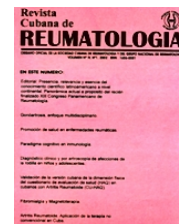


Revista Cubana de *Reumatología*

Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología
Volumen XV Número 2, 2013 ISSN: 1817-5996

www.revreumatologia.sld.cu



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Sistema Inmune y embarazo: características generales en mujeres sanas y en pacientes con enfermedades reumáticas

Immune System and pregnancy: topics in both healthy women and rheumatic patients

Torres Lima Ana María*, Hernández Cuéllar María Victoria**, Rodríguez Torres Ana Yolanda***

* MSc, Especialista de 2do. Grado en Inmunología.

** MSc, Especialista de 1er. Grado en Inmunología.

***Interna de medicina, Alumna ayudante de Medicina Interna

Centro de Reumatología. Hospital Docente Clínico Quirúrgico "10 de Octubre". Facultad de Ciencias Médica "10 de Octubre". Hospital Docente Clínico Quirúrgico "General Calixto García". Facultad de Ciencias Médica "General Calixto García". Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

RESUMEN:

Durante el embarazo, el sistema inmune funciona como un caso particular de tolerancia frente a antígenos semiallogénicos, lo cual constituye una excepción en los postulados de la transplantología. Felizmente para nuestra especie, estos mecanismos son muy eficientes y permiten que el binomio madre/feto convivan en armonía. En esta revisión enfatizamos en aquellos mecanismos inmunológicos y hormonales que están involucrados en la tolerancia durante la gestación y en las pacientes con enfermedades autoinmunes reumáticas, en las cuáles estos mecanismos de tolerancia a lo propio están alterados como parte intrínseca de la patogenia de su enfermedad están alterados, los embarazos pueden o no producir cambios en el curso clínico de su enfermedad y cuáles recomendaciones son aconsejables para llevar a buen término un embarazo en pacientes reumáticas.

Palabras clave: embarazo, tolerancia inmunológica, enfermedades reumáticas

ABSTRACT

Immune system's tolerance to semi-allogenic antigens during pregnancy is a particular case of response, very efficient in order to maintain the safety of binomius mother/foetus. In this review we emphasizes in those immunological and hormone mechanisms which are involved in tolerance to pregnancy. We also focus in patients with rheumatic autoimmune diseases, in which immunological tolerance mechanisms are broken as part of the pathogenesis of their diseases, whose pregnancies could ameliorate or worsened their conditions, and which recommendations would be usefully for these patients in order to have healthy pregnancy and babies.

Keywords: pregnancy, immunological tolerance, rheumatic diseases

INTRODUCCIÓN:

De todos los eventos fisiológicos que se relacionan con la viabilidad del producto de la concepción, para que el embarazo llegue a feliz término, la disparidad genética que existe entre las células del embrión/feto (cuyos marcadores antigénicos resultan, de la unión de los genes codificados por los cromosomas del padre y de la madre y de las recombinaciones que puedan haber ocurrido durante la unión de ambos para dar lugar al núcleo de las células embrionarias iniciales) el reconocimiento de estas disparidades entre el sistema inmune de la madre y los antígenos fetales “extraños” resulta un desafío que no sólo trasciende los postulados de la vigilancia inmunológica indispensable para mantener la salud frente a antígenos exógenos potencialmente patógenos, o antígenos propios modificados (como células tumorales o senescentes); sino que también trasciende los postulados clásicos de la tolerancia a los antígenos propios, que permite mantener la homeostasis y evita el desarrollo de enfermedades autoinmunes, aún en aquellos eventos de “autoinmunidad fisiológica”. Podemos entonces considerar el comportamiento del sistema inmune durante el embarazo como un caso particular de Tolerancia frente a antígenos semiallogénicos (que difieren en la mitad del genoma), tanto por la madre hacia el feto, permitiendo que el embarazo llegue a término, como por parte de las células inmunocompetentes del feto, que según van alcanzando su desarrollo ontogénico, tienen que tolerar los tejidos maternos. Felizmente para nuestra especie, estos mecanismos funcionan muy eficientemente y permiten que el binomio madre/feto convivan en la armonía que permite que el final de la gestación sea el nacimiento de otro individuo, con todas sus potencialidades y que la madre conserve su capacidad reproductiva.¹

DESARROLLO

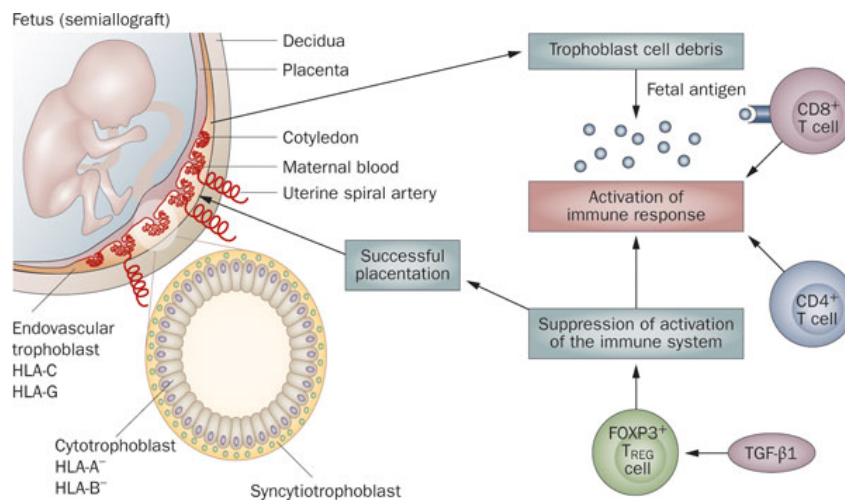
El embarazo constituye un caso particular de injerto en un sitio de “privilegio inmunológico” que es el resultado de múltiples

mecanismos que participan en el mantenimiento de la tolerancia del binomio materno-fetal y resulta desde los mecanismos involucrados un caso sui generis ha intrigado a inmunólogos y transplantólogos durante más de 60 años.²

Desde 1953 en que Medawar introdujo el término de tolerancia inmunológica, el ejemplo clásico fue el de un feto, que constituye un caso especial de “transplante alogénico” para el sistema inmune de la madre. Con la hipótesis de que el feto es capaz de sobrevivir, porque la interacción entre el feto y la madre es regulada e inhibida, a causa de la pérdida de la expresión de los antígenos fetales (por la separación anatómica entre madre y feto) o por una supresión funcional de los linfocitos maternos. Mientras el Sistema Inmune (SI) materno conserva la capacidad para responder a los antígenos foráneos, los mecanismos de tolerancia están sobre-regulados para proteger al feto de los ataques inmunológicos materno.¹⁻³

Un feto es un aloinjerto, que su contenido antigénico proviene la mitad de la madre y la mitad del padre. Diversos mecanismos previenen el rechazo inmunológico del feto durante un embarazo exitoso. Los antígenos del Complejo Principal de Histocompatibilidad (CPH o MHC por las siglas en inglés de Major Histocompatibility Complex) de clase II, así como muchos antígenos clase I de gran polimorfismo, como los HLA-A y HLA-B no se expresan en los trofoblastos que originan la placenta. Por contraste, los citotrofoblastos extravasculares invasivos y las células trofoblásticas endovasculares expresan una subserie única de alelos MHC clase I, HLA-C y HLA-G. Los detritos de los trofoblastos necróticos o apoptóticos se liberan a la circulación periférica materna y activan al sistema inmune materno. Subsecuentemente, las células T reguladoras (Treg) activadas (FOXP3+CD4+CD25+) inducen tolerancia a los antígenos fetales específicos, suprimiendo la activación del Sistema Inmune.⁴

Figura 1 Mecanismos celulares que participan en la tolerancia hacia el feto alogénico



Fuente: Nature Reviews Immunology. January 2013; 13: 23-33

El feto en desarrollo tiene que aprender activamente a tolerar los antígenos benignos o sufrir las consecuencias de la ruptura de la tolerancia. La tolerancia a los antígenos propios que previene el desarrollo de enfermedades autoinmunes se logra tanto por la delección de los clones de de células T autorreactivas en el timo (delección central), como por la influencia de las células Treg en periferia.²

Las células T CD4 + fetales tienen una fuerte predisposición a diferenciarse en células Treg tolerogénicas que promueven activamente la tolerancia a lo propio y a los antígenos quiméricos de las células maternas que residen en los tejidos fetales. Estudios recientes sugieren que los antígenos contenidos en el semen paterno “dirigen” el desarrollo de las células T CD4 + del feto hacia células Treg.^{3,4}

Entre otros mecanismos que involucrados en la tolerancia materno-fetal se ha encontrado que la enzima indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) que intervienen en la vía del metabolismo del triptófano, participa en la generación de células Treg y en la inhibición de las funciones de los linfocitos T CD8 + efectoras previniendo mediante la vía de la apoptosis de esta población celular, las pérdidas fetales.⁵

A medida que el feto se acerca al nacimiento, tiene que ocurrir una transición crucial entre el sistema inmune tolerogénico fetal y un sistema inmune defensivo “tipo adulto” que le permita combatir los patógenos durante la vida extrauterina.^{2,5}

En la figura 1 encontramos los mecanismos celulares que participan en la tolerancia hacia el feto alógeno.⁵

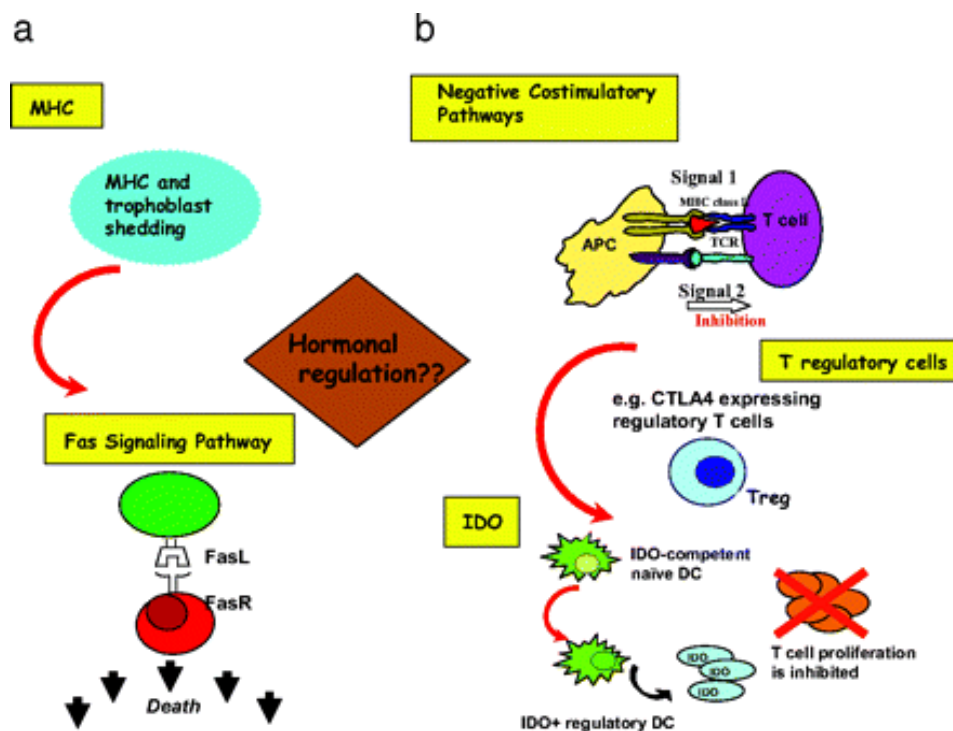
La interacción inmunológica entre el feto y la madre es una comunicación paradójica que está regulada por la presentación de los antígenos fetales y/o por la reacción del sistema inmune de la madre a estos antígenos. Hay avances significativos en la comprensión de las anomalías en la relación materno-fetal en la unión placentaria que pueden provocar trastornos gestacionales. El reconocimiento inmunológico de la gestación es vital para el mantenimiento de la misma y el reconocimiento inadecuado de los antígenos fetales puede causar aborto. En este evento participan elementos inmunológicos complejos, entre los que se encuentran los antígenos HLA.⁶

El embarazo exitoso se considera un ejemplo biológico de aceptación de in transplante semialógeno, en el cual el feto semialógeno está protegido del ataque del sistema inmune materno.⁷ Estos cambios se muestran en la figura 2.

Interacciones entre los múltiples mecanismos de la tolerancia materno-fetal:

- a) HLA-G asociado a MHC podría conducir probablemente a la apoptosis de las células T alógenas vía Fas-FasL.
- b) Las células Treg son componentes críticos en el mantenimiento de la tolerancia periférica a los auto-Ags específicos de los tejidos.
- c) Mecanismo mediado por la enzima IDO

Figura 2 Cambios del sistema inmune en el embarazo normal



Fuente: Journal of Immunology March 15, 2007 178(6): 3345-3351

Si consideramos el balance entre las citocinas que participan en la respuesta inmune, el embarazo se contempla como un estado con predominio de citocinas Th1, aunque diversas citocinas Th2 son vitales en el embarazo temprano.⁸

Una de las modificaciones más importantes durante la gestación es el cambio Th1/Th2 debido al incremento progresivo de progesterona y estrógenos. A niveles altos, los estrógenos principalmente suprimen las citocinas Th2 y estimulan las respuestas inmunes mediadas por citocinas Th2, así como la producción de anticuerpos.⁹

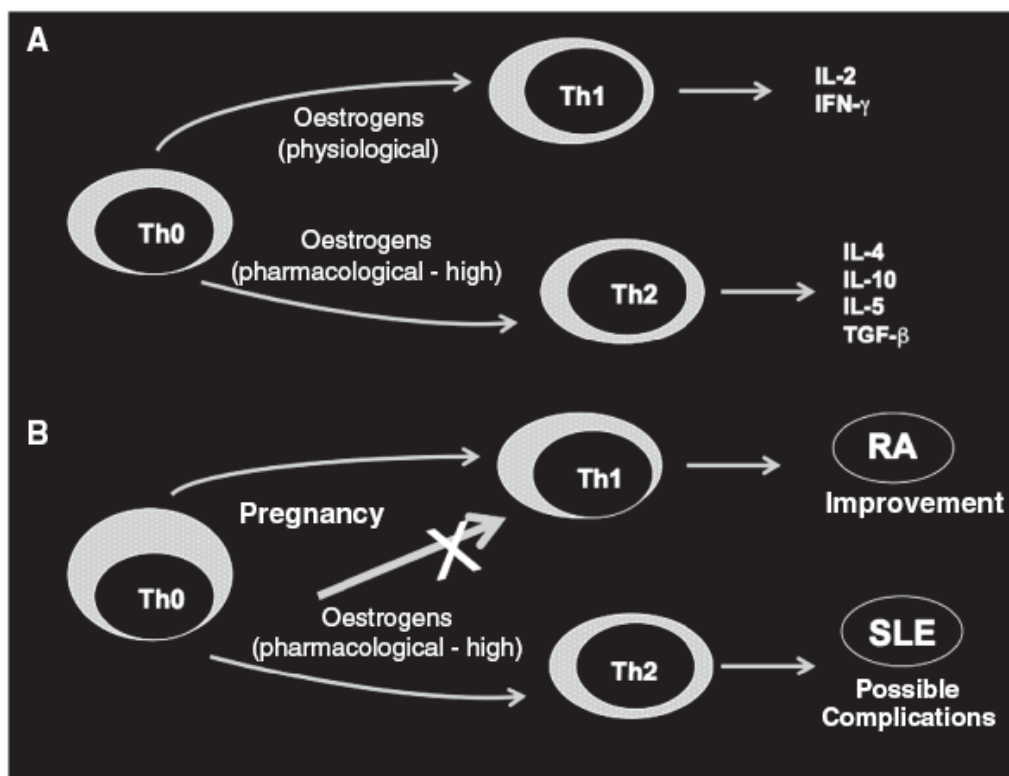
Por esta razón las enfermedades mediadas por Th1, como la artritis reumatoide (AR) tienden a la mejoría, mientras que las mediadas por Th2, como el lupus eritematoso sistémico (LES) empeoran durante los embarazos.¹⁰

EMBARAZO Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Las enfermedades reumáticas ocurren frecuentemente en mujeres en edad fértil y existe la convicción de que la influencia hormonal determina el desarrollo del embarazo y el curso de la enfermedad durante este período.

Durante el embarazo ocurren grandes cambios hormonales y el incremento de hormonas esteroideas libres incluyendo glucocorticoides, progesteronas y estrógenos ocasiona cambios en las células inmunocompetentes tales como los linfocitos B, linfocitos T y monocitos, como consecuencia de ello las manifestaciones clínicas de las enfermedades reumáticas autoinmunes se modifican de acuerdo a la fisiopatología de las mismas de manera tal que algunas mejoran ,otras permanecen sin cambios y otras empeoran durante el embarazo de ahí la importancia del conocimiento de estos aspectos para el reumatólogo. La evolución del embarazo puede estar amenazada por presencia de autoanticuerpos y por daño de diferentes órganos ocasionados por enfermedades reumáticas sistémicas y también por diferentes grados de vasculitis implicados en estas patologías. Los efectos de los autoanticuerpos maternos sobre el feto y recién nacido son bien conocidos mientras que aún queda mucho por conocerse en cuanto a los posibles efectos sobre el desarrollo de niños nacidos de madres con enfermedades autoinmunes reumáticas.¹¹⁻¹³

Figura 3 Efectos inmunomodulatorios de los estrógenos. (A): Estrógenos séricos en concentraciones fisiológicas están implicados en maduración de linfocitos Th0 a Th1. (B) Los estrógenos en concentraciones farmacológicas y durante el embarazo (concentraciones altas) favorecen la maduración de Th0 hacia Th2 y activación de linfocitos B.¹⁴



Fuente: *Rheumatology* 2011;50(4):657-664

Existen numerosas evidencias epidemiológicas, clínicas e inmunológicas sobre el rol que desempeñan las hormonas

sexuales en el desarrollo etiopatológico de enfermedades reumáticas, así se conoce que los estrógenos aumentan la

proliferación celular y la respuesta inmune humoral, mientras los andrógenos tienen efectos contrarios. En la actualidad se estudian factores importantes que pueden influir en los efectos de los estrógenos tales como los diversos receptores para ellos, las células blanco sobre las que actúan y la influencia de las concentraciones de estrógenos así como otros posibles efectos opuestos que podrían ejercer los metabolitos estrogénicos periféricos en la proliferación celular humana.¹⁴⁻²⁰

La figura 3 muestra los efectos inmunológicos de los estrógenos como vemos:

- a) Los estrógenos séricos en concentraciones fisiológicas están implicados generalmente en la maduración de células Th0 a células Th1 linfocitarias. En concentraciones farmacológicas y correspondientes al embarazo o sea, altas, sin embargo favorecen la maduración celular de células Th0 hacia poblaciones tipo Th2 e inducen la activación de linfocitos B.
- b) Por otra parte durante el embarazo a medida que aumentan las concentraciones séricas de estrógenos se favorece un cambio hacia la proliferación celular Th2 y es lo que explica que las enfermedades mediadas fisiopatológicamente por respuestas Th1 tales como la artritis reumatoide mejoran clínicamente (50-75 %), mientras que aquellas mediadas por respuestas Th2 como el lupus eritematoso sistémico pueden empeorar y de hecho se describen posibles complicaciones en un 40-70 % de los casos.¹³

Otros elementos fisiopatológicos encontrados son que en células mononucleares de sangre periférica de pacientes con LES se muestra un incremento de anti-DNAc y de IL-10 en respuesta a los estrógenos y por otra parte la terapia sustitutiva de estrógenos en mujeres post-menopáusicas con LES eleva las complicaciones de forma ligera a moderada. El uso de anticonceptivos orales se considera un factor de riesgo para el LES.^{21,22}

Actualmente está bien establecido que las hormonas sexuales femeninas desempeñan un rol importante en la etiología y curso de las enfermedades inflamatorias crónicas de origen autoinmune ya que el ciclo menstrual, el embarazo, la menopausia y los anticonceptivos orales se consideran factores significativamente influyentes. El embarazo es un estado de altas concentraciones de hormonas sexuales y simultáneamente un diálogo celular recíproco entre madre y feto. Durante el embarazo, el equilibrio hormonal, bioquímico e inmunológico materno cambia en dependencia de la etapa del embarazo, sin embargo, en todas las etapas se mantiene una tolerancia inmunológica hacia el feto semiallogénico. En relación con la patogenénesis de las enfermedades reumáticas autoinmunes los síntomas clínicos varían desde algunas que mejoran

espontáneamente durante el embarazo hasta otras que permanecen activas o se complican seriamente. De igual forma el desarrollo del embarazo es diferente en dependencia de la extensión y severidad de la enfermedad.^{23,24}

Numerosos estudios retrospectivos y prospectivos muestran que la AR mejora durante el embarazo y empeora después del parto. Estos cambios no estuvieron asociados a los niveles de anticuerpos contra proteínas citrulinadas.

La mejoría de la AR durante el embarazo crea oportunidades de explorar en los mecanismos patogénicos de esta enfermedad. Durante el embarazo ocurre normalmente un tráfico de células y DNA de manera rutinaria entre feto y madre y viceversa.^{25,26}

El microquimerismo se refiere a un número pequeño de células o de DNA hospedado por un individuo pero que se origina en un individuo genéticamente diferente. El embarazo tiene efectos inmunológicos tanto a corto como a largo plazo, en las mujeres portadoras de AR que han mejorado durante el embarazo se han encontrado altos niveles de microquimerismo fetal en su circulación.²⁷⁻²⁹

Entre los factores que influyen la actividad de la enfermedad y los mecanismos inmunológicos de tolerancia materno fetal están las células T reguladoras CD4+CD25+FOXP3+. Estas células suprimen la respuesta inmune previniendo la enfermedad autoinmune y manteniendo la tolerancia materna fetal. En las mujeres saludables el número de células Treg aumenta durante el embarazo y declina postparto y lo mismo sucede en las pacientes con AR y así el embarazo restaura la función Treg creando un medio de citocinas antiinflamatorias en el tercer trimestre momento de máxima mejoría de la actividad de la enfermedad. En contraste con la AR, en las pacientes con LES permanece activa la enfermedad y puede complicarse más fácilmente durante el embarazo pues existen claras diferencias en los niveles de citocinas entre las embarazadas con LES y los controles.²⁷⁻²⁹

Otros estudios muestran que las complicaciones del LES no son más graves en el embarazo que el que podrían tener estas mismas pacientes sin embarazo por el desarrollo propio de la enfermedad. Los mejores predictores de una tórpida evolución del embarazo son la elevada actividad clínica y los niveles elevados de complemento sérico y de anticuerpos antiDNA de doble cadena. La pérdida del embarazo aumenta cuando existe proteinuria, anticuerpos antifosfolípidos, trombocitopenia o hipertensión al inicio de la gestación.³⁰⁻³²

En el caso de los síndromes de anticuerpos antifosfolípidos (SAF) se asocian con pérdida recurrente de embarazos por diferentes mecanismos asociados a eventos trombóticos e inflamatorios placentarios locales, pero no existe un patrón histológico de daño placentario característico de SAF primario,

luego estas lesiones no difieren de las pacientes abortadoras recurrentes SAF negativas. El logro a término de los embarazos asociados a SAF ha mejorado mucho hasta un 80 % de éxito luego de la introducción de la terapia antiagregante sola o asociada a anticoagulantes.³³⁻³⁵

Por otra parte en el caso de la vasculitis la reproducción ha pasado a ser un aspecto importante a estudiar en estas pacientes desde que el diagnóstico de vasculitis sistémicas se realiza tempranamente y con ello el tratamiento con el consecuente aumento de la calidad de vida y la supervivencia. Numerosos autores reportan mejoría del Behcet durante el embarazo y la evolución materno-fetal ha sido satisfactoria en la mayoría de pacientes con arteritis de Takayasu, Wegener y Chug Strauss cuando la actividad de la enfermedad está bien controlada. Las pacientes con vasculitis activas en el momento de la concepción o que debuten durante el embarazo tienen más riesgo de complicaciones. Se necesita un óptimo control de la enfermedad y preferiblemente la remisión o muy baja actividad de la misma antes del embarazo para lograr un buen desarrollo del mismo.³⁶

CONCLUSIONES

En resumen el paradigma en cuanto a las enfermedades reumáticas de que la AR mejora espontáneamente durante el embarazo y el LES, SAF y otras empeoran inevitablemente ha cambiado en las últimas décadas. El hallazgo de factores de riesgo determinantes así como el enfoque multidisciplinario del monitoreo de estas enfermedades durante la gestación permite en la actualidad que la mayoría de las mujeres con enfermedades autoinmunes logren embarazos favorables a término garantizando que la gestación ocurra planificadamente luego de prolongados períodos de remisión de la enfermedad o cuando exista una baja actividad de la misma. Los problemas siempre se presentan en aquellas pacientes que no responden a las terapias convencionales o con manifestaciones sistémicas orgánicas con peligro para la vida. Aunque las hormonas sexuales femeninas tienen un impacto en la etiología y curso de las enfermedades inflamatorias crónicas autoinmunes y el uso de anticonceptivos orales así como el embarazo pueden modificar los síntomas de la enfermedad, la planificación pre-embarazo y el monitoreo multidisciplinario de la paciente durante la gestación aseguran un embarazo exitoso para la mayoría de los casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Munoz-Suano A, Hamilton A. B, Betz A. G. Gimme shelter: the immune system during pregnancy. *Immunol Rev.* 241:20-38.
2. Guleria I, Sayegh M.H. Maternal Acceptance of the Fetus: True Human Tolerance. *J. Immunol.* 2007;178(6):3345-51.
3. Chen SJ, Liu YL, Sytwu HK. Immunologic regulation in pregnancy: from mechanism to therapeutic strategy for immunomodulation. *Clinical and Developmental Immunology.* 2011;2012. doi:10.1155/2012/258391
4. Burt TD. Fetal regulatory T cells and peripheral immune tolerance in utero: implications for development and disease. *Am J Reprod Immunol.* 2013;69(4):346-58.
5. Erlebacher A. Mechanisms of T cell tolerance towards the allogeneic fetus. *Nat Rev Immunol.* 2001;(1):13, 23-33.
6. Kumpel B. M, Manoussaka M. S. Placental immunology and maternal alloimmune responses. *V Sang.* 2012;102,(1):2-12.
7. Von Rango U. Fetal tolerance in human pregnancy--a crucial balance between acceptance and limitation of trophoblast invasion. *Immunol Lett.* 2008;115(1):21-32.
8. Doria A, Iaccarino L, Arienti S. Th2 immune deviation induced by pregnancy: the two faces of autoimmune rheumatic diseases. *Reprod toxicol.* 2006;22(2):234-41.
9. Bordon Y. Reproductive immunology: Hormonal support for regulatory T cells. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:156
10. Ostensen M, Förger F, Villiger PM: Cytokines and pregnancy in rheumatic disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;(6)1069:353-63.
11. Varsha J .and Caroline G. Managing pregnancy in inflammatory rheumatological diseases. *Arth Res Ther.* 2011,13:206.
12. Ostensen M., Brucato A., Carp H., Chambers C., Radboud J. E., Doria A., Gordon C. et.al. Pregnancy and reproduction in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatol.* 2011;50:657-64.
13. Gayed M., Gordon C. Pregnancy and rheumatic diseases. *Rheumatol.* 2009;46:1634-1640.
14. Cutolo M, Capellino S, Straub RH. Oestrogens in rheumatic diseases: friend or foe? *Rheumatology.* 2008; 47 Suppl 3:S2-5.
15. Buyon JP, Petri MA, Kim MY. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005;142:953-62.
16. Petri M, Kim MY, Kalunian KC. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2005;353:2550-8.
17. Ostensen M, Villiger PM. The remission of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Semin Immunopathol.* 2007;29:185-191.
18. De Man YA, Dolhain RJEM, van de Geijn FE, Willemsen SP, Hazes JMW. Disease activity of rheumatoid arthritis

- during pregnancy. Results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1241-8.
19. Doria A, Ghirardello A, Iaccarino L. Pregnancy, cytokines and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2004;51:989-95.
20. Ostensen M. New insights into sexual functioning and fertility in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2004;18:219-32.
21. Su KY, Pisetsky DS. The role of extracellular DNA in autoimmunity in SLE. *Scand J Immunol.* 2009;70:175-83.
22. Kanda N, Tsuchida T, Tamaki K. Estrogen enhancement of anti-double-stranded DNA antibody and immunoglobulin G production in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999;42:328-37.
23. Bernier MO, Mikaeloff Y, Hudson M, Suissa S. Combined oral contraceptive use and the risk of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;61:476-81.
24. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: ten questions and some answers. *Lupus.* 2008;17:416-20.
25. Merino-Ibarra E., Delgado Beltrán C. Artritis reumatoide: ¿cómo usar los fármacos en el embarazo y la lactancia?_ *Reumatol Clin.* 2011;7(4):262-66.
26. de Man YA, Bakker-Jonges LE, Dufour-van den Goorbergh.. Women with rheumatoid arthritis negative for anti-CCP and rheumatoid factor are more likely to improve during pregnancy, whereas in autoantibody positive women autoantibody levels are not influenced by pregnancy. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:420-3.
27. Yan Z, Lambert NC, Ostensen M, Adams KM, Guthrie KA, Nelson JL. Prospective study of fetal DNA in serum and disease activity during pregnancy in women with inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2069-73.
28. Rak JM, Maestroni L, Balandraud N. Transfer of the shared epitope through microchimerism in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:73-80.
29. Forger F, Marcoli N, Gadola S, Moller B, Villiger PM, Ostensen M. Pregnancy induces numerical and functional changes of CD4+CD25high regulatory T cells in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:984-90.
30. Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. Early risk factors for pregnancy loss in lupus. *Obstet Gynecol.* 2006;107:293-9.
31. Salmon J, Kim MY, Rana S. Angiogenic factor imbalance in pregnant SLE patients may explain increased risk for complications. *Arthritis Rheum.* 2009;60 :655.
32. Brucato A, Doria A, Frassi M. Pregnancy outcome in 100 women with autoimmune diseases and anti-Ro/SSA antibodies: a prospective controlled study. *Lupus.* 2002;11:203-11.
33. Sebire NJ, Backos M, El Gaddal S, Goldin RD, Regan L. Placental pathology, antiphospholipid antibodies, and pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients. *Obstet Gynecol.* 2003;101:258-63.
34. Erkan D, Patel S, Nuzzo M. Management of the controversial aspects of the antiphospholipid syndrome pregnancies: a guide for clinicians and researchers. *Rheumatology.* 2008;47 Suppl 3:S23-7.
35. Rotar Z, Rozman B, de Groot PG. Sixth meeting of the European Forum on antiphospholipid antibodies. How to improve the understanding of the antiphospholipid syndrome? *Lupus.* 2009;18 :53-60.
36. Doria A, Bajocchi G, Tonon M, Salvarani C. Pre-pregnancy counselling of patients with vasculitis. *Rheumatology.* 2008;47 Suppl 3:S3-5.

Los autores refieren no tener conflicto de intereses

Recibido: 12 de julio de 2013

Aprobado: 29 de agosto de 2013

Contacto para correspondencia. Dra. Ana María Torres Lima E-mail amtl@infomed.sld.cu

Cárdenas No 58 % Corrales y Apodaca. Habana Vieja. La Habana, Cuba. CP: 10100