



Servicio de Obstetricia y Ginecología

Hospital Universitario

Virgen de las Nieves

Granada

## SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO EN OBSTETRICIA.

*Cristina Félix Santamaría*

*10 de marzo del 2016*

### **INTRODUCCIÓN**

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad sistémica autoinmune que se caracteriza por la aparición de trombosis, venosas y arteriales, complicaciones obstétricas y presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF).

Fue descrito por primera vez en 1983 por Hughes. Su incidencia es relativamente baja, afectando con mayor frecuencia a mujeres jóvenes en edad fértil.

Se puede presentar como una patología aislada en más del 50% de los casos (SAF primario) o estar asociado a otra enfermedad autoinmune (SAF secundario), generalmente al lupus eritematoso sistémico (LES). También se puede asociar a infecciones, tumores, enfermedades hematológicas o ciertos fármacos.

## ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

Los anticuerpos antifosfolípidos constituyen un grupo heterogéneo de autoanticuerpos que se dirigen contra fosfolípidos cargados negativamente y fosfolípidos unidos a proteínas. Los más comúnmente detectados en la práctica clínica son el anticoagulante lúpico (AL), la anticardiolipina (aCL) y la anti $\beta$ 2glicoproteína I (anti  $\beta$ 2GPI).

El **AL** se detecta por métodos coagulimétricos; definiéndose como positivo o negativo, sin cuantificación posible. Se trata del anticuerpo antifosfolípido que se asocia con mayor frecuencia a trombosis y a pérdida fetal recurrente.

Los anticuerpos **aCL** son anticuerpos que reaccionan contra la cardiolipina o con complejos de cardiolipina y  $\beta$ 2-glicoproteína I. Se detectan mediante ELISA, considerándose diagnósticos únicamente los títulos moderados o altos de IgG o IgM.

Los anticuerpos **anti- $\beta$ 2-GPI** se unen directamente a la  $\beta$ 2-glicoproteína I en ausencia de fosfolípidos. Se han incluido recientemente como criterio de laboratorio diagnóstico; precisando títulos moderados o altos de IgG o IgM detectados con ELISA. Se trata del anticuerpo que se asocia en menor grado a pérdida gestacional.

También existen otros anticuerpos dirigidos contra fosfolípidos de carga negativa como los antifosfatidilserina, antifosfatidilinositol, antietanolamina.... sin embargo su utilidad clínica está aún por establecer. Esto sucede igualmente con los isotipos IgA de aCL y  $\beta$ 2-GPI que no están incluidos en los criterios diagnósticos.

Por otro lado, la detección de estos anticuerpos sigue presentando una falta de estandarización, dando lugar a una significativa variabilidad en los resultados de los diferentes laboratorios.

## **PATOGENIA**

Los anticuerpos antifosfolípidos afectan a la cascada de la coagulación. Mediante su unión a plaquetas y a células endoteliales, las activan e inducen un estado procoagulante. También producen alteraciones en la fibrinólisis, en la activación de la proteína C y la inhibición de la proteína S.

Los anticuerpos anti $\beta$ 2-glicoproteína I rompen la barrera anticoagulante creada por la anexina A5; que se encuentra sobre la bicapa de fosfolípidos del sincitiotrofoblasto y de las células endoteliales.

Por otro lado los anticuerpos antifosfolípidos producen reacciones inflamatorias. Estimulan el complemento y los monocitos, promoviendo el reclutamiento de células inflamatorias; consecuentemente producen daño tisular y endotelial, que favorece la trombosis. Dado que los anticuerpos antifosfolípidos presentan trofismo placentario, pueden causar lesiones directas sobre el trofoblasto y comprometer su implantación y desarrollo.

Un nuevo mecanismo recientemente descubierto es la activación de la vía fosfatidilinositol 3-quinasa-AKT-mTORC por los aCL y a $\beta$ 2GPI; esta vía produce inflamación de la íntima de los vasos e hiperplasia severa. De esta manera puede dar lugar a valvulopatías y lesiones endoteliales.

## **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

### **Trombosis**

La trombosis es la manifestación más frecuente. Cualquier vaso del organismo puede verse afectado, tanto de forma aguda como crónica. Resulta característico la aparición de trombosis en individuos de bajo riesgo y de forma recurrente, con tendencia a repetir en el mismo sistema.

El embarazo, el puerperio y la toma de anticonceptivos orales combinados constituyen situaciones de aumento de riesgo trombótico.

El riesgo de trombosis en gestantes con SAF se encuentra en torno al 5-12%. El riesgo anual de recurrencia es de aproximadamente un 50% tras la suspensión de los anticoagulantes después del episodio agudo de trombosis.

Las trombosis venosas son las más comunes (70%). Generalmente afectan a las venas profundas de las extremidades inferiores, pero puede aparecer en territorios atípicos como las venas porta, mesentérica, subclavia o incluso en las venas cerebrales.

Las trombosis arteriales son menos comunes (30%). Más de la mitad son cerebrales, aunque también aparecen en territorios atípicos: arterias coronarias, retinales, axilares, braquiales o incluso en las digitales.

Hay que destacar, que no todos los episodios arteriales de isquemia son trombóticos en origen. Los accidentes cerebrales isquémicos pueden también originarse a partir de vegetaciones embolizadas procedentes de las válvulas mitral o aórtica, relativamente frecuentes en estas pacientes (4%).

### **Manifestaciones obstétricas**

La pérdida gestacional recurrente es la manifestación obstétrica más frecuente.

La preeclampsia severa y precoz es otra alteración común en las gestaciones complicadas por síndrome antifosfolípido (18- 45%).

La restricción del crecimiento intrauterino y la pérdida del bienestar fetal complican alrededor de un 30% de estas gestaciones. También el síndrome se asocia a desprendimiento prematuro de placenta normoinserta.

**Trombopenia**

Es un hallazgo frecuente (40-50%) en las pacientes afectas. Por lo habitual se trata de plaquetopenias leves o moderadas, rara vez requieren tratamiento.

**Lívedo reticularis**

Alteración cutánea más frecuentemente asociada al síndrome antifosfolípido. Aparece como una coloración rojo azulada de distribución retiforme habitualmente en extremidades inferiores. Es debido a la dilatación de los capilares y arteriolas, secundario a la obstrucción del flujo.

**Trastornos neurológicos**

El síndrome puede acompañarse de migraña, corea, mielitis transversa, demencia multiinfarto o amaurosis fugaz.

**CRITERIOS DIAGNÓSTICOS**

El diagnóstico de la entidad requiere de al menos 1 criterio clínico junto con al menos 1 de laboratorio.

**Criterios clínicos**

- Trombosis vascular

Episodio de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos en cualquier tejido u órgano. La trombosis debe ser confirmada por criterios objetivos validados: hallazgos inequívocos de diagnóstico por imagen o mediante examen histológico, sin evidencia significativa de vasculitis.

- Complicaciones obstétricas
- Aborto recurrente:  $\geq 3$  abortos espontáneos consecutivos no explicados de fetos anatómicamente normales,  $<10$  semanas de gestación tras haber excluido alteraciones maternas anatómicas, hormonales así como alteraciones cromosómicas maternas y paternas.
- Al menos 1 muerte no explicada de un feto morfológicamente normal de  $\geq 10$  semanas de gestación, con morfología fetal normal documentada por ultrasonidos o por examen directo del feto.
- Al menos 1 nacimiento prematuro de un recién nacido morfológicamente normal y de edad gestacional  $<34$  semanas, debido a eclampsia o preeclampsia grave o hallazgos reconocidos de insuficiencia placentaria.

### **Criterios de laboratorio**

- Anticoagulante lúpico (AL) en el plasma, detectado de acuerdo con las Guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.
- Anticuerpos anticardiolipina (aCL) de isotipo G o M en suero o plasma a títulos medios o altos ( $>40$  GPL ó MPL ó  $>99$  percentil) y determinados por un test ELISA estandarizado.
- Anticuerpos anti $\beta 2$ -glicoproteína I de isotipo G o M en suero o plasma a título  $>99$  percentil, determinados por un método ELISA estandarizado.

La alteración de laboratorio ha de estar presente en al menos 2 determinaciones separadas entre sí 12 semanas.

La presencia de la alteración clínica y la de laboratorio no deben ser necesariamente coetáneas.

### **Indicaciones para la determinación de anticuerpos antifosfolípidos**

- Trombosis arteriales o venosas, particularmente si aparecen en individuos < 50 años y sin factor desencadenante conocido.
- Trombosis recurrentes.
- Trombosis en territorios atípicos.
- Abortos recurrentes no explicados.
- Muerte fetal inexplicada.
- Preeclampsia grave precoz.
- Crecimiento fetal intrauterino severo.
- Trombopenia.
- Lívedo reticularis.

### **SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO CATASTRÓFICO (SAC)**

Se trata de una forma grave del síndrome antifosfolípido que aparece de forma aguda como una microangiopatía multiorgánica. Se presenta en menos del 1% de los pacientes con SAF.

Suele ser desencadenada por un factor precipitante como una infección (el más frecuente), uso de anticonceptivos, retirada de tratamiento anticoagulante, cáncer, intervención quirúrgica, gestación o puerperio.

Por ello, en las gestantes con SAF, se recomienda como medida profiláctica el manejo adecuado de las infecciones así como el mantenimiento de una anticoagulación adecuada durante toda la gestación.

Los órganos más comúnmente afectados por orden de frecuencia son: riñones, pulmones, sistema nervioso central, corazón, piel, aparato gastrointestinal y glándula suprarrenal.

Clínicamente se traduce en la aparición de insuficiencia renal, hipertensión, síndrome de distress respiratorio, embolismo pulmonar múltiple, confusión y desorientación que progresan a convulsiones y coma, infarto agudo de miocardio y fallo cardiaco.

La mortalidad es de alrededor del 50%.

Criterios diagnósticos de SAFC:

- Evidencia de afectación de  $\geq 3$  órganos o sistemas.
- Desarrollo de las manifestaciones simultáneamente o en una semana.
- Confirmación de la oclusión de pequeños vasos en al menos un órgano o tejido por histopatología.
- Presencia de anticuerpos antifosfolípido: AL y/o aCL. (Si el paciente no estaba diagnosticado de un síndrome antifosfolípido, la positividad debe estar presente en 2 determinaciones separadas al menos 12 semanas.)

SAFC definido: los 4 criterios anteriores están presentes.

SAFC probable:

- 4 criterios pero con compromiso de sólo 2 órganos, sistemas y/o tejidos.
- 4 criterios sin confirmar la persistencia por laboratorio
- Criterios 1, 2 y 4
- Criterios 1, 3 y 4 y el desarrollo de un evento después de una semana pero antes de un mes.

## **SAF NEONATAL**

Es una entidad sumamente rara donde se produce trombosis neonatal; posiblemente debido al paso transplacentario de anticuerpos desde la madre hacia el neonato.

## **ASESORAMIENTO PRECONCEPCIONAL**

En las pacientes con SAF es muy recomendable una valoración preconcepcional por un especialista en enfermedades autoinmunes; con el fin de estimar el riesgo materno-fetal, determinar la seguridad de los fármacos e informar a la paciente.

Actualmente el síndrome antifosfolípido es una causa tratable de pérdida gestacional recurrente; consiguiéndose un feto vivo en alrededor del 80% de las gestaciones. Por el contrario, sin tratamiento las pérdidas gestacionales se elevan a un 80%.

Hay que tener en cuenta que pesar de la disponibilidad de tratamientos, el embarazo no se halla exento de riesgos tanto desde el punto de vista obstétrico como trombotico.

### **Valoración clínica:**

Se debe valorar el daño orgánico ocasionado por la propia enfermedad. La existencia de insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, accidente vascular cerebral e hipertensión pulmonar empeoran el pronóstico de la gestación.

También se deben investigar otros factores de riesgo de malos resultados obstétricos:

- Trombosis previa
- Anticoagulante lúpico
- Triple positividad de los anticuerpos antifosfolípidos (AL, aCL, a-β2-GPI)
- Complicaciones obstétricas previas
- Edad > 40 años
- Lupus concomitante

Mediante la Global APS Score (GAPSS) se puede estimar el riesgo de trombosis y pérdidas fetales. Se trata de una nueva escala que tiene en cuenta el perfil de anticuerpos, los factores de riesgo cardiovasculares y el tratamiento trombotrópico. Esta visita puede ser un buen momento para transmitir a la paciente la importancia de abandonar el hábito tabáquico.

Por otro lado, en determinadas situaciones se debe contraindicar el embarazo:

- Hipertensión pulmonar grave (PAP sistólica > 50 mmHg o sintomática)
- Insuficiencia cardíaca
- Fracaso renal crónico (creatinina sérica > 2,8 mg/dl)
- Ictus/trombosis en los 6 meses previos

Son contraindicaciones relativas:

- SAFEC previo
- Preeclampsia grave o síndrome HELLP a pesar del tratamiento correcto.
- Trombosis recurrente a pesar del empleo de tratamiento correcto.
- Múltiples pérdidas gestacionales a pesar del tratamiento correcto.

#### **Valoración de laboratorio:**

- Hemograma, coagulación y bioquímica.
- Análisis de orina.
- Perfil inmunológico.

#### **Valoración del tratamiento preconcepcional:**

Los anticoagulantes orales antivitamina K cruzan la placenta. Su uso durante el embarazo se ha asociado con abortos, hemorragia fetal, muerte fetal y efectos teratogénicos (embriopatía cumarínica) principalmente entre las semanas 6 y 14 de gestación.

Igualmente, los nuevos anticoagulantes orales (anti-IIa y anti-Xa) están contraindicados en el embarazo.

Por lo tanto, en una paciente con SAF en tratamiento con anticoagulación oral que manifieste deseo gestacional, es recomendable hacer controles periódicos. Una vez confirmado el embarazo se procede a la suspensión de los AVK, siempre antes de la semana 6 de gestación, sustituyéndolo por heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis anticoagulantes.

## **TRATAMIENTO**

En obstetricia, los fármacos de primera línea para el tratamiento de SAF son el AAS a dosis bajas (habitualmente 100 mg/día) y la HBPM.

El tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) a bajas dosis debe iniciarse preconcepcionalmente, mientras que la heparina se instaura una vez confirmado el embarazo. Posteriormente, la heparina se mantiene hasta el parto y la aspirina se suspende unas 2 semanas antes del parto.

La heparina puede acompañarse de efectos secundarios como sangrado, reacciones cutáneas, osteoporosis o trombopenia inducida. Con el fin de minimizar el riesgo de descalcificación ósea, en toda paciente en tratamiento con heparina parece recomendable la deambulación (1 hora al día) junto con suplementos de calcio (500-1000 mg/día) y Vitamina D (450-800 mg/día).

La pauta de tratamiento más adecuado depende del contexto clínico:

**Pacientes con AAF pero con criterios clínicos o de laboratorio que no cumplen con los criterios diagnósticos de SAF:**

Estas pacientes no presentan en sentido estricto un síndrome antifosfolípido. En estos casos no existe evidencia acerca del mejor tratamiento; por lo tanto, se debe individualizar el tratamiento junto con la paciente

La terapia puede ir desde un control obstétrico estricto sin tratamiento farmacológico, a AAS a bajas dosis hasta HBPM a dosis profiláctica.

### **Paciente con anticoagulante lúpico o aCL sin manifestaciones clínicas:**

Alrededor del 1-7% de la población sana y un 2% de las gestantes presentan positividad para estos anticuerpos, sin llegar a desarrollar manifestaciones clínicas del síndrome. En pacientes asintomáticos con AAF positivos y sin factores de riesgo menos del 1% desarrollarán una trombosis venosa profunda cada año.

El manejo de estas pacientes es objeto de controversia. Las opciones terapéuticas incluyen la abstención con vigilancia estricta o la administración de AAS a bajas dosis.

Consideración aparte merecen aquellas pacientes con AL persistentemente positivo o con aCL IgG a títulos altos; en estos casos se recomienda la utilización de heparina profiláctica asociada a AAS a bajas dosis.

### **Paciente gestante afecta de SAF obstétrico, sin antecedentes trombóticos sistémicos:**

La recomendación más aceptada es la terapia de combinación: heparina a dosis profilácticas junto con AAS a bajas dosis.

Sin embargo, en aquellas pacientes con antecedente de abortos recurrentes (<10SG) se puede usar como primera línea sólo AAS a bajas dosis.

**Paciente con SAF y trombosis previa:**

Dado el elevado riesgo de recurrencia trombotica, estas pacientes suelen seguir un tratamiento con anticoagulantes orales, con un INR de entre 2 y 3.

Durante la gestación se deben sustituir los anticoagulantes orales por HBPM a dosis anticoagulantes antes de la semana 6ª. Además, se debe añadir AAS a bajas dosis.

**Paciente con SAF que experimenta episodio agudo de enfermedad tromboembólica en la gestación:**

En términos generales, el manejo de la enfermedad tromboembólica es similar al del resto de la población. Ante la sospecha de trombosis, se recomienda la administración de HBPM a dosis anticoagulantes. En caso de confirmarse se mantendrá durante el resto de la gestación y postparto.

Consideración especial merecen aquellas pacientes que ya se encontraban en tratamiento anticoagulante; en estos casos, se sugiere incrementar las dosis de HBPM o el paso a anticoagulación oral, que podría darse entre las semanas 14-34.

**Antecedente de fracaso del tratamiento:**

- Si se realizó tratamiento sólo con AAS, se añade HBPM a dosis profiláctica en el siguiente embarazo.
- Si se realizó tratamiento con AAS y HBPM a dosis profiláctica, se usará esta última a dosis anticoagulantes.
- Si ya se realizó tratamiento con AAS y HBPM a dosis anticoagulante, se puede plantear el uso de tratamientos alternativos; informando previamente a la paciente de sus riesgos y que se trata de tratamientos que carecen de eficacia demostrada.

- En el momento actual, puede ofrecerse el uso concomitante de inmunoglobulinas intravenosas. Su administración se debe realizar en centros con experiencia, a una dosis de 400 mg/kg desde el momento preconcepcional y mensualmente hasta el parto. Se trata de un tratamiento caro y con beneficio limitado.
- En pacientes con pérdidas precoces se puede valorar el tratamiento con dosis bajas de prednisona (10 mg/día) desde la confirmación de la gestación hasta las 14 semanas.
- La plasmaféresis es otra opción disponible en casos seleccionados. Tiene el inconveniente de necesitar su uso repetido y poder causar un efecto rebote.
- Otras opciones que se plantean para los casos refractarios son el uso de la hidroxicloroquina y los antiTNF.

### **SAFC:**

El manejo de las gestantes con clínica compatible de SAFC requiere la finalización de la gestación, una vez asegurada la madurez pulmonar fetal. Además, precisa el ingreso en la unidad de cuidados intensivos y la administración de tratamiento con anticoagulantes y glucocorticoides; complementado con recambio plasmático e inmunoglobulinas intravenosas.

### **MANEJO DE LA GESTACIÓN**

La atención a la gestante afecta del síndrome antifosfolípido requiere un control multidisciplinar por especialistas en Obstetricia, Hematología y Reumatología.

Una vez diagnosticada la paciente de síndrome antifosfolípido no es necesario monitorizar los anticuerpos durante la gestación; ya que dicha práctica carece de interés.

Sin embargo, sí precisan un control específico durante la gestación; adaptando la periodicidad de las visitas a la edad gestacional y al curso evolutivo del mismo. En términos generales, en pacientes sin evidencia de morbilidad materna y sin compromiso fetal, se puede proponer el siguiente esquema de visitas:

Una vez detectado el embarazo, la primera visita se debe realizar antes de la semana 6. En esta consulta se debe revisar el tratamiento de la paciente, solicitar la primera analítica y comprobar la viabilidad de la gestación mediante ecografía.

En la ecografía de cribado del 1º trimestre (semana 12), es conveniente valorar el Doppler de las arterias uterinas como parte del cribado de preeclampsia.

En la semana 20 se realizará la ecografía morfológica, junto con la fluxometría Doppler de las arterias uterinas:

- Si se detectara un percentil de crecimiento  $< 10$  o IPm de las arterias uterinas  $>$  percentil 95 para la edad gestacional, se debería realizar una nueva ecografía de control al mes (24 semanas).
- Si la ecografía fuera normal, la siguiente ecografía de control de crecimiento fetal sería en la semana 28. En esta ecografía debería comenzarse con el estudio de la fluxometría Doppler fetoplacentaria; y su periodicidad establecerse de acuerdo con la historia obstétrica previa y la evolución clínica del embarazo.

A partir de la semana 28, es conveniente realizar controles ecográficos cada 4 semanas en la semana 32 y la semana 36.

Desde la semana 36 hasta el parto, se realizarían controles semanales con monitorización cardiotocográfica.

Además de estos controles ecográficos, la paciente precisa otras visitas intercaladas con el fin de detectar precozmente los signos y síntomas compatibles con enfermedad tromboembólica y preeclampsia. De tal manera que estas pacientes deben realizar un seguimiento cada 4 semanas desde la 12 hasta la 28 SG; cada 2 semanas desde la 28 a la 36 SG y semanalmente desde la 36 SG hasta el parto.

Aparte de las analíticas correspondientes a cada trimestre, se debe realizar un hemograma, coagulación, análisis bioquímico de la función renal y hepática junto con sedimento de orina cada 3 meses.

A la hora de realizar alguna prueba invasiva en pacientes en tratamiento con heparina, el procedimiento debería posponerse hasta 24 horas después de la última dosis terapéutica o 12 horas de la dosis profiláctica. Mientras que el tratamiento con AAS no es necesario suspenderlo.

## **PARTO**

En ausencia de complicaciones obstétricas la gestación se mantendrá hasta alcanzar el término. El parto se programará entre las 39-40 semanas en pacientes sin complicaciones con SAF trombótico, mientras que en el SAF obstétrico se puede llegar hasta la semana 40-41. Aunque en caso de antecedente de muerte fetal a término en un embarazo previo, queda a criterio del especialista determinar la semana de finalización de la gestación.

La decisión de la vía del parto dependerá de las indicaciones obstétricas; siendo preferible el parto vaginal, por menor riesgo trombótico.

Las pacientes deben conocer que en caso de sangrado vaginal o inicio de dinámica uterina, deben acudir a Urgencias sin administrarse la siguiente dosis de heparina.

En aquellas pacientes que requieran inducción o cesárea electiva y se hallen en tratamiento anticoagulante, la HBPM se reducirá a dosis tromboprolifáticas el día anterior. La anestesia epidural puede administrarse si han transcurrido más de 12 horas tras la última dosis profiláctica ó 24 horas de la terapéutica. Tras la retirada del catéter de epidural puede procederse a reinstaurar la HBPM profiláctica a las 6-8 horas y de nuevo a dosis terapéuticas al día siguiente.

En pacientes con riesgo trombótico elevado se puede programar el parto, con ingreso hospitalario previo para permitir el paso a heparina no fraccionada.

## **PUERPERIO**

En las pacientes con SAF obstétrico sin antecedentes trombóticos, la HBPM a dosis profiláctica debe mantenerse durante 6 semanas.

En las pacientes con antecedentes trombóticos, que se hallaban en tratamiento con anticoagulantes orales, deben reiniciarlos tan pronto sea posible (a partir del 4º-5º día postparto). Mientras, el tratamiento con HBPM debe mantenerse hasta alcanzar un INR terapéutico.

En las pacientes con AAF persistentes pero sin criterios clínicos para SAF, se recomienda el uso de HBPM a dosis profilácticas durante al menos 1 semana.

Tanto la heparina como los AVK pueden administrarse durante la lactancia.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Síndrome antifosfolípido. Protocolos Asistenciales en Medicina Perinatal. Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología. 2008.
2. Hospital Universitari Clinic. Barcelona. Protocolo: Síndrome antifosfolipídico y embarazo. Protocolos en Medicina Materno-Fetal y Perinatal. Disponible en: <http://medicinafetalbarcelona.org/clinica/>
3. Hospital Virgen de las Nieves. Granada. Protocolo: LES y SAAF en el embarazo. Protocolos Obstetricia HVN.
4. Merashli M, Hassan A, Noureldine M, Uthman I, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome: an update. *Eur J Clin Invest.* 2015; 45 (6): 653–662.
5. Levy RA, dos Santos FC, de Jesús GR, de Jesús NR. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome during pregnancy: diagnostic concepts. *Front. Immunol.* 2015; 6(205): 1-4.
6. Cervera R, Espinosa G. The anti-phospholipid syndrome: 30 years in the forefront (1983-2013). *Rheumatology.* 2013; 52:1347-1348.
7. Raimondi R, Der Parsehian S. Síndrome antifosfolípido en el embarazo: características clínicas, diagnóstico, patogénesis y tratamiento. *Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá.* 2010; 29(4): 147-154.
8. Pouymiró Pubillones PO, Pouymiró Brooks Y, Pouymiró Brooks I. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. *Medisan.* 2012; 16(3): 429-444.

9. Tebo AE. Antiphospholipid syndrome and the relevance of antibodies to negatively charged phospholipids in diagnostic evaluation. *Lupus*. 2014; 23: 1313–1316.
10. Mohamed KAA, Saad AS. Enoxaparin and aspirin therapy for recurrent pregnancy loss due to anti-phospholipid syndrome (APS). *Middle East Fertility Society Journal*. 2014; 19: 176–182.
11. Scoble T, Wijetilleka S, Khamashta MA. Management of refractory anti-phospholipid syndrome. *Autoimmunity Reviews*. 2011; 10: 669–673.
12. Pérez Gómez A. Protocolo terapéutico del embarazo en una paciente con lupus eritematoso sistémico y/o síndrome antifosfolípido. *Medicine*. 2013; 11(32): 2006-2011.
13. Rose HL, Khoon Ho W. Management of very high risk pregnancy with secondary anti-phospholipid syndrome and triple positivity to the anti-phospholipid antibodies. *J Thromb Thrombolysis*. 2014; 38: 453–456.
14. Wu CQ, Kustec VE, Brown RN, Martin MC, Filion K. The Medical Management of Antiphospholipid Syndrome in Pregnancy. A Meta-Analysis. *Obstet Gynecol.*. 2014; 123 (5): 178S-179S.
15. Lockshin MD. Pregnancy and Antiphospholipid Syndrome. *Am J Reprod Immunol*. 2013; 69: 585–587.
16. Danza A, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome in obstetrics. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2012; 26: 65–76.

17. Galarza-Maldonado C, Kourilovitch MR, Pérez-Fernández OM, Gaybor M, Cordero C, Cabrera S, et al. Obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity Reviews*. 2012; 11: 288–295.
  
18. Gutiérrez Pimentel MJ, Blanco-Molina A, de Cos-Hörs C, Khouri Choufani J, Martín Suárez I, Martínez Benavides M, et al. Trombosis en el embarazo, complicaciones vasculares gestacionales y fallo de implantación. Barcelona: Esmon Publicidad S.A.; 2014.