

Categoría gestacional del síndrome antifosfolipídico

Gestational category of the antiphospholipid syndrome

Dr. C. Danilo Nápoles Méndez

Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Se realizó una revisión bibliográfica sobre el síndrome antifosfolipídico primario, con vistas a proporcionar una información actualizada como fuente de consulta para orientar las acciones diagnósticas y terapéuticas, dirigidas a tratar a gestantes con esta afección autoinmune y que permitan disminuir no solo la incidencia de la enfermedad tromboembólica en el embarazo, sino también las pérdidas gestacionales, la preeclampsia y el crecimiento intrauterino retardado, con lo cual se podrá contribuir a la reducción de la morbilidad y mortalidad maternoperinatal.

Palabras clave: gestante, síndrome antifosfolipídico, afección autoinmune, enfermedad tromboembólica gestacional, morbilidad y mortalidad maternoperinatal.

ABSTRACT

A literature survey on primary antiphospholipid syndrome was conducted in order to provide an updated information as reference tool to guide diagnostic and therapeutic actions, aimed at treating pregnant women with this autoimmune disease and at decreasing not only the incidence of the thromboembolic disease in pregnancy, but also the pregnancy loss, preeclampsia, uterine growth retardation, which will contribute to the reduction of maternal and perinatal morbidity and mortality.

Key words: pregnant woman, antiphospholipid syndrome, autoimmune disease, gestational thromboembolic disease, maternal and perinatal morbidity and mortality.

INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolipídico (SAF) es una afección autoinmune que fue descrita inicialmente por Hughes, quien utilizó el término síndrome anticardiolipina en 1986 para evidenciar la asociación de trombosis, pérdidas fetales recurrentes y trombocitopenia con anticuerpos anticardiolipínicos en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Posteriormente se demostró la presencia de anticuerpos contra otros fosfolípidos y se introdujo entonces el término síndrome antifosfolipídico.¹

Más tarde, en 1989, Asherman y luego Alarcón, describieron el síndrome antifosfolipídico primario para relacionar básicamente la presencia de este en relación con el embarazo, con

graves secuelas maternas y fetales, entre las cuales pueden señalarse: pérdidas fetales recurrentes, trombosis, preeclampsia, parto prematuro, crecimiento intrauterino y trombocitopenia, de manera que adquiere gran importancia para explicar todas estas entidades clínicas.²

En 1992, Alarcón, en una serie de 667 pacientes, propuso como elementos clínicos: pérdida fetal recurrente, trombosis venosa o arterial, trombocitopenia, úlcera de las piernas, livedo reticular y anemia hemolítica. Para el diagnóstico se necesitaba una manifestación clínica y títulos altos de anticuerpos, o 2 o más manifestaciones clínicas con títulos bajos.

Por su parte, Asherson (1996) señaló los criterios siguientes: trombosis venosa o arterial, pérdidas fetales recurrentes y trombocitopenia, como manifestaciones clínicas y títulos moderados o altos de anticuerpos lúpicos o cardiolipínicos.³

En 1999 se realizó el consenso de Sapporo, donde los criterios clínicos se redujeron a 2: trombosis venosa o arterial y complicaciones obstétricas, las cuales se ampliaron a pérdidas preembriogénicas y embriogénicas, para la que se exigían 3, y pérdidas fetales para la que se pide 1. Se añadió la presencia de, al menos, un parto pretérmino con 34 semanas, con feto morfológicamente normal y que se mantuvieran como criterios de laboratorio los títulos moderados o altos de anticuerpos lúpicos o cardiolipínicos.⁴⁻⁶

A pesar de la evolución histórica y de los adelantos diagnósticos, el síndrome antifosfolipídico constituye un reto en el campo de la obstetricia, donde la placenta es considerada órgano diana de un grupo de alteraciones trombóticas e inmunes, que serán expuestas por su relación con las entidades obstétricas derivadas del mencionado síndrome.

DESARROLLO

Concepto: el síndrome antifosfolipídico es un estado de hipercoagulabilidad adquirido, de origen autoinmune, que se manifiesta con la aparición de trombosis venosa o arterial, pérdidas fetales recurrentes y la presencia en el suero de anticuerpos antifosfolipídicos (AAF), ya sea anticoagulante lúpico (AL), anticuerpos anticardiolipínicos (AAC) y más recientemente el anticuerpo beta 2 glicoproteína I (β 2GPI). Estos, además de ser marcadores biológicos del síndrome, desempeñan una función importante en la patogenia de la enfermedad.⁵⁻⁷

El síndrome puede estar asociado a enfermedades inmunes sistémicas como el lupus eritematoso y otras entre las que se encuentran: artritis reumatoide, esclerodermia, vasculitis, enfermedades infecciosas, por lo cual se le denomina síndrome antifosfolipídico secundario; asimismo, este puede no estar asociado a enfermedades y constituir el **síndrome antifosfolipídico primario**, que es motivo de la presente revisión.^{7,8}

¿Que son los anticuerpos antifosfolipídicos?

Son sustancias cargadas o dirigidas contra fosfolípidos o ciertas proteínas, unidas a fosfolípidos aniónicos, es decir, marcados negativamente y representados por un grupo heterogéneo de anticuerpos del tipo IgG, IgM o IgA. Se incluyen en esa categoría los anticuerpos contra el anticoagulante lúpico, la β 2GPI y los anticuerpos anticardiolipinas (antifosfatidilserina, antifosfatidilinositol, antifosfatidilcolina, antifosfatidilglicerol). Algunos autores defienden anticuerpos contra antígenos de la protrombina, el complejo de la proteína C, los factores VII, IX y XII de la cascada de la coagulación, la plasmina y otras proteínas del sistema fibrinolítico, por citar algunas; sin embargo, el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG, por sus siglas en inglés) no lo recomienda.⁸

Patogenia^{4,5-9}

Han sido señaladas diversas teorías como origen de los anticuerpos antifosfolípidos: la primera plantea un daño en la estructura lipídica en vivo, que a su vez daña la estructura de los fosfolípidos de membrana y origina la formación de anticuerpos en presencia de neoantígenos. Una segunda teoría más compleja plantea la activación policlonal de células B, con la existencia de una semejanza antigénica, así como defectos en la función de células T, lo cual se considera posible potenciado por una predisposición genética. Debe señalarse que en la patogenia de esta entidad todavía existen fenómenos desconocidos; sin embargo, está clara la relación entre los AAF y la aparición de trombosis. Se conoce que los fosfolípidos son constituyentes de las membranas celulares y las plaquetas.

Se plantean mecanismos múltiples en la relación de los AAF y su participación en los mecanismos de producción de las trombosis.

- **Activación de las células endoteliales:** La actividad de los AAF es capaz de ocasionar daño al endotelio, pues altera los mecanismos de regulación de las moléculas de adhesión, el de las prostaglandinas y aumenta la liberación y actividad de citoquinas. Básicamente, existe una depresión de la actividad de prostaciclina potente vasodilatador y antiagregante, que facilita el fenómeno trombótico. Es posible que el mecanismo intermediario esté relacionado con la inhibición de la síntesis de ácido araquidónico procedente de la célula endotelial.⁴⁻⁵
- La presencia de lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LDL), que activan macrófagos, dañan el endotelio vascular. Se ha demostrado autoanticuerpos para las LDL oxidadas con reacción cruzada con ACC.
- Modificación o interferencia en las funciones de proteínas y fosfolípidos que actúan en coagulación.

La actividad de la proteína C, considerada como potente anticoagulante fisiológico que bloquea los factores V y VIII activados, se inhibe por el bloqueo que ejercen los AAF sobre los fosfolípidos que participan en su activación, lo cual genera trombosis; también se deprime la actividad de la proteína S.

Asimismo, la trombomodulina, que es el cofactor que se une a la trombina para formar el complejo trombina trombomodulina (para activar la proteína C) se inhibe por los AAF que bloquean los fosfolípidos necesarios para esta actividad.

Por otro lado, se ha demostrado que los anticoagulantes lúpicos actúan como cofactor de anticuerpos antitrombina y, paradójicamente, prolongan *in vitro* los tiempos de coagulación, de manera que no se relaciona con trombosis.

La anexina V es considerada una proteína anticoagulante I que es sintetizada en la placenta y en el endotelio vascular. Existen 13 anexinas, pero la V es la fundamental en la protección de los fosfolípidos, a los cuales cubre como un escudo e imposibilita su unión a los factores de la coagulación; asimismo, los AAF bloquean dicha anexina, de modo que impiden su actividad protectora y facilitan el proceso trombótico.

- **Aumento de la actividad plaquetaria:** Los AAF producen actividad de las plaquetas y desencadenan el proceso trombótico. Se ha demostrado que estos anticuerpos

incrementan la agregación plaquetaria, tanto en el SAF primario como en el secundario, relacionado, a su vez, con un desbalance del tromboxano y la prostaciclina, esta última en concentraciones disminuidas. Se ha observado también que durante el proceso de agregación plaquetaria se presenta en la superficie de las mismas cantidades de fosfatidilserina que contribuyen a mayor formación de anticuerpos.

Las placentas de mujeres con desórdenes relacionados con el SAF, muestran **infartos extensos con vasculopatía decidua**, lo cual se argumenta como parte de la patogenia de la enfermedad. Estudios recientes sugieren que los AAF inducen aborto al unirse a fosfolípidos del trofoblasto y esto impide la implantación endometrial. Una trombosis progresiva de la microcirculación de la placenta, provoca insuficiencia placentaria, retardo del crecimiento y, finalmente, pérdidas fetales.

Algunos autores señalan que los ACC de la clase IgG eran predictivos de pérdida fetal recurrente y trombosis y que los IgM se relacionan de forma predictiva solamente con pérdida gestacional.

Recientemente se han postulado **mecanismos no trombóticos**, pues se ha demostrado que un número de abortos que se presentan en el síndrome no han evidenciado trombosis, infartos placentarios ni vasculopatía, sino que han aparecido cambios inflamatorios. De ahí que se ha planteado la existencia de un mecanismo alternativo en el que **los anticuerpos ligados a β_2 GPI, activan las vías clásicas y alternativas del complemento, de forma tal que desencadenan una reacción inflamatoria humoral y celular que daña las células del trofoblasto y es el agente causal de múltiples eventos en cascada que identifican el síndrome.**

Diagnóstico^{4,5,10-24}

- Manifestaciones clínicas

Estas se expresan de diferentes maneras, pero cuando se trate del SAF primario es importante orientarse en las manifestaciones clínicas mayores y menores. Las primeras están relacionadas con los fenómenos trombóticos venosos y arteriales, abortos y muertes fetales recurrentes; las segundas, con lesiones cutáneas, neurológicas, cardíacas, anemias hemolíticas y renales, entre otras, ya que estas pueden ser muy variadas según órgano y vaso (grande o pequeño). Por eso algunos autores las dividen en tromboembolismo de grandes vasos y microangiopatía trombótica.

Recientemente la *ACOG*, ha señalado que el SAF se presenta en 70 % vinculado al sexo femenino, con predominio en mujeres en edad reproductiva (de 20-40 años). Esto determina, además, una frecuencia en el embarazo, que ha variado de un autor a otro. Así, Harris plantea que de 1,8 a 4,3 % de las gestantes presentan anticuerpos con valores superiores a 5 GPL y MPL, pero otros investigadores han referido valores mayores, lo cual se aleja de una frecuencia unánime. Las discrepancias pudieran estar basadas en la selección de la población obstétrica en general y en el nivel a partir del cual consideran los títulos de anticuerpos como positivos. Un consenso del 2006 aprobó una frecuencia de 1 a 5 % como la más aceptada.

La mayoría de los eventos trombóticos son venosos en 65–70 % de las pacientes, con primacía en los miembros inferiores, pero pueden aparecer otras localizaciones venosas: vena suprarrenal, renal, cava inferior, porta, mesentérica y suprahepática (síndrome de Budd-Chiari); asimismo, las arteriales, que se presentan en menor proporción, pueden

aparecer básicamente a nivel central, muchas veces manifestadas como un infarto cerebral, así como también en localizaciones atípicas: arteria de la retina, subclavia y braquial. Al respecto, en estudios prospectivos recientes se refiere que puede presentarse trombosis en 5–12 % de las gestantes y puérperas e, incluso, aparecer tromboembolismo pulmonar (TEP) en 50 % de estas.

Las manifestaciones obstétricas de relevancia son el aborto o pérdida fetal recurrente y Nilsony fue el primero en describirlas. Un número elevado de ellas ocurren en el período fetal mayor de 10 semanas de gestación. En un estudio reciente se describió que 50 % de las gestantes con SAF perdieron los embarazos durante el período fetal, en comparación con solo 10 % de los controles; también se halló que 84 % de las mujeres con SAF presentaron muerte fetal, en relación con 24 % de los controles; no obstante, las pérdidas de los embarazos, aunque ocurren en este síndrome antes de la décima semana, son más frecuentes en la población general. Por tanto, esos elementos justifican que se requieran 3 pérdidas embrionarias o preembrionarias como elemento para categorizar el síndrome.

En la mayoría de las investigaciones se plantea la presencia de anticuerpo antifosfolípido y una frecuencia de pérdidas recurrentes del embarazo en 5–20 %.

La preeclampsia es otra manifestación del SAF, caracterizada por su instalación temprana (antes de las 34 semanas) y que en la mayoría de las gestantes se presenta en sus formas graves. La frecuencia planteada por el ACOG es de 11–17 %, por lo cual se considera un riesgo de 5,5 para la hipertensión inducida por el embarazo y de 8,1 para las formas graves.

El crecimiento intrauterino retardado asociado a SAF, es de 15–30 %, aunque algunos autores ponen en duda la existencia de una relación directa. De todas maneras, el daño placentario que acompaña el SAF puede explicarlo; también se relaciona con la aparición de parto pretérmino.

- Manifestaciones no obstétricas

Existe un grupo de manifestaciones no obstétricas, que fueron señaladas anteriormente cuando se hizo referencia a las localizaciones de la trombosis. A continuación se hará alusión a las lesiones de órganos y sistemas.

La trombocitopenia es una manifestación hematológica común en este síndrome, con frecuencia entre 20–50 %. Durante muchos años estuvo considerada entre las manifestaciones clínicas esenciales para el diagnóstico, aunque más recientemente se ha preferido su exclusión. En su presentación, generalmente no es tan grave como para causar sangrado.

Otras manifestaciones clínicas importantes son la presencia de anemia hemolítica en rango de 10–20 %, el livedo reticular y la úlcera cutánea. Estas constituyen, según algunos autores, expresión de lesiones dermatológicas consecutivas al síndrome.

Desde el punto de vista cardiovascular, son manifestaciones las alteraciones valvulares, principalmente las vegetaciones de las válvulas mitral y aórtica. En la bibliografía consultada se ha hecho referencia a casos de reemplazo valvular en pacientes con SAF, también puede presentarse trombosis en el sitio de las arterias coronarias como causa de infarto. Entre las manifestaciones renales se encuentra la nefropatía por SAF, considerada una nefropatía vascular asociada con hipertensión e insuficiencia renal aguda o crónica, que se representa histológicamente por un proceso vasooclusivo con microangiopatía trombótica

aguda y crónica, con microtrombosis y fibrosis hiperplásica de la íntima arterial, que conlleva a la conocida **atrofia cortical subcapsular isquémica**.

Una categoría del síndrome ya acreditada y que establece un curso desfavorable, dado por oclusiones vasculares múltiples con toma de varios órganos, es el conocido síndrome antifosfolipídico catastrófico, el cual se presenta en 1 % de los pacientes con toma de, al menos, 3 sistemas u órganos que lleva a la muerte en días o semanas. Los órganos más afectados son riñón, pulmón y sistema nervioso y central.

- Criterios de laboratorio^{7,15}

La primera afirmación para el diagnóstico de laboratorio es que han sido planteados anticuerpos antifosfolipídicos contra un número importante de lípidos con carga negativa y de proteínas unidas a estos; sin embargo, para el diagnóstico, solo son aceptados internacionalmente los anticuerpos para el anticoagulante lúpico, los anticardiolipina y los anti beta 2 glicoproteína I.

Las inmunoglobulinas que actúan como anticuerpos son básicamente la IgG, IgM, IgA. Esta última, como elemento relevante de expresión de anticuerpos anticardiolipínicos, se mantiene dudosa y no debe realizarse el diagnóstico de SAF solo teniendo en cuenta su presencia. Esencialmente, los anticuerpos anticardiolipínicos han sido estandarizados en la Universidad de Louisville, Kentucky. Así, se ha usado el suero con antifosfolípidos, al que se le han dado determinados valores numéricos llamados unidades GPL para las IgG y MPL para las IgM. De esta manera, los resultados han sido informados en términos semicuantitativos: negativos, positivos bajos, medianamente positivos y altamente positivos.

El anticuerpo lúpico se ha determinado indirectamente en plasma, mediante pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos.

Los anticuerpos anti beta 2 glicoproteína I son comúnmente determinados por pruebas inmunoabsorbentes e incluyen IgG e IgM. Al respecto, internacionalmente se informan como unidades *known*, es decir, SGU y SMU para las inmunoglobulinas G y M, respectivamente.

Durante el consenso de Sapporo, se logró reducir por primera vez, los elementos clínicos a trombosis arterial o venosa y pérdidas gestacionales, los cuales se mantienen en el consenso del 2006 y son aprobados actualmente por el ACOG, pero se modificaron los de laboratorio, en el intervalo de tiempo para su confirmación.

- Criterios clínicos⁷⁻¹⁵

1. Uno o más episodios de trombosis venosa o arterial
2. Morbilidad obstétrica
 - a) Uno o más muertes fetales inexplicables en feto morfológicamente normal (con más de 10 semanas) corroborado por ecografía o por examen directo del feto.
 - b) Uno o más nacimientos prematuros antes de las 34 semanas de gestación en neonatos morfológicamente normales, debido a eclampsia, preeclampsia grave o a insuficiencia placentaria.
 - c) Tres o más pérdidas espontáneas antes de las 10 semanas de gestación con causas cromosómicas paternas o maternas excluidas y sin alteraciones anatómicas u hormonales en la madre.

- Criterios actuales de laboratorio⁷⁻¹⁵

1. Lupus anticoagulante deberá estar presente en plasma en 2 o más ocasiones con un mínimo de 12 semanas de separación y se interpretan como presentes o ausentes.
2. Anticuerpos anticardiolipínicos IgG y/o IgM, presente en suero o plasma con títulos medianos o altos (títulos de más 40 unidades GPL o MPL o mayor del 99 percentil) en 2 ocasiones, con 12 semanas de separación como mínimo.
3. Anti beta 2 glicoproteína I de IgG o IgM en suero o plasma, en valores mayores del 99 percentil en 2 o más ocasiones y como mínimo 12 semanas de separación.

Un criterio clínico y uno de laboratorio conforman el diagnóstico del síndrome.

Tratamiento en el embarazo y en el período posparto^{6,7,15,25-34}

El tratamiento de los pacientes con este síndrome es controvertido, pero en las gestantes se seguirán las pautas más actualizadas.

En 1982, Lobbe sugirió el uso de aspirina combinada con prednisona cuando existía pérdida fetal recurrente, pero se le conceden efectos adversos importantes a la prednisona, tales como osteoporosis, intolerancia a la glucosa y depresión inmune con aparición de sepsis.

Branco (1984), introdujo el uso de la heparina para el tratamiento de la pérdida fetal recurrente, en dosis de 15 000 U/día en el primer trimestre y 20 000 en los 2 restantes. Como efectos adversos de la heparina pueden mencionarse la hemorragia, la osteoporosis y la trombocitopenia. Es una consideración casi unánime que la combinación de heparina y prednisona no es recomendada por la posibilidad de fracturas osteopénicas. Al respecto, en algunas revisiones han sido comparadas dosis bajas de aspirina y prednisona, así como de heparina y aspirina, con resultados similares.

Otros tratamientos utilizados han sido la inmunoglobulina humana recombinante de tercera generación, en dosis de 0,5 g/kg, administrada por vía intravenosa durante 2 días seguidos y repetir cada 4 semanas (desde la sexta semana hasta la 35), pero en estudios recientes se señalan resultados controversiales, de manera que no es considerada una terapia efectiva. Algunos autores refieren una menor incidencia de crecimiento intrauterino retardado con el uso de inmunoglobulinas. Se ha utilizado en pacientes que no responden al tratamiento con heparina o prednisona. Según la ACOG, no se recomienda debido a su alto costo, además de que siempre se ha utilizado asociada a la heparina sin aportar beneficios adicionales.

El clopidrogel es un antiagregante incorporado recientemente, que bloquea los receptores de adenosín fosfato y se recomiendan dosis de 75 mg diarios; asimismo, han sido empleados los intercambios de plasma para reducir las concentraciones de anticuerpos antifosfolipídicos.

Una referencia del consenso del 2006 estableció que los pacientes con SAF que hayan presentado algún evento clínico, deberán llevar tratamiento con heparina durante largo plazo y que solo después de permanecer 6 meses asintomáticos y sin presencia de anticuerpo, podrá suspenderse la terapia y evaluarse el uso de aspirina o clopidrogel.

Lineamientos terapéuticos generales

En pacientes que necesiten tratamiento con heparina se recomienda una dosis de 7 500 U por vía subcutánea, cada 12 horas en el primer trimestre y de 10 000 U cada 12 horas en el segundo y el tercero.

En el caso de los corticosteroides, se recomiendan dosis de 40 mg diarios hasta las 24 semanas y luego 10 mg hasta el término del embarazo.

La mayoría de los esquemas terapéuticos con aspirina se recomiendan en dosis bajas (80 mg diarios).

El tratamiento con heparina deberá comenzarse lo más precoz posible durante el embarazo y mantenerse hasta 24-48 horas antes del parto. Podrán usarse tanto las heparinas no fraccionadas (HNF) como las fraccionadas (HBPM). Con estas han sido reducidos los riesgos de trombocitopenia, osteopenia y de osteoporosis, descritos en el tratamiento con HNF. Los cumarínicos solo deberán emplearse después del parto.

Una combinación aceptada es la utilización de 40 mg/día de prednisona, más 80 mg de aspirina, lo cual genera buena supervivencia fetal, pero se ha visto superado por los regímenes de heparina más aspirina.

El empleo de la combinación de heparina con aspirina ha mostrado resultados adecuados, con una supervivencia fetal de 71 % aproximadamente, comparado con aspirina sola.

La monitorización de la anticoagulación puede ser difícil, puesto que se produce interferencia de los anticuerpos antifosfolipídicos con las pruebas de coagulación. En este sentido, las HBPM ofrecen mayor seguridad y no requieren control analítico.

RECOMENDACIONES ACTUALES

Si existe antecedente de pérdida fetal recurrente en el primer trimestre, pérdida fetal en el segundo o tercer trimestre, así como trombosis placentaria o presencia de trombocitopenia materna, entonces está indicada la aspirina (80 mg/día) **en la etapa preconcepcional**.

El ACOG recomienda tener en cuenta 2 grupos: las pacientes con SAF y antecedente de trombosis y las que no lo tienen. En las primeras, los expertos recomiendan **anticoagulación profiláctica con heparina durante todo el embarazo y 6 semanas después del parto**; sin embargo, el tratamiento en mujeres que no han presentado evento trombotico no ha sido bien definido.

- Para mujeres con SAF y una historia de feto muerto o pérdida gestacional recurrente, pero sin antecedente de trombosis, se recomienda **dosis baja profiláctica de heparina y aspirina durante todo el embarazo y 6 semanas después del parto**.
- En gestantes que han tenido pérdida fetal esporádica puede recomendarse heparina y aspirina a dosis bajas.
- Para mujeres que no tuvieron trombosis ni pérdida gestacional, la mayor recomendación es la vigilancia clínica, aunque algunos proponen el uso profiláctico con heparina en el embarazo por el riesgo de desarrollar trombosis en 3 a 10 años. Otros señalan que puede ser evaluada la anticoagulación profiláctica en el posparto, opinión que no comparte este autor.
- El ACOG recomienda la vigilancia mediante ecografía seriada hasta el tercer trimestre del embarazo.

- No deben usarse los anticonceptivos orales que contienen estrógeno, por lo cual se recomienda la anticoncepción hormonal solo con gestágenos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harris EN, Chan JK, Asherson RA. Thrombosis recurrent fetal loss and thrombocytopenia. Predictive value of the anticardiolipin antibody test. *Arch Intern Med.* 1986; 146:2153-6.
2. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derksen RH, Machin SJ, Barquinero J, et al. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine.* 1989; 68:366-74.
3. Alarcon Segovia D, Pérez Vázquez ME, Villa AR, Drenkard C, Cabiedes J. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1992; 21:275-86.
4. Orizondo Ansola R, Martínez Delgado JF, Montalván Cabrera J, Tápanes Cruz T. Prevención de las pérdidas fetales con prednisona y aspirina en pacientes con síndrome antifosfolípido primario. *MEDICENTRO.* 1999; 3(1):22.
5. Orizondo Ansola R. Las pérdidas fetales en el síndrome antifosfolípido: Nuevos mecanismos patogénicos y opciones terapéuticas. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 1999; 25(3):146-52.
6. Ramos Baquerizo P. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos y pérdida gestacional recurrente. Revisión bibliográfica. *Rev Ecuat Ginecol Obstet.* 2000; 7(3):335-9.
7. Arguedas Quesada JA. El síndrome de anticuerpo antifosfolípido. *Actualización Médica Periódica.* 2012; 132.
8. Alijotas Reig J, Vilardell Tarres M. Is obstetric antiphospholipid syndrome a primary nonthrombotic, proinflammatory, complement-mediated disorder related to antiphospholipid antibodies? *Obstet Gynecol Surv.* 2010; 65:39-45.
9. Lockwood CS. The immunobiology and obstetrics of a phospholipid anti bidis. *Obstet Gynecol Surv.* 1999; 49:432-41.
10. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006; 4:295-306.
11. Tebo AE, Jaskowski TD, Phansalkar AR, Litwin CM, Branch DW, Hill HR. Diagnostic performance of phospholipid-specific assays for the evaluation of antiphospholipid syndrome. *Am J Clin Pathol.* 2008; 129:870-5.
12. James AH. Pregnancy-associated thrombosis. *Hematol.* 2009 [citado 25 May 2011]; 1. Disponible en: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2009/1/277.full>
13. Nápoles Méndez D, Couto Núñez D. Enfermedad tromboembólica venosa en el embarazo y puerperio. Parte 1: Enfoque de riesgo y diagnóstico. *MEDISAN.* 2011 [citado 22 Dic 2011];15(10). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol_15_10_11/san121011.htm

14. Lugones Botell M, Ramírez Bermúdez M, Israel López J. Síndrome antifosfolipídico. Algunos aspectos de interés para nuestra especialidad. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 2006; 32:3.
15. The American College of Obstetrician and Gynecologists. Antiphospholipid syndrome. *Practice Bulletin.* 2012; 120(6):1514-21.
16. Berkun Y, Padeh S, Barash J, Uziel Y, Harel L, Mukamel M, et al. Antiphospholipid syndrome and recurrent thrombosis in children. *Arthritis Rheum.* 2006; 55:850-5.
17. Alving BM. Diagnosis and management of patients with the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Thrombolysis.* 2001; 12(1):89-93.
18. Galindo García C, Bernárdez Zapah F, Hernández Marin I, Ayala Aguires R. Síndrome antifosfolipídico y reproducción humana. *Rev Ginecol Obstet Mex.* 2007; 75:277-85.
19. American Collage of Obstetricians and Gynecologists. Antiphospholipis syndrome. *Practice Bulletin N° 68. Obstet Gynecol.* 2005; 106(5pt1):1113-21.
20. Yamada H, Atsumi T, Kobashi G, Ota C, Kato EH, Tsuruga N, et al. Antiphospholipid antibodies increasethe risk of pregnancy-induced hypertension and adverse pregnancy outcomes. *J Reprod Immunol.* 2009; 79:188-95.
21. Ruiz Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet.* 2010; 376:1498-1509.
22. Coronado Mestre R, López González A, Ortega Figueroa LM, Lima Rabelo Y. Síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos en Obstetricia: presentación de dos casos. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 2008 [citado 25 may 2011]; 34:1. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v34n1/gin05108.pdf>
23. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2002; 346(10):752-63.
24. Correa PA, Valderrama CO, Angel GR, Saez CJ, Villablanca OE. Síndrome antifosfolipídico y embarazo. *Rev Chilena Obstet Ginecol.* 2002; 67(3): 196-202.
25. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA.* 2006; 295:1050-7.
26. Branch DW, Andres R, Digre KB, Rote NS, Scott JR. The association of antiphospholipid antibodies with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1989; 73:541-5.
27. Nápoles Méndez D, Couto Núñez D. Experiencia de 11 años en enfermedad tromboembólica venosa en el período grávido puerperal. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 2011 [citado 12 Dic 2012]; 37(3). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/gin/vol37_3_11/gin02311.htm
28. Monagle P, Chalmers E, Chan A, DeVeber G, Kirkham F, Massicotte P, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition) *Chest.* 2008; 133:887S-968S.

29. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). Chest. 2008; 133:844S-86S.
30. Greaves M, Cohen H, MacHin SJ, Mackie I. Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. Br J Haematol. 2000; 109(4):704-15.
31. Kenet G, Lutkhoff LK, Albisetti M, Bernard T, Bonduel M, Brandao L, et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Circulation. 2010; 121:1838-47.
32. Díaz Concepción A. El síndrome antifosfolípido. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 1998; 14(2): 67-79.
33. Díaz Trujillo E, Elías Sierra R, Bordelois Abdo MS, Choo Ubals T, Fernández Fernández L. Síndrome antifosfolípido: informe de un caso. Rev Inf Cient. 2000; 27(3):7-7.
34. Díaz Concepción A, Caunedo Almagro P, Zamora González Y. Determinación del anticoagulante lúpico: experiencia de 4 años. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2005 [citado 12 Dic 2012]; 21(1). Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/hih/vol21_1_05/hih02105.htm

Recibido: 15 de diciembre de 2012.

Aprobado: 21 de diciembre de 2012.

Danilo Nápoles Méndez. Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", avenida Cebreco, km 1½, reparto Pastorita, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: danilon@medired.scu.sld.cu