

Síndrome antifosfolípido obstétrico

Obstetric antiphospholipid syndrome

Dras. Susana S. Meschengieser, Analía Sánchez Luceros

Departamento de Hemostasia y Trombosis, Instituto de Investigaciones Hematológicas "Mariano R. Castex",
Academia Nacional de Medicina

E-mail: meschengieser@hematologia.anm.edu.ar; sanchezluceros@hematologia.anm.edu.ar

Resumen

El síndrome antifosfolípido obstétrico es un desorden heterogéneo que puede manifestarse por pérdidas fetales tardías, restricción del crecimiento intrauterino, parto pretérmino por insuficiencia placentaria, preeclampsia temprana, desprendimiento prematuro de placenta, síndrome HELLP o abortos recurrentes sin otra explicación. Es una de las pocas causas tratables de pérdidas de embarazo. Los anticuerpos antifosfolípidos producen activación del endotelio, monocitos y plaquetas, aumentan la producción de factor tisular y tromboxano A2 y activan el complemento. Inducen menor secreción de gonadotropina coriónica y "disfunción trofoblástica". Entre los anticuerpos antifosfolípidos, el inhibidor lúpico es el predictor más importante de complicaciones trombóticas y obstétricas. El tratamiento habitual preventivo se basa en la administración de heparina asociada a aspirina en bajas dosis. La heparina actúa más que por su acción anticoagulante, por su inhibición del complemento. Inicialmente trabajos randomizados con pequeño número de pacientes demostraron un beneficio en la tasa de nacidos vivos con la combinación de heparina no fraccionada y aspirina, aunque estudios más recientes con heparina de bajo peso molecular no lograron repetir los mismos resultados. El manejo de estas pacientes debe ser multidisciplinario y en este momento, la elección del tratamiento debe ser individualizada, ya que se basa en estudios de valor científico relativo.

Palabras clave: síndrome antifosfolípido, pérdidas fetales, evolución obstétrica adversa.

Abstract

The obstetric antiphospholipid syndrome is an heterogeneous disorder that can cause severe morbidity like late fetal losses, intrauterine growth restriction, placental insufficiency, early preeclampsia, abruptio placentae, HELLP syndrome or recurrent abortions without other explanation. Antiphospholipid antibodies can induce activation of the endothelium, monocytes and platelets, increase the expression of tissue factor and thromboxane A2 and activate complement. These antibodies can decrease placental hormone production and

trophoblast intercellular fusion and invasion and provoke a trophoblast "dysfunction". Among the antiphospholipid antibodies the "lupus anticoagulant" seems to be the strongest predictor of thrombotic and obstetric complications. The standard treatment is based on the combination of heparin and low dose aspirin. Heparin is beneficial through its capacity of inhibiting complement activation. The benefit on the newborn rates shown by the early studies comparing unfractionated heparin and aspirin versus aspirin has not been confirmed by further studies with low molecular weight heparin. The choice of the treatment should be individualized as the available studies have limited scientific value.

Key words: antiphospholipid syndrome, recurrent pregnancy losses, adverse pregnancy outcome.

El "síndrome antifosfolípido"

El término "síndrome antifosfolípido" se utiliza para definir la asociación entre un cuadro clínico de hipercoagulabilidad y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos. El cuadro clínico puede involucrar: trombosis venosas, trombosis arteriales o de pequeños vasos en cualquier órgano o tejido; o complicaciones obstétricas como muerte fetal tardía, prematuridad, restricción del crecimiento intrauterino, síndrome HELLP o abortos recurrentes. El diagnóstico se realiza cuando el cuadro clínico está acompañado por la presencia de un inhibidor lúpico y/o anticuerpos anticardiolipinas (aCL) de título medio o alto que son persistentes a lo largo del tiempo (dos determinaciones positivas con un intervalo de 12 semanas entre ambas).

El síndrome antifosfolípido se puede clasificar en primario, cuando no existe ninguna enfermedad subyacente; o secundario, cuando se presenta en el contexto de una enfermedad por lo general autoinmune, como el lupus eritematoso sistémico, una neoplasia o enfermedades infecciosas.

Anticuerpos antifosfolípidos

Los históricos: anticuerpos anticardiolipinas e inhibidor lúpico

El primer miembro de la familia de anticuerpos antifosfolípidos fue descrito por Wassermann en 1906

en pacientes con sífilis¹. Luego se identificó el antígeno, un fosfolípido ácido presente en los extractos alcohólicos de corazón bovino llamado cardiolipina. Una de las pruebas de laboratorio más conocidas para sífilis es la VDRL (*venereal disease research laboratory*). El reactivo consta de una mezcla de cardiolipina, lecitina y colesterol en suspensión en medio acuoso. En 1938 en Estados Unidos se organizó un relevamiento epidemiológico para controlar la sífilis. A partir de ese momento, surgió la observación de la presencia de un grupo de pacientes con VDRL positiva sin evidencias clínicas de sífilis. Este grupo considerado “falso positivo biológico” estaba integrado por una proporción elevada de mujeres, algunas de las cuales presentaban desórdenes autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico².

A principios de la década de los 50, dos grupos independientes describieron la presencia de una actividad anticoagulante circulante en pacientes con lupus eritematoso sistémico^{3,4}. Aunque estos pacientes no coagulaban bien, según las pruebas de laboratorio, no tenían evidencia clínica de sangrado y paradójicamente un número significativo de ellos presentaba eventos tromboembólicos⁵. Esta actividad anticoagulante fue designada con el nombre de “anticoagulante lúpico”, que resultó poco apropiado dado que sólo en algunos casos coexiste con la enfermedad autoinmune⁶. En 1983 se introdujo un radio-inmunoensayo (RIE) en fase sólida que utilizaba cardiolipina como antígeno⁷. Este sistema, 200 a 400 veces más sensible que la VDRL, permitió el reconocimiento clínico de una asociación entre los ahora llamados aCL, el inhibidor lúpico y una variedad de manifestaciones clínicas. El RIE fue luego reemplazado por un enzimo-inmunoensayo en fase sólida (ELISA). En un principio se pensó que un mismo anticuerpo era el responsable tanto de la actividad del inhibidor lúpico como de los aCL, sin embargo, en algunos casos son actividades separables e independientes^{8,9}. Esto justifica que en la pesquisa de anticuerpos antifosfolípidos se utilicen tanto las técnicas de ELISA como los métodos coagulométricos que, por lo tanto, resultan complementarios.

¿Cuál es el verdadero epítipo de los anticuerpos antifosfolípidos?

A comienzos de los 90, dos grupos independientes descubrieron que algunos aCL requerían de la presencia de una proteína plasmática llamada “beta2-glicoproteína I” (β 2GPI) para poder unirse a la cardiolipina^{10,11}. Así se estableció una diferencia fundamental: los aCL de los pacientes con lupus eritematoso sistémico o síndrome antifosfolípido están dirigidos contra epítopos ubicados sobre la β 2GPI; los aCL de los pacientes con sífilis u otras infecciones reaccionan directamente

con la cardiolipina independientemente de la presencia de β 2GPI¹². También se demostró que la actividad AL requería de la presencia de proteínas cofactores, las principales eran la β 2GPI y la protrombina¹³.

Los anticuerpos antifosfolípidos relacionados con el síndrome antifosfolípido son anticuerpos de baja afinidad. Los fosfolípidos funcionan como la superficie capaz de presentar a las proteínas cofactores en densidad y orientación espacial adecuada para que los anticuerpos antifosfolípidos, pese a su baja afinidad, puedan unirse al epítipo ubicado sobre la proteína cofactor¹⁴. También existe la posibilidad de que la interacción fosfolípido-proteína cofactor habilite epítopos crípticos sobre las últimas.

β 2GPI: estructura y ¿función?

La β 2GPI, también conocida como apolipoproteína H, es una proteína plasmática que tiene alta afinidad por fosfolípidos aniónicos. La β 2GPI parece ser una proteína plasmática sin una función fisiológica importante. Aunque se le han atribuido algunas actividades basadas en experimentos *in vitro*, la deficiencia de esta proteína no tiene ninguna consecuencia clínica en humanos¹⁵ ni en ratones *knockout*¹⁶.

¿Cómo anticuerpos dirigidos contra una proteína sin una función son capaces de inducir trombosis?

Anticuerpos anti- β 2GPI

Los pacientes con síndrome antifosfolípido que presentan anticuerpos anti- β 2GPI (a- β 2GPI) tienen una población heterogénea de autoanticuerpos con diferentes especificidades. Se ha publicado que la secuencia de aminoácidos 40-43 del dominio I contiene un epítipo inmunopatogénico y que los anticuerpos que reconocen esta secuencia tienen actividad del inhibidor lúpico y están fuertemente asociados a trombosis¹⁷.

La afinidad de la β 2GPI por los fosfolípidos aniónicos es relativamente baja comparada, por ejemplo, con la de los factores de la coagulación. Sin embargo, se ha demostrado que esta afinidad se incrementa casi 100 veces en presencia de a- β 2GPI. Este incremento de afinidad es el resultado de la formación de complejos bivalentes o multivalentes entre la β 2GPI y los a- β 2GPI en presencia de los fosfolípidos^{18,19}. Los complejos β 2GPI/a- β 2GPI sí pueden interferir de manera significativa en la interacción de otras proteínas con los fosfolípidos aniónicos e inhibir funciones (un ejemplo es la inducción de la actividad del inhibidor lúpico). Los complejos también tienen una afinidad mayor por células endoteliales y plaquetas activadas. Resulta muy atractivo pensar que este incremento en la afinidad pueda influir en la capacidad de los complejos de alterar funciones celulares.

Mecanismos fisiopatológicos generales

Un hecho remarcable del síndrome antifosfolípido es que está asociado tanto a trombosis arterial como a trombosis venosa, a diferencia de la mayoría de otros factores de riesgo que están asociados a trombosis en uno u otro territorio. Además, la recurrencia de la complicación trombótica, en la mayoría de los casos, se produce en el mismo tipo de vaso sanguíneo. De estas observaciones surge el interrogante: ¿existe un único o son varios los mecanismos responsables de ambos tipos de trombosis y de la morbilidad en el embarazo?

Se ha demostrado en pacientes con síndrome antifosfolípido, la presencia de anticuerpos anti-tPA (t-PA, activador tisular del plasminógeno) en algunos casos dirigidos contra el sitio activo de la enzima, lo que induciría una alteración en la fibrinólisis²⁰.

Cuando la $\beta 2\text{GPI}$ está dimerizada por la interacción bivalente con el anticuerpo, su afinidad por plaquetas, células endoteliales y monocitos aumenta mucho. Este incremento de afinidad de los complejos $\beta 2\text{GPI}/\alpha\text{-}\beta 2\text{GPI}$ conduce a un aumento de la unión y finalmente a la activación de las células. La activación de las células endoteliales produce el cambio de un fenotipo anticoagulante a uno procoagulante, entre otras cosas a partir de la expresión de factor tisular, el iniciador fisiológico más importante de la generación de trombina²¹. Se ha demostrado un aumento en el nivel sanguíneo de los metabolitos derivados de tromboxanos en los pacientes con síndrome antifosfolípido²². Estas últimas observaciones pueden avalar de manera racional la terapéutica con drogas antiplaquetarias como la aspirina.

La activación de las células por los complejos $\beta 2\text{GPI}/\alpha\text{-}\beta 2\text{GPI}$ es débil y probablemente no sea suficiente para producir una activación completa, pero sí para que las células respondan a otros activadores a concentraciones mucho más bajas. Por eso se sugiere que la trombosis sólo tendrá lugar cuando coexista un segundo factor disparador. Esto da una explicación al hecho de que a pesar de la presencia permanente de los anticuerpos en el plasma, los pacientes no sufran continuamente manifestaciones tromboembólicas o complicaciones obstétricas; sólo estaría aumentado el riesgo de tales eventos.

Mecanismos fisiopatológicos en el embarazo

A nivel experimental, se ha observado que la inyección de suero de ratones con alto título de anticuerpos antifosfolípidos a ratones de cepa salvaje induce la reabsorción de embarazos en los receptores. Los mecanismos de acción principales serían tres: 1) trombosis; 2) interferencia en el balance prostaciclina/tromboxano; y 3) alteración en las moléculas de adhesión entre elementos trofoblásticos²³. Los anticuerpos antifosfolípidos

disminuirían la secreción hormonal placentaria y la fusión trofoblástica intercelular y la invasión trofoblástica; estarían induciendo una “disfunción trofoblástica”.

La complicación obstétrica más específica del síndrome antifosfolípido es la muerte fetal resultante de aparente insuficiencia placentaria. Sin embargo: ¿por qué algunas pacientes presentan complicaciones tardías del embarazo y otras, pérdidas tempranas?, ¿son diferentes los mecanismos patológicos en cada caso? La reconocida hipercoagulabilidad del síndrome sumada a los cambios fisiológicos inducidos por el embarazo (descenso en la proteína S y el desarrollo ocasional de una resistencia “adquirida” a la proteína C activada) contribuirían a aumentar la predisposición trombótica. Pero, si el mecanismo trombótico pudiera explicar las complicaciones obstétricas tardías, resulta improbable que la trombosis justifique las pérdidas tempranas. Recientemente se ha demostrado que las alteraciones trombóticas a nivel de la placenta serían secundarias a la activación del complemento a través de la vía clásica, esto permitiría explicar la asociación entre pérdidas tempranas y anticuerpos antifosfolípidos²⁴. El efecto beneficioso de la heparina se debería a que actúa inhibiendo el complemento y explicaría por qué anticoagulantes como la hirudina y el fondaparinux, que no inhiben el complemento, son inefectivos para prevenir las pérdidas de embarazo²⁴.

Cuadro clínico del síndrome antifosfolípido

Generalidades

Aunque el síndrome antifosfolípido puede ser primario o secundario, desde el punto de vista clínico no hay diferencias en las manifestaciones asociadas en estas dos situaciones, y esta distinción ha perdido relevancia. Cualquier órgano puede resultar afectado y el espectro de la clínica es muy amplio. La manifestación clínica más frecuente es la trombosis venosa de miembros inferiores (29-55%)^{25,26}, que puede complicarse hasta en el 50% de los casos con embolia de pulmón. Las trombosis arteriales son más raras y se manifiestan como isquemias o infartos; el 50% se presenta como isquemia cerebral; el 23% con isquemia coronaria, y el 27% restante con compromiso de diferentes lechos vasculares como arterias de retina, renales o periféricas. Las trombosis en sitios inusuales son características de este síndrome. Entre otras manifestaciones no obstétricas, las anomalías valvulares son relativamente frecuentes; se detectan en por lo menos una válvula en el 63% de pacientes con este síndrome, aunque probablemente tengan poca relevancia clínica. El compromiso agudo de capilares, arteriolas o vénulas se presenta con un cuadro indistinguible del característico del síndrome urémico hemolítico o la púrpura trombocitopénica trombótica. Esta microangiopatía trombótica también puede manifestarse de forma más

crónica con pérdida progresiva de la función de un órgano. El curso puede ser rápidamente progresivo o silencioso e indolente. Otras manifestaciones frecuentes del síndrome antifosfolípido incluyen la trombocitopenia, la anemia hemolítica y la *livedo reticularis* (11-22%).

Los criterios clínicos y de laboratorio para el diagnóstico del síndrome antifosfolípido fueron formulados inicialmente en 1999 y se los denominó criterios de Sapporo²⁷. Desde su publicación, nuevas evidencias clínicas y experimentales llevaron a la revisión de los criterios²⁸, logrando un consenso de expertos que no ha sufrido modificaciones hasta la fecha²⁹. Se ha mantenido la división entre la clínica y el laboratorio, y se requiere la presencia de al menos 1 criterio clínico y 1 de laboratorio para el diagnóstico del síndrome.

El síndrome antifosfolípido obstétrico

Entre los criterios clínicos de morbilidad obstétrica asociada al síndrome antifosfolípido se incluyen:

- Una o más muertes fetales, de un feto morfológicamente normal confirmado por ecografía o examen directo, de 10 o más semanas de gestación, sin otra causa evidente.
- Uno o más nacimientos prematuros en la semana 34 o anterior, de un neonato normal, causado por preeclampsia severa o eclampsia o insuficiencia placentaria severa. Este criterio implica que las pruebas de vigilancia fetal sean hiporreactivas, lo que sugiere la presencia de hipoxemia fetal, o bien la presencia de alteraciones en el Doppler obstétrico; oligohidramnios (un índice de 5 cm o menos); o el nacimiento de un niño por debajo del percentilo 10 de peso para la edad gestacional.
- Tres o más abortos consecutivos espontáneos que ocurran antes de la semana 10, no explicados por causas anatómicas u hormonales maternas ni por anomalías cromosómicas paternas o maternas.

Desde el lado del laboratorio, el diagnóstico requiere de la presencia de un inhibidor lúpico positivo y/o aCL IgG/IgM con valor mayor a 40 UGPL o MPL y/o a-β2GPI IgG/IgM en dos ocasiones con 12 semanas de intervalo. La presencia de las tres pruebas positivas tendría mayor riesgo de complicaciones obstétricas que tener un solo test positivo³⁰.

Un solo estudio positivo no hace diagnóstico y si tenemos dos estudios discordantes, es necesario realizar un tercero para definir el resultado. Pequeñas dosis de corticoides por inhalación o vía nasal muchas veces son suficientes para negativizar transitoriamente los anticuerpos.

Los anticuerpos antifosfolípidos se detectan en alrededor del 2% de las embarazadas normales y en el

15-20% de las pacientes con pérdidas fetales. En mujeres con anticuerpos antifosfolípidos circulantes, clásicamente se ha descripto un mayor riesgo de perder un embarazo luego de las 10 semanas de embarazo, en contraste con la población general, donde la mayor parte de las pérdidas espontáneas ocurren en las primeras 9 semanas de gestación³¹. En las pérdidas del 2° y 3° trimestre, la prevalencia del inhibidor lúpico puede llegar al 30%³².

En general no quedan dudas del vínculo entre el estado protrombótico generado por el síndrome antifosfolípido y la insuficiencia vascular placentaria que subyace como mecanismo fisiopatológico de las complicaciones tardías. Considerando mecanismos patogénicos semejantes, se ha descripto en pacientes con este síndrome la presencia de preeclampsia severa de inicio temprano, complicada por hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia, rasgos que caracterizan y dan lugar a la sigla como se conoce al síndrome HELLP³³. Se ha estimado que la incidencia del síndrome HELLP en la población obstétrica general es del 0,01 al 0,2% mientras que la incidencia de preeclampsia y eclampsia en la población general es del 10 al 12%; es difícil estimar la prevalencia real de estos cuadros clínicos en pacientes con síndrome antifosfolípido^{34,35}. Puede presentarse en pacientes con historia de síndrome antifosfolípido o constituir la primera manifestación de la enfermedad. Una particularidad del síndrome en el síndrome antifosfolípido es que se presenta más temprano en el curso del embarazo que en la población obstétrica general. El segundo trimestre es característico, aunque también se ha descripto la presencia o incluso el empeoramiento del cuadro hasta 3 semanas posteriores al parto³⁶. La trombocitopenia podría ser un signo de un riesgo mayor de daño fetal. Puede presentarse en forma muy temprana (15-20 semanas) y progresar rápidamente, con indicación de cese inmediato del embarazo. En el lupus eritematoso sistémico en actividad también puede presentar anemia, proteinuria e hipertensión, por lo cual estas mujeres requieren un estrecho monitoreo clínico y serológico. Una de las preguntas que siguen sin respuesta es cuál es el riesgo de estas pacientes de recurrencia del HELLP en el embarazo siguiente.

Las mujeres con síndrome antifosfolípido pueden también tener un embarazo complicado por insuficiencia vascular útero-placentaria, la que se traduce en restricción del crecimiento intrauterino, prematuridad y preeclampsia, aunque la presencia aislada de preeclampsia manifestada como hipertensión y proteinuria como síntoma de síndrome antifosfolípido sigue siendo motivo de debate³⁷. Se ha reportado un valor predictivo positivo de los anticuerpos antifosfolípidos, especialmente los a-β2GPI, para la aparición de preeclampsia/eclampsia (10 vs. 0,8%, IC 4,4-14, p=0,021)³⁸, mientras que el inhi-

bidor lúpico y los aCL IgG fueron predictivos de severa hipertensión inducida por el embarazo³⁹.

Las pérdidas recurrentes tempranas constituyen un área de mayor incertidumbre, debido por un lado a que los mecanismos protrombóticos difícilmente explican esta forma de presentación. Por otro lado, es difícil acceder al conocimiento exacto de la naturaleza de las pérdidas en períodos tan tempranos, por eso los abortos que ocurren en este período, denominado como la “caja negra” para la ginecología/obstetricia⁴⁰, han sido dificultosos de estudiar. En general, en condiciones óptimas sólo el 30% de los embarazos concebidos finalizarán en un nacido vivo. En poblaciones no seleccionadas obstétricas, el 10 al 15% de los embarazos termina en un aborto espontáneo, principalmente durante el período preembrionario (menos de 6 semanas de gestación) o embrionario (entre 6 y 9 semanas de gestación)^{31, 40}; la frecuencia de pérdidas fetales después de las 14 semanas es muy baja. Las anomalías cromosómicas embrionarias o en las gametas constituyen la causa de más de la mitad de las pérdidas embrionarias o preembrionarias. En contraste, son menos comunes las anomalías genéticas del embrión en mujeres con 3 pérdidas consecutivas, y esta frecuencia puede estar relacionada con la edad materna. De acuerdo con estas consideraciones, para mujeres con pérdidas tempranas de embarazo, los criterios establecen que deben estar presentes al menos 3 pérdidas de embarazo antes de la semana 10 de gestación, habiendo excluido las causas hormonales y anatómicas maternas y las anomalías cromosómicas de ambos padres. En la práctica clínica, usualmente no es posible cumplir con esta definición, especialmente con los obstáculos para excluir las causas embrionarias. Aunque la definición es estricta, permite al médico realizar un diagnóstico preciso, excluyendo las mujeres en donde la búsqueda de anticuerpos antifosfolípidos no es costo-efectiva.

Un estudio observacional prospectivo reciente permite evaluar datos que aclaran en cierta medida la relación de los anticuerpos antifosfolípidos con la evolución obstétrica adversa, tanto el riesgo de pérdidas tempranas como de complicaciones tardías del embarazo⁴¹. Chauleur y cols., en una cohorte muy seleccionada de mujeres, observaron la evolución de un segundo embarazo no tratado, luego de haber sufrido una pérdida embrionaria, comparando la evolución en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos y sin ellos. La determinación inicial fue realizada a los 3 meses de ocurrida la pérdida en todas las mujeres, y la segunda, confirmatoria del resultado positivo o negativo inicial, al menos con 6 semanas de diferencia. Sobre una cohorte de 32.683 primigrávidas, con una tasa de abortos espontáneos del 17,6%, se encontró en el 34% de los abortos una causa alternativa para las pérdidas y fueron excluidas del estudio.

Se seleccionaron mujeres cuyo aborto hubiera ocurrido tempranamente, esto es antes de las 10 semanas, con positividad persistente para anticuerpos antifosfolípidos (N=164, confirmación a las 6 semanas luego del primer test positivo) y compararon su evolución con mujeres sin anticuerpos antifosfolípidos circulantes (N=173). Toda la población fue estudiada para los 5 tipos de anticuerpos clásicos que definen el síndrome antifosfolipídico, es decir, inhibidor lúpico, aCL y a-β2GPI, tanto IgG como IgM. El tercer estudio fue realizado al momento de diagnosticar su segundo embarazo y el resultado fue concordante con el primero en 142 pares de mujeres (anticuerpos antifosfolípidos positivos y negativos) y un cuarto estudio fue indicado entre 6 y 9 meses de completado el segundo embarazo. Ninguna de las mujeres cumplía criterios de síndrome antifosfolipídico. Comparado con las mujeres sin anticuerpos antifosfolípidos, la positividad de los anticuerpos se asoció con un significativo incremento del riesgo de pérdidas embrionarias en el segundo embarazo (28,2% vs. 12,7%), preeclampsia (16,3% vs. 3,2%), abruptio placentario (13,3% vs. 2,4%) y restricción del crecimiento intrauterino (16,3% vs. 4,1%); no se observaron eventos trombóticos. De los anticuerpos estudiados, el inhibidor lúpico y los aCL IgM se asociaron especialmente con pérdidas embrionarias. Los aCL IgM e IgG, combinados de diferente forma, fueron asociados de manera independiente con riesgo de complicaciones tardías, como preeclampsia, abruptio placentario y restricción del crecimiento intrauterino. No se encontró ninguna asociación con los anticuerpos a-β2GPI IgM. Aunque los autores no recomendaron la búsqueda de anticuerpos en toda mujer con una primera pérdida embrionaria, especialmente considerando que sin tratamiento hubo el 70% de segundos embarazos exitosos, sugirieron su estudio en mujeres que tuvieran 35 o más años de edad. En esta etapa, cuando las chances reproductivas declinan, los autores han sugerido el estudio de anticuerpos antifosfolípidos, por el mayor riesgo de pérdidas embrionarias en el segundo embarazo.

Terapéutica de las complicaciones obstétricas

La prevención de abortos recurrentes, pérdidas fetales tardías o restricción del crecimiento intrauterino se basa en la administración de aspirina, heparina y en algunas situaciones, de gammaglobulina intravenosa. La aspirina mejoraría el balance tromboxano/prostaciclina postulado como uno de los mecanismos patogénicos en las complicaciones obstétricas pero su efecto beneficioso no está comprobado. La heparina actuaría en parte por su acción anticoagulante, aunque las dosis utilizadas oscilen entre dosis profilácticas y dosis intermedias, pero su efecto sobre la prevención de abortos tempranos no podría ser explicado por ese mecanismo y en estos

casos, la inhibición del complemento sería más importante. La utilización de anticuerpos monoclonales que inhiben la vía alternativa de activación del complemento ha demostrado ser útil en modelos experimentales⁴² y podría tener un rol en la terapéutica de esta patología.

La mayoría de los ensayos terapéuticos realizados hasta la fecha son de escaso número de pacientes, sin grupo ciego o grupo no tratado o una rama de placebo y con diferentes criterios de inclusión⁴³. Varios han considerado un grupo tratado con baja dosis de aspirina como grupo control cuando hasta el momento no hay clara evidencia de que la aspirina tenga algún rol beneficioso en la prevención de abortos. En tres ensayos (n=71), la aspirina, comparada con el tratamiento habitual o placebo, no mostró reducción significativa en las pérdidas de embarazo, aunque hay que considerar el pequeño número de pacientes evaluados⁴⁴. El uso empírico de aspirina ha demostrado ser beneficioso en la prevención de complicaciones tardías pero no en las tempranas.

Los primeros trabajos que evaluaron la eficacia de la heparina no fraccionada en la prevención de abortos/pérdidas fetales recurrentes fueron los de Rai y cols.⁴⁵ y Kutteh⁴⁶. Ambos compararon bajas dosis de aspirina diaria con aspirina más 5000 UI de heparina no fraccionada subcutánea cada 12 horas desde el momento de diagnóstico de embarazo. En ambos estudios, la administración de heparina redujo aproximadamente a la mitad la tasa de pérdidas que presentó el grupo con aspirina sola (40% vs. 70% y 44% vs. 80%). Un estudio más reciente⁴⁷ comparó la administración de heparina de bajo peso molecular (5000 UI/día) combinada con aspirina en bajas dosis con aspirina sola y, a diferencia de los estudios previos, no demostró beneficio en la prevención de pérdidas fetales. En un metaanálisis y metarregresión reciente de estudios controlados randomizados relevantes⁴⁸, las pacientes con anticuerpos antifosfolípidos y una historia de pérdidas recurrentes de embarazo que recibieron aspirina en combinación con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular tuvieron una tasa de nacidos vivos significativamente más alta que las que recibieron solo aspirina (74,3% vs. 58,8%, RR 1,30 CI, 1,04-1,63).

Algunos autores han asociado gammaglobulina en altas dosis por vía intravenosa a la combinación de aspirina-heparina pero no se evidenciaron ventajas en las pacientes que recibieron gammaglobulina, salvo una tendencia a que los recién nacidos de estas madres requirieran menos internación neonatológica. En un trabajo más reciente⁴⁹ se comparó heparina de bajo peso molecular (4500 UI/d) hasta la semana 38 más aspirina hasta la semana 32 con gammaglobulina en altas dosis hasta la semana 32 (400 mg/kg cada 28 días) en pacientes con 3 o más abortos antes de la semana 10. La tasa de nacidos vivos fue significativamente mayor en el grupo hepari-

na-aspirina (29/40, 72,5%) comparada con el grupo de gammaglobulina (15/38, 39,5%). La indicación actual de gammaglobulina en altas dosis se reserva para los casos en que fracasa la combinación heparina-aspirina. En la Tabla 1 se muestran los resultados de los distintos estudios terapéuticos que utilizaron aspirina, heparina no fraccionada, de bajo peso molecular y gammaglobulina en altas dosis.

Con respecto al ajuste de la dosis de heparina de bajo peso molecular con determinación de niveles de anti-Xa, no existe consenso y no parece ser estrictamente necesario. El dosaje estaría tal vez justificado en pacientes en los extremos de peso (extremadamente delgadas y con sobrepeso). Tampoco hay evidencias de que alteraciones en el Doppler obstétrico puedan ser mejoradas con el aumento de la dosis, lo que expone a pacientes con embarazos de alto riesgo a hemorragias graves por el efecto anticoagulante de la heparina.

En cuanto al uso de corticoides, algunos estudios iniciales mostraron que con éstos se lograba que las pacientes con síndrome antifosfolípido tuvieran una mejor evolución obstétrica. Sin embargo, esta ventaja fue acompañada de un aumento significativo de morbilidad materna, por la mayor incidencia de complicaciones infecciosas, diabetes y un aumento de la prematuridad. Los corticoides fueron abandonados como tratamiento primario del síndrome antifosfolípido. Un pequeño estudio preliminar reciente plantea la posibilidad de utilizar en mujeres con pérdidas de embarazo por síndrome antifosfolípido resistente al tratamiento habitual, bajas dosis de prednisolona sólo desde el diagnóstico de embarazo hasta las 14 semanas, asociada al tratamiento más estándar de heparina de bajo peso molecular y aspirina, con lo cual se logra el 61% de nacidos vivos en comparación con el 4% de nacidos vivos previo⁵⁶. Estos resultados deberían ser confirmados en un número mayor de pacientes.

La decisión de utilizar heparina en la prevención de pérdidas de embarazo en este momento debe ser individualizada, ya que solo tiene una base empírica o de valor científico relativo, considerando el bajo número de pacientes incluidas. Estas pacientes tienen mayor riesgo, a pesar del tratamiento, de presentar disminución del líquido amniótico o restricción del crecimiento y requerir terminación prematura del embarazo. El riesgo de tromboembolismo venoso parece ser muy bajo en pacientes con síndrome antifosfolípido sin antecedentes de trombosis, por lo que la profilaxis de trombosis venosa profunda posparto no estaría claramente justificada aunque existen recomendaciones de hacer prevención durante 7 días posparto⁵⁷.

Fertilización in vitro y anticuerpos antifosfolípidos

Los anticuerpos antifosfolípidos se detectan con más frecuencia en las pacientes que requieren procedi-

Autor, año	Tratamiento y pacientes por grupo (N)	Pérdidas fetales N (%)	Efecto
Rai y cols. (1997) ⁴⁵	AAS 75 mg/d = 45	26 (57,8%)	50% de reducción de riesgo (IC 0,3-0,84)
	HNF 5000 UI/12 h + AAS 75 mg/d = 45	13 (28,9%)	
Kutteh (1996a) ⁴⁶	AAS 81 mg/d = 25	14 (56%)	64% de reducción de riesgo (RR 0,36; IC 0,15-0,84)
	HNF 5000 UI/12 h (TTPA 1,2 a 1,5 el basal) + AAS 81 mg/d = 25	5 (20%)	
Kutteh (1996b) ⁵⁰	HNF 5000 UI/12 h (TTPA en el límite superior normal) + AAS 81 mg/d = 25	HNF <dosis 6 (24%)	17% de reducción de riesgo (RR 0,83; IC 0,29-2,38)
	HNF 5000 UI/12 h (TTPA 1,2 a 1,5 el basal) + AAS 81 mg/d = 25	HNF >dosis 5 (20%)	
Franklin y cols. (2002) ⁵¹	A) aCL y/o IL, positividad x 2, 6 semanas de intervalo: HNF 5000 UI/12 h (TTPA en el límite) + AAS 81 mg/d = 25	6 (24%)	Grupo A vs. C: 55% de reducción de riesgo (RR 0,45; IC 0,2-0,98) Grupo B vs. C: 44% de reducción de riesgo (RR 0,66; IC 0,36-1,22)
	B) otros antifosfolípidos: HNF 5000 UI/12 h + AAS 81 mg/d = 28	10 (35,7%)	
	C) otros antifosfolípidos: AAS 81 mg/d = 26	14 (53,8%)	
Triolo y cols. (2003) ⁵²	Gammaglobulina 400 mg/kg/28 d = 21	9 (42,9%)	63% de reducción de riesgo (RR 0,37; IC 0,12-1,16)
	HBPM + AAS 75 mg/d = 19	3 (15,7%)	
Farquharson y cols. (2002) ⁴⁷	AAS 75 mg/d = 47	13 (27,6%)	22% de reducción de riesgo (RR 0,78; IC 0,39-1,57)
	HBPM 5000 UI/d + AAS 75 mg/d = 51	11 (21,6%)	
Stephenson y cols. (2004) ⁵³	HBPM (dalteparina 2500 UI/d, 1° trimestre, 5000 UI/d 2° trimestre, 7500 UI/d 3° trimestre) + AAS 81 mg/d = 14	4 (30,7%)	56% de reducción de riesgo (RR 0,44; IC 0,18-1,08)
	HNF (5000 UI/12 h 1° trimestre, 7500 UI/12 h 2° trimestre, 10.000 UI/12 h 3° trimestre) + AAS 81 mg/d = 14	9 (69,2%)	
Noble y cols. (2005) ⁵⁴	HBPM (enoxaparina 40 mg/d) + AAS 81 mg/d = 25	4 (16%)	20% de reducción de riesgo (RR 0,8; IC 0,24-2,64)
	HNF (5000 a 6000 UI/d, por peso) + AAS 81 mg/d = 25	5 (20%)	
Laskin y cols. (2009) ⁵⁵	AAS 81 mg/d = 20	5 (25%)	27% de reducción de riesgo (RR 0,73; IC 0,23-2,34)
	HBPM (dalteparina 5000 UI/d) + AAS 81 mg/d = 22	4 (18,1%)	
Dendrinos y cols. (2009) ⁴⁹	HBPM (tinzaparina 4500 UI/d, monitoreo por anti-FXa) + AAS 75 mg/d = 40	11 (27,5%)	46% de reducción de riesgo (RR 0,54; IC 0,35-0,84)
	Gammaglobulina=400 mg/kg/28 d = 38	23 (60,5%)	

Abreviaturas: aCL: anticuerpos anticardiolipinas; AL: anticoagulante lúpico; AAS: aspirina; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; IC: intervalo de confianza de 95%; RR: riesgo relativo; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activado.

Tabla 1. Estudios randomizados que compararon el uso de aspirina (AAS) con heparina no fraccionada (HNF), heparina de bajo peso molecular (HBPM) y/o gammaglobulina, para la prevención de abortos en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos.

mientos de fertilización in vitro (10-48%) y en las que presentaron fracaso de esos procedimientos⁵⁸. Pero la presencia de estos anticuerpos no se ha asociado a menor tasa de embarazos posfertilización in vitro en un metanálisis que incluyó 7 de 16 estudios con 703 casos y 1350 controles; hay que considerar que la definición de positividad de los anticuerpos fue muy heterogénea en los 7 estudios⁵⁹. En este momento, la evaluación rutinaria de anticuerpos antifosfolípidos en la población de pacientes que requieren fertilización asistida no parece estar justificada. Por otro lado, en mujeres que no lograron embarazo después de tres transferencias embrionarias, hay mayor prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos⁶⁰. En consecuencia, se sugiere hacer una búsqueda antes de embarcarse en una cuarta transferencia embrionaria⁶¹. La evidencia en este sentido tampoco es concluyente, como se observa en un reciente metanálisis sobre trombofilias congénitas y adquiridas y fracasos de procedimientos de reproducción asistida⁶².

Hay pocos estudios sobre el rol de la heparina en la fertilización asistida. Nelson y Greer⁶¹ evaluaron 6 estudios que abarcan 1792 pacientes con 563 embarazos de 1644 procedimientos con heparina-aspirina (41,8%) y 122 de 448 (27,2%) en el grupo control, datos que sugieren que la heparina tendría un rol en la tasa de nacidos vivos. La crítica es que los estudios son heterogéneos en su diseño y en los criterios de inclusión. Estos autores sugieren que en pacientes con repetidas fallas de implantación y anticuerpos antifosfolípidos positivos, se debería comenzar con heparina de bajo peso molecular y aspirina desde la estimulación ovárica y continuar con esta terapéutica todo el embarazo. Esta terapéutica no estaría justificada en un primer ciclo de fertilización asistida dada la falta de evidencia y la alta prevalencia de estos anticuerpos en las pacientes infértiles.

Las recomendaciones actuales sobre terapéutica son más endebles todavía en la población de pacientes infértiles que en las pacientes con pérdidas de embarazo atribuibles al síndrome antifosfolípido.

Referencias

1. Wassermann A, Neisser A, Bruck C. Eine serodiagnostische reaction bei syphilis. *Deutsche Med Wochenschr* 1906; 32:745-6
2. Moore JE, Lutz WB. The natural history of systemic lupus erythematosus: an approach to its study through chronic biologic false positive reactors. *J Chronic Dis* 1955; 1:297-316.
3. Mueller JF, Ratnoff O, Heinle RW. Observations on the characteristics of an unusual circulating anticoagulant. *J Lab Clin Med* 1951; 38:254-61.
4. Conley CL, Hartmann RC. A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulants in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Lab Clin Invest* 1952; 31:621-2.
5. Bowie EJ, Thompson JH Jr, Pascuzzi CA, Owen CA Jr. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Lab Clin Med* 1963; 62:416-30.
6. Feinstein DI, Rapaport SI. Acquired inhibitors of blood coagulation. *Prog Hemost Thromb* 1972; 1:75-95.
7. Harris EN, Gharavi AE, Boey M, Patel BM, Mackworth-Young CG, Loizou S, Hughes GR. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983; 26:1211-4.
8. Triplett DA, Brandt JT, Musgrave KA, Orr CA. The relationship between lupus anticoagulants and antibodies to phospholipid. *JAMA* 1988; 259:550-4.
9. Exner T, Sahman N, Trudinger B. Separation of anticardiolipin antibodies from lupus anticoagulant on a phospholipid-coated polystyrene column. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 155:1001-7.
10. Galli M, Comfurius P, Maassen C, Hemker HC, de Baets MH, van Breda-Vriesman PJ, Barbui T, Zwaal RF, Bevers EM. Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet* 1990; 335:1544-7.
11. McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA. Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: β 2-glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:4120-4.
12. Matsuda J, Sayito N, Gotchi K, Gotoh M, Tsukamoto M. Distinguishing beta 2-glycoprotein I dependent (systemic lupus erythematosus type) and independent (syphilis type) anticardiolipin antibody with Tween 20. *Br J Haematol* 1993; 85:799-802.
13. Roubey RAS. Autoantibodies to phospholipid-binding plasma proteins: a new view of lupus anticoagulants and other "antiphospholipid" autoantibodies. *Blood* 1994; 84:2854-67.
14. Roubey RA, Eisemberg RA, Harper MF. "Anticardiolipin" autoantibodies recognize beta 2-glycoprotein I in the absence of phospholipid. Importance of Ag density and bivalent binding. *J Immunol* 1995; 154:954-60.
15. Bancsi LF, van der Linden IK, Bertina RG. Beta 2-glycoprotein I deficiency and the risk of thrombosis. *Thromb Haemost* 1992; 67:649-53.
16. Sheng Y, Hanly JG, Reddel SW, Kouts S, Guerin J, Koike T, Ichikawa K, Sturgess A, Krilis SA. Detection of 'antiphospholipid' antibodies: a single chromogenic assay of thrombin generation sensitively detects lupus anticoagulants, anticardiolipin antibodies, plus antibodies binding beta(2)-glycoprotein I and prothrombin. *Clin Exp Immunol* 2001; 124:502-8.

17. de Laat B, Derksen RH, Urbanus RT, de Groot PG. IgG antibodies that recognize epitope Gly40-Arg43 in domain I of beta 2-glycoprotein I cause LAC, and their presence correlates strongly with thrombosis. *Blood* 2005; 105:1540-5.
18. Willems GM, Janssen MP, Pelsers MM, Comfurius P, Galli M, Zwaal RF, Bevers EM. Role of divalency in the high-affinity binding of anticardiolipin antibody-beta 2-glycoprotein I complexes to lipid membranes. *Biochemistry* 1996; 35:13833-42.
19. Arnout J, Wittevrongel C, Vanrusselt M, Hoylaerts M, Vermeylen J. Beta-2-glycoprotein I dependent lupus anticoagulants form stable bivalent antibody beta-2-glycoprotein I complexes on phospholipid surfaces. *Thromb Haemost* 1998; 79:79-86.
20. Cugno M, Cabibbe M, Galli M, Meroni PL, Caccia S, Russo R, Bottasso B, Mannucci PM. Antibodies to tissue-type plasminogen activator (tPA) in patients with antiphospholipid syndrome: evidence of interaction between the antibodies and the catalytic domain of tPA in 2 patients. *Blood* 2004; 103:2121-6.
21. Raschi E, Testoni C, Bosisio D, Borghi MO, Koike T, Mantovani A, Meroni PL. Role of the MyD88 transduction signaling pathway in endothelial activation by antiphospholipid antibodies. *Blood* 2003; 101:3495-500.
22. Forastiero R, Martinuzzo M, Carreras LO, Maclouf J. Anti-beta2 glycoprotein I antibodies and platelet activation in patients with antiphospholipid antibodies: association with increased excretion of platelet-derived thromboxane urinary metabolites. *Thromb Haemost* 1998; 79:42-5.
23. Rand JH. The antiphospholipid syndrome. *Annu Rev Med* 2003; 54:409-24.
24. Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med* 2004; 10:1222-6.
25. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derksen RH, Machin SJ, Barquinero J, Outt HH, Harris EN, Vilardell-Torres M, Hughes GR. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)* 1989; 68:366-74.
26. Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Font J, Cervera R, Lopez-Soto A, Tolosa C, Franz J, Selva A, Ingelmo M y cols. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European Multicenter Study of 114 patients. *Am J Med* 1994; 96:3-9.
27. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, Brey R, Derksen R, Harris EN, Hughes GRV, Triplett DA, Khamashta MA. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: Report of an International workshop. *Arthritis & Rheumatism* 1999; 42:1309-11.
28. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RHW, de Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tinca A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4:295-306.
29. Branch W; Obstetric Task Force. Report of the Obstetric APS Task Force: 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, 13th April 2010. *Lupus* 2011; 20:158-64.
30. Ruffati A, Tonello M, Cavazzano A, Bagatella P, Pengo V. Laboratory classification categories and pregnancy outcome in patients with primary antiphospholipid syndrome prescribed antithrombotic therapy. *Thromb Res* 2009; 123:482-487.
31. Oshiro BT, Silver RM, Scott JR, Yu H, Branch DW. Antiphospholipid antibodies and fetal death. *Obstet Gynecol* 1996; 87:489-93.
32. Drakeley AJ, Quenby S, Farquharson RG. Mid-trimester loss-appraisal of a screening protocol. *Hum Reprod* 1998; 13:1975-80.
33. Asherson RA, Galarza-Maldonado C, Sanin-Blair J. The HELLP syndrome, antiphospholipid antibodies, and syndromes. *Clin Rheumatol* 2008; 27:1-4.
34. Branch DW, Andres R, Digre KB y cols. The association of antiphospholipid antibodies with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1989; 73:541-45.
35. Le Thi Thuong D, Tieulié N, Costedoat N, Andreu MR, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Aumaître O, Piette JC. The HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome: retrospective study of 16 cases in 15 women. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:273-8.
36. Tsirigotis P, Mantzios G, Pappa V, Girkas K, Salamalekis G, Koutras A, Giannopoulou V, Spirou K, Balanika A, Papageorgiou S, Travlou A, Dervenoulas J. Antiphospholipid syndrome: a predisposing factor for early onset HELLP syndrome. *Rheumatol Int* 2007; 28:171-4.
37. Clark EA, Silver RM, Branch DW. Do antiphospholipid antibodies cause preeclampsia and HELLP syndrome? *Curr Rheumatol Rep* 2007; 9:219-25.
38. Faden D, Tinca A, Tanzi P, Spatola L, Lojacono A, Tarantini M, Balestrieri G. Anti-beta 2 glycoprotein I antibodies in a general obstetric population: preliminary results on the prevalence and correlation with pregnancy outcome. Anti-beta2 glycoprotein I antibodies are associated with some obstetrical complications, mainly preeclampsia/eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 73:37-42.
39. Yamada H, Atsumi T, Kobashi G, Ota C, Kato EH, Tsuruga N, Ohta K, Yasuda S, Koike T, Minakami H. Antiphospholipid antibodies increase the risk of pregnancy-induced hypertension and adverse pregnancy outcomes. *J Reprod Immunol* 2009; 79:188-95.

40. Macklon NS, Geraedts JP, Fauser BC. Conception to ongoing pregnancy: the 'black box' of early pregnancy loss. *Hum Reprod Update* 2002; 8:333-43.
41. Chauleur C, Galanaud JP, Alonso S, Cochery-Nouvellon E, Balducchi JP, Mare's P, Fabbro-Peray P, Gris JC. Observational study of pregnant women with a previous spontaneous abortion before the 10th gestation week with and without antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost* 2010; 8:699-706.
42. Thurman JM, Kraus DM, Girardi G, Hourcade D, Kang HJ, Royer PA, Mitchell LM, Giclas PC, Salmon J, Gilkeson G, Holers VM. A novel inhibitor of the alternative complement pathway prevents antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss in mice. *Mol Immunol* 2005; 42:87-7.
43. Lassere M, Empson M. Treatment of antiphospholipid syndrome in pregnancy—a systematic review of randomized therapeutic trials. *Thromb Res* 2004; 114:419-26.
44. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott JR. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2):CD00285.pub2.
45. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997; 314:253-7.
46. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1584-9.
47. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 2002; 100:408-13.
48. Mak A, Cheung MW-L, Cheak AA, Ho RC. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49:281-8.
49. Dendrinis S, Sakkas E, Makrakis E. Low-molecular-weight heparin versus intravenous immunoglobulin for recurrent abortion associated with antiphospholipid antibody syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 104:223-5.
50. Kutteh WH, Ermel LD. A clinical trial for the treatment of antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss with lower dose heparin and aspirin. *Am J Reprod Immunol* 1996; 35:402-7.
51. Franklin RD, Kutteh WH. Antiphospholipid antibodies (APA) and recurrent pregnancy loss: treating a unique APA positive population. *Hum Reprod* 2002; 17:2981-85.
52. Triolo G, Ferrante A, Ciccia F, Accardo-Palumbo A, Perino A, Castelli A, Giarratano A, Licata G. Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2003; 48:728-31.
53. Stephenson MD, Ballem PJ, Tsang P, Purkiss S, Ensworth S, Houlihan E, Ensom MH. Treatment of antiphospholipid antibody syndrome (APS) in pregnancy: a randomized pilot trial comparing low molecular weight heparin to unfractionated heparin. *J Obstet Gynaecol Can* 2004; 26:729-34.
54. Noble LS, Kutteh WH, Lashey N, Franklin RD, Herrada J. Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin. *Fertil Steril* 2005; 83:684-90.
55. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, Crowther MR, Ginsberg JS, Hawker GA, Kingdom JC, Barrett J, Gent M. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol* 2009; 36:279-87.
56. Bramham K, Thomas M, Nelson-Piercy K, Khamashta M, Hunt BJ. First-trimester low-dose prednisolone in refractory antiphospholipid antibody-related pregnancy loss. *Blood* 2011; 117:6948-51.
57. RCOG 2009. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Green-Top Guidelines N° 37, 1-35.
58. Ghazeeri GS, Kutteh WH. Autoimmunity and assisted reproduction. *Infertil Reprod Med Clin N Am* 2002; 13:183-201.
59. Hornstein MD, Davis OK, Massey JB. Antiphospholipid antibodies and in vitro fertilization success: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2000; 73:330-3.
60. Vaquero E, Lazzarin N, Caserta D, Baldi M, Moscarini M, Arduini D. Diagnostic evaluation of women experiencing repeated in vitro fertilization failure. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 125:79-84.
61. Nelson SM, Greer IA. The potential role of heparin in assisted conception. *Human Reprod Update* 2008; 14:623-45.
62. Di Nisio M, Rutjes AW, Ferrante N, Tiboni GM, Cuccurullo F, Porreca E. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2011; 118:2670-8.