

Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en Obstetricia en una serie de casos en Cuba

Obstetrical antiphospholipid antibody syndrome in a case series in Cuba

Gil A. Reyes Llerena,^I Marlene Guibert Toledano,^{II} Rodolfo R. Álvarez Villanueva,^{III} Néstor Jesús Núñez Hernández,^{IV} Raúl Vasallo Prieto^I

I Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

II Servicio Nacional de Reumatología. La Habana, Cuba.

III Facultad de Ciencias Médicas Calixto García. La Habana, Cuba.

IV Facultad de Ciencias Médicas 10 de Octubre. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos es un estado protrombótico adquirido determinado por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con trombosis venosa o arterial y una morbilidad incrementada durante el embarazo.

Objetivos: describir los principales aspectos epidemiológico-clínicos del síndrome durante el embarazo y los resultados perinatales.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo y analítico de una serie de pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y embarazo en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas y el Centro Nacional de Reumatología, en La Habana, Cuba. La serie estudiada se constituyó con 188 mujeres. Se revisaron los expedientes clínicos de las gestantes internadas y de consultas externas de ambas instituciones, diagnosticadas como patología primaria o secundaria y se conformó una base de datos con variables epidemiológicas como: características del embarazo y desenlace materno fetal.

Resultados: del total de pacientes estudiadas de la serie, 32 sufrieron trombosis con morbilidad obstétrica. Se diagnosticó síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario en seis pacientes y secundario en 26 (17,5 %). La edad promedio fue de 27 años. Según el color de la piel; seis de cada 10 eran blancas y el resto, mestizas

y negras. Entre estas pacientes hubo 81 embarazos; con una razón de 2,53 embarazos/paciente; 76 % nacieron vivos, 18 % tuvo un aborto espontáneo y hubo 5 % de muertes fetales. De ellas, 16 % tuvo parto pretérmino y 10 % desarrolló preeclampsia. No hubo muertes maternas.

Conclusiones: el embarazo en pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos es de elevado riesgo, y se constató una elevada morbimortalidad materno fetal.

Palabras clave: síndrome antifosfolípidos; gestación; enfermedad autoinmune.

ABSTRACT

Introduction: antiphospholipid antibody syndrome (APS) is an acquired prothrombotic state characterized by the presence of antiphospholipid antibodies in patients with venous or arterial thrombosis and increased morbidity during pregnancy.

Objectives: describe the main clinical and epidemiological features of the syndrome during pregnancy as well as its perinatal outcomes.

Methods: a descriptive analytical study was conducted of a series of patients with antiphospholipid antibody syndrome and pregnancy at the Center for Medical Surgical Research and the National Rheumatology Center in Havana, Cuba. The study series was composed of 188 women. Examination was performed of the medical records of pregnant women either hospitalized or attending outpatient consultation at the two institutions who had been diagnosed with the syndrome as a primary or a secondary condition. A database was developed with epidemiological variables such as characteristics of the pregnancy and maternal fetal outcome.

Results: of the total patients studied in the series, 32 had thrombosis with obstetric morbidity. Primary antiphospholipid antibody syndrome was diagnosed in six patients, whereas secondary APS was diagnosed in 26 (17.5%). Mean age was 27 years. With respect to skin color, six out of every ten patients were white, and the rest were either brown or black. There were 81 pregnancies in the series, i.e. 2.53 patients / pregnancy, with 76% live births, 18% spontaneous abortions and 5% fetal deaths. 16% had a preterm delivery and 10% developed preeclampsia. There were no maternal deaths.

Conclusions: pregnancy in patients with antiphospholipid antibody syndrome is highly risky, with increased maternal and fetal morbidity and mortality.

Key words: antiphospholipid syndrome; gestation; autoimmune disease.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF) es un estado protrombótico adquirido determinado por la persistente presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AcAFL) en pacientes con trombosis venosa o arterial y morbilidad incrementada durante los embarazos. Se denomina como síndrome antifosfolípidos obstétrico (SAF-O) cuando las mujeres con anticuerpos antifosfolípidos (Ac.AF) en sangre; desarrollan, luego de quedar embarazadas, morbilidad obstétrica con pobre

desenlace materno fetal sin que existan en el orden clínico, trombosis arterial o venosa previa.¹

La morbilidad durante el embarazo en forma de pérdidas fetales o partos prematuros es una condición o hallazgo frecuente en mujeres con SAF. Se reportan pérdidas prematuras en 35,4 % de los embarazos, aunque el mecanismo cierto no está totalmente esclarecido. Se presume que ocurre por la unión de los AcAFL a células trofoblásticas, determinante de defectos en la placentación. Las complicaciones trombóticas que interrumpen la circulación útero-placentaria también han sido propuestas como un mecanismo contribuyente. No hay datos específicos que corroboren totalmente dichos mecanismos.¹⁻³

En el orden etiopatogénico, se han detectado varios auto-anticuerpos estrechamente vinculados al desarrollo del síndrome e incluyen al anticoagulante lúpico (AL), anticuerpos anticardiolipinas (ACL), anticuerpos anti-beta 2 glicoproteínas-I (anti-B2GPI).⁴⁻⁵ Estos cuentan con potencial antigénico para que se desarrolle el síndrome clínico. Sin embargo, para algunos autores, nuevas dianas antigénicas están por redefinirse en el orden diagnóstico en la medida que se progresa en el desarrollo de los medios diagnósticos por el laboratorio.⁶

Los criterios iniciales fueron establecidos en *Sapporo* y revisados nuevamente en *Sydney*(2004) sufriendo algunas variaciones y fueron desarrollados para su uso en estudios clínico- epidemiológicos.^{5,7} (Anexo 1)

El síndrome puede ser primario o secundario a otras patologías autoinmunes, principalmente Lupus eritematoso sistémico (LES). Su prevalencia general basados en los estudios epidemiológicos para nuestro país de *Gil Reyes y otros*, quedó establecida en 0,06 %. Suele afectar a las mujeres 5 a 1 en relación con los hombres y se presenta en la etapa fértil y reproductiva de la vida.⁸ Hasta hace unos pocos años, estaba prácticamente contraindicado el embarazo para estas mujeres por considerarse de muy alto riesgo. Sin embargo, hoy se acepta que aunque pueden ocurrir complicaciones, estas pacientes pueden desarrollar un embarazo exitoso.^{3,9,10} En nuestra serie publicada de LES y embarazo, los resultados alcanzados fueron muy satisfactorios y no se produjeron muertes maternas.¹⁰

Las complicaciones obstétricas clasifican entre las principales manifestaciones clínicas vinculadas con morbimortalidadmaterno-fetal y las manifestaciones dependientes de las trombosis que se desarrollan en territorio venoso y arterial. Existen reportes de formas extremadamente graves de SAF como el denominado SAF Catastrófico, caracterizado por trombosis múltiples sucesivas en diversos territorios y Síndrome de *HELLP* asociado a esta entidad los cuales resultan difíciles de diferenciar y cuentan con elevada mortalidad.^{11,12} El objetivo del presente trabajo es describir los principales aspectos epidemiológico-clínicos del síndrome durante el embarazo y los resultados perinatales.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo observacional, analítico y ambispectivo con un universo de 188 mujeres. Entre ellos, 32 pacientes tenían criterios para el diagnóstico de SAF primario o secundario a LES, atendidos por consulta externa o ingresados en el Servicio Nacional de Reumatología (SNR) y el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ) desde enero de 1985 hasta febrero de 2014. Se recogieron en una base de datos en Excel, una serie de variables socio-demográficas; así como

relacionadas con la enfermedad tromboembólica de base, lupus, fertilidad, número de embarazos, evolución, complicaciones y desenlace materno fetal. El análisis estadístico se realizó con las frecuencias relativas, porcentajes y significación en algunas variables.

RESULTADOS

Fueron estudiados 188 pacientes, 182 de ellos con lupus eritematoso sistémico y embarazo y seis sin afección alguna de índole autoinmune, reumática o infecciosa. Entre ellos, constatamos 32 mujeres que cumplían criterios diagnósticos de *Sapporo* para SAF, esto arroja una prevalencia del 17,5 %. La edad promedio fue de 27 años, con 19 blancas (60 %), negras y mestizas (40 %). En esta serie de casos se produjeron 81 (100 %) embarazos con una razón de 2,53 embarazos /paciente. Se obtuvo 62 (76 %) nacimientos vivos y sanos; con 19 (24 %) pérdidas de la gestación, entre ellas se consideró 15 abortos (19 %) y 4 muertes fetales (5 %). Desarrollaron partos pretérminos; 13 pacientes (16 %) y pre-eclampsia 8 (10 %). No constatamos desarrollo de trombosis arteriales o venosas durante el período de embarazo y puerperio. La prevalencia de SAF fue de 17,5 %. (Anexo 2)

DISCUSIÓN

La prevalencia del SAF resultó superior a lo constatado en un estudio anterior realizado donde solo se analizaron las mujeres lúpicas embarazadas. En aquel estudio, predominó la evaluación de casos en forma retrospectiva, y con menor disponibilidad de anticuerpos anticardiolipinas y anti-beta 2, glicoproteínas entre los exámenes diagnósticos.¹⁰ Un estudio similar reciente de pacientes colombianas con LES, arrojó resultados muy similares con una prevalencia del 9,3 %.¹³ Esta entidad representa una de las afecciones que conllevan a un gran riesgo y peligros para la vida de quienes lo padecen.

El SAF constituye una de las enfermedades autoinmunes que con mayor frecuencia se asocia con pérdidas fetales a repetición durante el embarazo; así como otras alteraciones obstétricas en las que destaca la pre-eclampsia, prematuridad, insuficiencia placentaria, sufrimiento fetal y enfermedad tromboembólica materna arterial o venosa. No obstante, en Cuba aún no contamos con datos cuya solidez nos permitan conocer la prevalencia general del síndrome en mujeres embarazadas.

La patología del embarazo resulta compleja. Las pérdidas fetales recurrentes constituyen un significativo problema clínico que ocurre entre 1-5 % de las mujeres en etapa reproductiva y que están generalmente asociadas a causas genéticas. El SAF es una causa de pérdidas fetales recurrentes con 3 o más pérdidas, a diferencia de las que ocurren tempranamente y de forma esporádica, que se pueden presentar en la población general. En este estudio, se encontró que casi una cuarta parte (19/24 %) tuvo pérdida fetal en diferentes etapas de la gestación. De estas, 15 fueron abortos espontáneos (19 %) y hubo, cuatro muertes fetales que representaron 5 %. En pacientes con SAF, estas cifras resultan variables y se incrementan de forma significativa, por lo cual resulta necesario aplicar rigurosas medidas terapéuticas. Estudios han demostrado que entre 8-20 % de los embarazos se pierden en las primeras 20 semanas particularmente antes de la semana 12 en la cual ocurre 80 % de dichas pérdidas.^{14,15}

Entre las pacientes con SAF, las pérdidas fetales ocurrieron en el segundo y tercer trimestre, y los datos muestran que la pre-eclampsia y prematuridad fueron superiores entre estas pacientes que en los reportes de LES y embarazo previos. En este estudio como en el reporte anterior, no lamentamos muertes maternas.^{9,10}

El SAF también está entre las más importantes enfermedades autoinmunes capaces de determinar esterilidad/infertilidad y además hipertensión asociada al embarazo, pre-eclampsia, retardos en el crecimiento fetal, entre otros. El alcance de nuestro actual estudio descriptivo no permite evidenciar fallas en la fertilidad como han señalado otros autores que la fertilidad puede estar comprometida.¹⁶

El SAF puede impactar tanto sobre la madre como el feto, y aunque raras veces algunas embarazadas pueden desarrollar formas sumamente graves como el síndrome antifosfolípido refractario, (SAFR) y el denominado SAFcatastrófico (SAF-C) que ponen en riesgo elevado su vida. Estos trastornos pueden además ser difíciles de diferenciar clínicamente del síndrome de HELLP, conducen a una elevada mortalidad materno fetal y determinan elevado riesgo para futuros embarazos.¹⁷⁻¹⁸ En nuestras pacientes no hemos tenido estos desenlaces.

En esta serie, además de los casos de prematuridad y pre-eclampsia reportados, no se constataron otras alteraciones durante el puerperio ni en el seguimiento neurológico y clínico de los recién nacidos.

Autores europeos reportan que en niños de madres con SAF, la incidencia de prematuridad y crecimiento intrauterino retardado así como bajo peso, sigue siendo elevado aún en mujeres tratadas durante el embarazo. Algunos reportes recientes señalan casos de niños que han desarrollado autismo en el espectro del SAF, y en el orden patogénico ha sido relacionado con la exposición a los anticuerpos maternos, aunque estos datos necesitan confirmación.¹⁹ En Europa se ha creado un registro europeo de niños nacidos de madres con SAF.²⁰

Mekinian y otros publicaron datos aportados por el registro europeo de niños nacidos de madres con SAF. En 134 niños, hallaron complicaciones neonatales en 18 casos (13 %); los anticuerpos antifosfolípidos (Ac.AF) persistieron en 10 % de los casos, sin desarrollo de trombosis o lupus clínico aunque sí, han reportado la existencia de anomalías en el desarrollo neurológico de estos niños por encima de lo constatado en la población infantil general.²¹

Se recomienda que las pacientes sean evaluadas en las consultas de riesgo preconcepcional para decidir el momento justo en que estén compensadas de cualquier enfermedad reumática de base que pudieran presentar. De igual modo, el seguimiento se realizará mensualmente desde el primer trimestre a partir de la 12 a 15 semanas de gestación y más adelante será cada dos semanas. Se sugiere planificar la inducción del parto en la semana 37-38 en ausencia de anomalías que aconsejen tomar otra conducta.^{22,23}

Las gestantes deberán ser atendidas estrechamente por un equipo multidisciplinario experimentado en el conocimiento de esta patología, su control y conducta terapéutica a seguir. Se trata de reumatólogos, internistas, hematólogos, ginecologistas, intensivistas, enfermeras especializadas y neonatólogos; así como disponer de unidades de cuidados especiales materno-fetales.

En aquellas mujeres con anticuerpos anti-Ro positivo, se debe hacer ecocardiograma fetal ante la posibilidad de un eventual bloqueo cardíaco.

De manera general, el tratamiento anticoagulante resulta la piedra angular para pacientes con SAF y la profilaxis secundaria se establecerá en aquellas pacientes que ya han sufrido un episodio previo de trombosis.²⁴

Existen investigaciones que sustentan la importancia de mantener la anticoagulación durante todo el embarazo a este grupo de mujeres²⁵ y la mayoría de los estudiosos recomiendan que se mantenga indefinidamente.

Las características clínicas del síndrome catastrófico resultan muy similares en la clínica a las del síndrome de *HELLP* con altos grados de mortalidad perinatal y materna aunque resulta rara su presentación.²⁶

Los antimaláricos cuentan con efectos antitrombótico, efectos antiinflamatorios, antiagregantes e inmunoreguladores y aparecen junto a la prednisolona entre los medicamentos de uso estándar en los pacientes con SAF secundario a enfermedades reumáticas.²⁷

Los anticoagulantes orales comúnmente han sido proscritos para su uso durante el embarazo, y sólo se deberán utilizar con muchas precauciones en casos especiales.^{28,29} La gamma globulina hiperinmune resulta controversial y no cuenta con todas las evidencias científicas necesarias para su uso en pacientes con SAF refractario.³⁰

La plasmaféresis e inmunoadsorción están entre las acciones terapéuticas que se han señalado o reportado como de utilidad en el tratamiento de pacientes con SAF de alto riesgo cuando el tratamiento con aspirina y heparina parece insuficiente para evitar las complicaciones maternas y fetales.³¹

A modo de conclusiones, se puede señalar que el embarazo entre pacientes con SAF, resulta de alto riesgo. La morbimortalidad obstétrica en esta serie cubana estudiada resulta elevada y en general similar a los datos de frecuencia internacionalmente reportados.

Estas pacientes precisan de una frecuente y sistemática evaluación y seguimiento especializado por parte de un equipo multidisciplinario para lograr un buen desenlace. Entre las pacientes de esta investigación no se produjo ninguna muerte materna ni complicaciones graves como SAF refractario, catastrófico, o síndrome de *HELLP*. Se necesitan nuevos estudios en nuestro medio que permitan establecer comparaciones con otras series nacionales.

ANEXO 1. Criterios de Sapporo para síndrome antifosfolípido (1999)

(Revisados en Sidney, Australia 2004)

Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1309-11.

1-Criterios clínicos

1.1-Trombosis Vasculares

- Uno o más episodios de trombosis arterial o venosa con ocurrencia en cualquier órgano, sistema o tejido,
- confirmación diagnóstica por Doppler o estudio de tejido.

1.2-Morbilidad del embarazo

- Tres o más abortos espontáneos por debajo de 10 semanas de gestación excluyendo causas comunes maternas, cromosomales, hormonales;
- una o más muertes fetales antes de 34 semanas de neonatos morfológicamente normales por eclampsia o insuficiencia placentaria demostrada;
- uno o más nacimientos prematuros;
- pre-eclampsia;
- insuficiencia placentaria.

2-Criterios analíticos de laboratorio*

- Anticuerpos anti cardiolipinas (ac ACL),
- anticoagulante lúpico (AL),
- anticuerpos anti-Beta 2 globulinas (IgG, IgM).

.....
*Anticuerpos presentes al menos en dos estudios realizados en el marco de 12 semanas entre ellos SAF definitivo si al menos cuenta con un criterio clínico y uno de laboratorio.
.....

.....
Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on a update of the classification criteria for definitive antiphospholipid syndrome. *J ThrombHaemost.* 2006;4:295-306.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boffa MC, Boinot C, De Carolis S, Rovere-Querini P, Aurousseau MH, Allegrif, et al. Laboratory criteria of the obstetrical antiphospholipid syndrome. Data from a multicenter prospective European women cohort. *Thromb Haemost.* 2009;102:25-8.
2. Di Simone N, Luigi MP, Marco D, Fiorella DN, Silvia D, Clara DM, et al. Pregnancy complicated with antiphospholipid syndrome: the pathogenic mechanism of

antiphospholipid antibodies: a review of the literature. *Ann NY Acad SCI.* 2007; 1108:505-14.

3. Greaves M, Cohen H, Machin SJ, Makie I. Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. *Br J Hematol.* 2000; 109: 704-15.
4. Yamaguchi Y, Seta N, Kaburaki J, Kobayashi K, Matsuura E, Kuwana M. Excessive exposure to anionic surfaceecs maintain antibody response to B2-Glicoprotein-1in patients with antiphospholipids syndrome. *Blood.* 2007; 110: 4312-8.
5. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on a update of the classification criteria for definitive antiphospholipid syndrome. *J ThrombHaemost.* 2006; 4: 295-306.
6. Misasi R, Capozzi A, Longo A, Recalchi S, Lococo E, Alessandri C, et al. New antigenic targets and methodological approaches for refining laboratory diagnosis of antiphosphoplipid syndrome. *Inmunol Res.* 2015. [citado 10 de septiembre 2013]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/858542>
7. Levy RA, Cunha Dos Santos F, de Jesús GR, de JesúsNR. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome during pregnancy: Diagnostic Concepts. *Front Immunology.* 2015; 6: 205.
8. Reyes Llerena GA, Gil A, Guibert Toledano M, Penedo-Coello A, Pérez Rodríguez A, Báez Dueñas RM, et al. Community based study to estimate prevalence and burden of illness rheumatic diseases in Cuba. A COPCORD study. *JCR: Journal Clinical Rheumatology.* 2009; 15(2): 51-5.
9. Guibert Toledano ZM, Reyes Llerena Gil A, Rigñack Ramírez L, García C, Acosta Lopera D, Salgado Galloso SB. Embarazo y puerperio en el lupus eritematoso sistémico. Actualización. *Rev. Cubana de Reumatología.* 2013; 15(2): 71-5.
10. Reyes Llerena Gil A, Guibert Toledano M, Vasallo Prieto R, López Mantecón AM, López Aguilera IR, Delgado Ferreiro I. Estudio analítico y actualización temática de una serie de pacientes en Cuba con Lupus y embarazo. *Rev Cubana de Ginecología Obstetricia.* 2009; 13(3): 4-9.
11. Gómez-Puerta JA, Sanin-Blair J, Galarza-Maldonado C. Pregnancy and catastrophic antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy-Imunol.* 2009; 36: 85-90.
12. Tufano A, Coppola A, Maruotti GM, Martinelli P, Cerbone AM, Di Minno G. HELLP Syndrome and its relation with the antiphospholipid syndrome. *Blood Transfus.* 2014; 12(1): 114-8.
13. Franco JS, Molano González N, Rodríguez Jiménez M, Acosta Ampudia Y. The coexistence of antiphospholipid syndrome and systemic lupus erithematosus in Colombians. *Plos One.* 2014; 9(10).
14. Kovács M, Hartwig M, Aleksza M, Tihanyi M, Nagy T, Vajda G, et al. Antiphospholipid antibodies in relation to sterility/infertility. *Hum Immunol.* 2012; 73(7): 726-31.

15. Hanouna G, Morel N, Le ThiHuong D, Josselin L, Vauthier-Brouzes D, Saadoun D, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome and pregnancy: an experience of 13 cases. *Rheumatology*. (Oxford) 2013;52(9):1635-41.
16. Aliojotas-Reig J. Treatment of refractory obstetric antiphospholipid syndrome: the state of art and the new trends in the therapeutic management. *Lupus*. 2013;22(1):6-17.
17. Abisror N, Mekinian A, Lachssinne E, Nicaise-Roland P, Pontual LD, Chollet-Martin S, et al. Autism spectrum disorders in babies born to mothers with antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;172(13):149-2.
18. Boffa MC, Aourousseau MH, Lachassinne E, Dauphin H, Fain O, Le Toumelin P. European Register of babies born to mothers with antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2004;13(9):713-7.
19. Mekinian A, Lachassinne E, Nicaise-Roland P, Carbillon L, Motta M, Vicaut, et al. European Registry of babies born to mothers with antiphospholipids syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(2):217-22.
20. Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, Allen VM, Blight C, Brock JA. Obstetrical complications associate with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008;(10):918-49.
21. Ruiz Iraztorza G, Crowthwe M, Branch Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010;376:1498-509.
22. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT. Antiphospholipid Syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patient. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1019-27.
23. Lugones Botell M, Ramírez Bermúdez M, López JI. Síndrome antifosfolipídico. Algunos aspectos de interés para nuestra especialidad. *Rev. Cubana Obstet Ginecol*. 2006;32(3):3.
24. Le thiHuong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Duhaut P, Costedoat N. The second trimester Doppler ultrasound examination is the best predictor of late pregnancy outcome in systemics lupus erythematosus and or the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* (Oxford). 2006;45(3):332-8.
25. Bats AS, Lejeune V, Cynober E, Safar E, González M, Milliez J, et al. Antiphospholipid syndrome and second-or trhrirdthrimester fetal death: follow-up in the next pregnancy. *Eur J Obstet GynecolReprod Biol*. 2004;114(2):125-9.
26. De Stefano V, Martinelli J, Rossi E, Battaglioli T, MannuccioMannucci P, Leone G. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *Br. J Haematol*. 2006;135(3):386-91.
27. Marchetti T, Cohén M, de Moer loose P. Obstetrical antiphospholipid syndrome: from the pathogenesis to the clinical and therapeutic implications. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:159124.doi:10.1155/2013/159124.

28. Ronald H, Derksen RHWM, Khamashta MA, Branch DW. Management of the obstetric antiphospholipid syndrome. *Arth Rheum.* 2004;50:1028-39.
29. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic diseases: American College of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Ed). *Chest.* 2008 Jun;133(6 Suppl):454S-545S.
30. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, Crowtheer MR, Ginsberg JS, Hawker GA, et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled Hep - ASA trial. *J Rheumatol.* 2009;36(2):279-87.
31. Xiao J, Xiong J, Zhu F. Effect of prednisone, aspirin, low molecular weight heparin and intravenous immunoglobulin on outcome of pregnancy in women with antiphospholipid syndrome. *ExpTher Med.* 2013;5(1):287-91.

Recibido: 28 enero 2016.
Aprobado: 10 mayo 2016.

Gil Reyes Llerena. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.
Correo electrónico: gil.reyes@infomed.sld.cu