 10.1095/biolreprod.110.083410
30. Zhao, X. *et al.* Identification of markers for migrasome detection. *Cell Discov.* 2019; 5:27. DOI: 10.1038/s41421-019-0093-y
31. Anunciacion-Llunell A, *et al.* Proteomics and enriched biological processes in Antiphospholipid syndrome: a systematic review. *Autoimmun Rev.* 2021; 20:102982. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102982
32. Garcia-Carrasco M. *et al.* Insulin resistance and diabetes mellitus in

- patients with systemic lupus erythematosus. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2022. DOI: 10.2174/1871530322666220908154253
33. Matsuura E, Kobayashi K, Tabuchi M, Lopez LR. Oxidative modification of low-density lipoprotein and immune regulation of atherosclerosis. *Prog Lipid Res*. 2006; 45:466-86. DOI: 10.1016/j.plipres.2006.05.001
 34. Tian W, Shi D, Zhang Y, Wang H, Tang H, Han Z. Deep proteomic analysis of obstetric antiphospholipid syndrome by DIA-MS of extracellular vesicle enriched fractions. *Commun Biol*. 2024; 7(1):99. DOI: 10.1038/s42003-024-05789-3.
 35. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, *et al*. International Con-Declaración de consenso sobre una actualización de los criterios de clasificación para la definición Síndrome antifosfolípido inicial (SAF). *Revista de Trombosis y Hemostasia*. 2006; 4(2):295-306, DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.c
 36. Branch DW, Lim MY. How I diagnose and treat antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Blood*. 2024; 143(9):757-768. DOI: 10.1182/blood.2023020727.
 37. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, *et al*. 2023 ACR/EULAR Antiphos-Criterios de clasificación del síndrome folipídico. *Anales del Reumático Enfermedades*. 2023; 82(10):1258-70. DOI: 10.1136/ard-2023-224609.
 38. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, *et al*. Compar-Estudio comparativo entre el síndrome antifosfolípido obstétrico y la obesidad obstétrica relacionada con anticuerpos antifosfolípidos. *Medicina Clínica* 2018; 151(6):215-22. DOI: 10.1016/j.medcli.2017.11.017
 39. da Pires-Rosa G, Ferreira E, Sousa-Pinto B, *et al*. Comparación de Criterios Síndrome antifosfolípido con antifosfolípidos definidos: Una revisión sistemática. *Fronteras en Inmunología*. 2022; 13:967178. DOI: 10.3389/fimmu.2022.967178.
 40. Li J, Hou Y, Zhang L, *et al*. Fenotipo clínico, estrategia de tratamiento y el resultado del embarazo de antifosfolípidos obstétricos no criterios Síndrome. *Revista Estadounidense de Inmunología Reproductiva*. 2023; 89(6):e13684. DOI: 10.1111/aji.13684.
 41. Liu H, Han J, Gao R, Hu Z, Tang Y, Qin L. Clinical Features Between Primary Obstetric Antiphospholipid Syndrome and Non-Criteria Obstetric Antiphospholipid Syndrome and Risk Factors of Adverse Pregnancy Outcomes: A Retrospective Study of 1006 Cases. *Am J Reprod Immunol*. 2024; 92(3):e13931. DOI: 10.1111/aji.13931.
 42. Jara LJ, Medina G, Cruz-Cruz P, Olivares-Rivera J, Duarte-Salazar C, Saavedra MA. Non-criteria or seronegative obstetric antiphospholipid syndrome? *Isr Med Assoc J*. 2017; 19: 382-6.
 43. Conti F, Andreoli L, Crisafulli F, Mancuso S, Truglia S, Tektonidou MG. Does seronegative obstetric APS exist? “pro” and “cons”. *Autoimmun Rev*. 2019; 18:102407. DOI: 10.1016/j.autrev.2019.102407
 44. Khizroeva J, Bitsadze V, Tincani A, Makatsariya A, Arslanbekova M, Babaeva N, *et al*. Hydroxychloroquine in obstetric antiphospholipid syndrome: rationale and results of an observational study of refractory cases. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022; 35(25):6157-164. DOI: 10.1080/14767058.2021.1908992.
 45. Zohoury N, Bertolaccini ML, Rodríguez-García JL *et al*. Closing the serological gap in the antiphospholipid syndrome: the value of “non-criteria” antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol*. 2017; 44:1597-602. DOI: 10.3899/jrheum.170044
 46. Álvarez D, Winter HE, Velásquez-Franco CJ, Castellanos-Gutiérrez AS, Baños N, Markert UR. Improving diagnosis in patients with obstetric antiphospholipid syndrome through the evaluation of non-criteria antibodies. *Clin Transl Immunology*. 2024; 13(12):e70021. DOI: 10.1002/cti2.70021.
 47. LR Sammaritano. “Síndrome antifosfolípido”, Mejores prácticas. *Investigación en Reumatología Clínica*. 2020; 34(1):101463. DOI: 10.1016/j.berh.2019.101463.
 48. Saccone G, Berghella V, Maruotti GM, *et al*. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the pregnant study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 216:521-5. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.01.026.
 49. ElHasbani G, Saliba AN, Uthman I, Taher AT. Hema-Manifestaciones biológicas del síndrome antifosfolípido. *Reseñas de sangre*. 2023; 58: 101015, DOI: 10.1016/j.blre.2022.101015.
 50. AlSheeha MA, Alaboudi RS, Alghasham MA, Iqbal J, Adam I. Platelet count and platelet indices in women with preeclampsia. *Vasc Health Risk Manag*. 2016; 12:477. DOI: 10.2147/VHRM.S120944
 51. Long Y, Li W, Feng J, *et al*. Follicular helper and follicular regulatory T cell subset imbalance is associated with higher activated B cell sand abnormal autoantibody production in primary anti-phospholipidsyndrome patients. *Clin Exp Immunol*. 2021; 206(2):141-52. DOI: 10.1111/cei.13647
 52. Koprulu M, *et al*. Proteogenomic links to human metabolic diseases. *Nat Metab*. 2023; 5(3):516-28. DOI: 10.1038/s42255-023-00753-7
 53. Martínez-Taboada VM, Blanco-Olavarri P, del Barrio-Longarela S, *et al*. Síndrome antifosfolípido obstétrico sin criterios: cómo se diferencian. 2022; 10(11):2938, DOI: 10.3390/biomedicines10112938.
 54. Rodríguez CM, Velasquez-Berrío M, Rua C *et al*. Antiphospholipid antibodies from women with pregnancy morbidity and vascular thrombosis induce endothelial mitochondrial dysfunction, mTOR activation, and autophagy. *Front Physiol*. 2021; 12: 706743. DOI: 10.3389/fphys.2021.706743
 55. Devreese KMJ, de Groot PG, de Laat B. *et al*. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/ antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 2828-39. DOI: 10.1111/jth.15047