

47. Xia Y, Kellems RE. Is pre-eclampsia an autoimmune disease? Clin. Immunol. 2009;133:1-12.
48. Torricelli M, Sabatini L, Florio P, Scaccia V, Voltolini C, Biliotti G, et al. Levels of antibodies against protein C and protein S in pregnancy and in pre-eclampsia. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2009; 22:993-9.
49. Nor Azlin MI, Bakin YD, Mustafa N, Wahab NA, Johari MJ, Kamarudin NA, et al. Thyroid autoantibodies and associated complications during pregnancy. J. Obstet. Gynecol. 2010; 30:675-8.
50. do Prado AD, Piovesan DM, Staub HL, Horta BL. Association of anticardiolipin antibodies with preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. Obstet. Gynecol. 2010; 116:1433-43.
51. Wallukat G, Homuth V, Fischer T, Lindschau C, Horstkamp B, Jüpnier A, et al. Patients with pre-eclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT1 receptor. J. Clin. Invest. 1999; 103:945-52.
52. Zhou CC, Zhang Y, Irani RA, Zhang H, Mi T, Popek EJ. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice. Nat Med. 2008; 14:855-62.
53. Jensen F, Wallukat G, Herse F, Budner O, El-Mousleh T, Costa SD, et al. CD19+CD5+ cells as indicators of pre-eclampsia. Hypertension. 2012; 59:861-8.
54. Muzzio DO, Soldati R, Rolle L, Zygmunt M, Zenclussen AC, Jensen F. B-1a B cells regulate T cell differentiation associated with pregnancy disturbances. Front Immunol. 2014; 5:6.
55. Raghupathy R, Kalinka J. Cytokine imbalance in pregnancy complications and its modulation. Front Biosci. 2008; 13:985-94.
56. Rolle L, Memarzadeh Tehran M, Morell-García A, Raeva Y, Schumacher A, Hartig R, et al. Cutting edge: IL-10-producing regulatory B cells in early human pregnancy. Am. J. Reprod. Immunol. 2013; 70:448-53.
57. Jensen F, Muzzio D, Soldati R, Fest S, Zenclussen AC. Regulatory B10 cells restore pregnancy tolerance in a mouse model. Biol. Reprod. 2013; 89:90.

REVISIÓN

Trombofilia: manejo, diagnóstico y tratamiento

Trombophilia: management, diagnosis and treatment

José Omar Latino¹, Sebastián Pablo Udry²

¹ Departamento Materno-Infantil. División Tocoginecología del Htal. Gral. de Agudos Dr. Carlos G. Durand, CABA, Argentina

² Becario en Investigación del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Departamento Materno-Infantil. División Tocoginecología del Htal. Gral. de Agudos Dr. Carlos G. Durand, CABA, Argentina

Contacto del autor: José Omar Latino

E-mail: joseomarlatino@gmail.com

Correspondencia: Av. Díaz Vélez 5044 (C1405DCS), CABA, Argentina

Resumen

El riesgo incrementado para el desarrollo de trombosis se conoce con el nombre de trombofilias e implican trastornos de la coagulación de la sangre con la formación de coágulos que ocluyen total o parcialmente la luz de los vasos que impiden su normal circulación. Estos trastornos de la coagulación se relacionan con pérdidas del embarazo y complicaciones gestacionales.

Las trombofilias afectan, en conjunto, al 15% de la población general. Pueden ser hereditarias o adquiridas.

En el grupo de las trombofilias hereditarias se hallan las alteraciones de anticoagulantes fisiológicos y de genes que codifican moléculas relacionadas con la cascada de la coagulación.

Entre las trombofilias, la más importante es el síndrome antifosfolípido, el cual tiene un alto impacto en los resultados gestacionales.

El diagnóstico de estas patologías se realiza a través de estudios de laboratorio específicos de biología molecular y detección de anticuerpos.

El tratamiento se realiza con heparina de bajo peso molecular y ácido acetil salicílico durante todo el embarazo.

Palabras clave: trombofilia, síndrome antifosfolípido, pérdida de embarazo, aborto, heparina.

Abstract

The increased development of thrombosis risk is known as thrombophilia and involve coagulation disorders of blood clots that occlude completely or partially the light of the vessels, altering normal circulation. These coagulation disorders are in relation to pregnancy loss and pregnancy complications.

Thrombophilias affect 15% of the general population. They may be inherited or acquired.

Within hereditary, we described anticoagulants alterations and mutations on genes related to coagulation cascade.

Among the acquired, we find the antiphospholipid syndrome, which has a high impact on pregnancy outcomes.

The diagnosis of these diseases is carried out through specific studies, molecular biology laboratory, and antibodies.

The treatment is performed with low molecular heparin and aspirin throughout pregnancy weight.

Key words: thrombophilia, antiphospholipid syndrome, pregnancy loss, abortion, heparin.

1. Trombofilia

Aproximadamente del 1 al 5 % de las mujeres embarazadas presentan complicaciones gestacionales graves como aborto recurrente, preeclampsia severa, muerte fetal intrauterina, desprendimiento de placenta normoinserta y restricción del crecimiento intrauterino severo. Las complicaciones maternas, también graves, incluyen coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal aguda, tromboembolismo pulmonar y hemorragia intracerebral.

Las causas de estas patologías todavía no están bien establecidas, pero todas tendrían un mecanismo fisiopatogénico común: se asociarían a una anomalía en la vasculatura placentaria y alteraciones en la hemostasia que conducirían a una inadecuada circulación materno-fetal. El examen histopatológico de los vasos uteroplacentarios y vellosidades placentarias de estos embarazos muestra un aumento en el depósito de fibrina y trombosis. La trombosis en la circulación materno-fetal llevaría a un déficit circulatorio que complicaría estos embarazos.

El riesgo incrementado para el desarrollo de trombosis se conoce con el nombre de trombofilias y son trastornos de la coagulación de la sangre con la formación de coágulos que ocluyen de manera total o parcial la luz de los vasos impidiendo su normal circulación¹.

Las trombofilias afectan, en conjunto, al 15% de la población general. Pueden ser hereditarias o adquiridas.

1.1 Trombofilias hereditarias

Las trombofilias hereditarias son causadas por anomalías cuantitativas o cualitativas de proteínas específicas de la coagulación que llevan a un estado protrombótico. La mayoría de estos desórdenes se debe a una mutación en uno de los factores antitrombóticos fisiológicos. Las personas con trombofilia hereditaria poseen una tendencia determinada genéticamente al desarrollo de trombosis¹⁻³.

Las más comunes son el factor V Leiden y la mutación G20210A de la protrombina. Otras más raras son las deficiencias de antitrombina (antes denominada antitrombina III), de proteína C y de proteína S¹⁻³.

La presencia del factor V Leiden resulta de una sustitución de adenina por guanina en el nucleótido 1691 del gen del factor V, lo que causa el reem-

plazo de la arginina de la posición 506 de la molécula de este factor por una glutamina (FV 506G). Esta mutación se denomina factor V Leiden por la ciudad en la cual se describió por primera vez²⁻⁵.

Este defecto incrementa, por sí solo, de 5 a 20 veces el riesgo de trombosis a largo plazo. El agregado de otros factores como la ingesta de anticonceptivos orales, cirugía o embarazo aumentan el riesgo de fenómenos trombóticos.

Las pacientes portadoras del factor V Leiden tienen mayor riesgo de pérdida fetal, sobre todo antes de las 28 semanas, en comparación con las no portadoras. Se ha referido, además, que los fetos que portan esta mutación tienen el doble de probabilidades de ser abortados en forma espontánea en relación a los controles.

La mutación del gen del factor II (protrombina) llamada G20210A es la segunda causa más frecuente de trombofilia hereditaria y está presente en el 2 al 3% de la población²⁻⁵.

Este defecto representa una sustitución de adenina por guanina en el nucleótido 20210, en el promotor del gen de la protrombina, lo que lleva a un aumento de los niveles circulantes de protrombina de entre 150 y 200% y, en consecuencia, a un aumento del riesgo de tromboembolismo, que se incrementa 2 a 3 veces.

El riesgo de trombosis durante el embarazo en las pacientes portadoras de esta mutación es del 0,5%; en las portadoras del factor V Leiden del 0,2%; y en las portadoras de ambas mutaciones del 4,6%²⁻⁵.

La mutación de la protrombina (G20210A) ha sido asociada a un riesgo incrementado de aborto (OR 28,9 e IC95% 3,5-236,7).

La deficiencia de proteína C se hereda en forma autosómica dominante. Su prevalencia en la población general es del 0,2 al 0,5%. Desde el punto de vista genético, es heterogénea, con más de 160 mutaciones distintas descritas del gen de la proteína C (PC). Desde el punto de vista clínico, se presenta algún evento trombótico en el 75% de los individuos con deficiencia de PC. El riesgo de trombosis durante el embarazo es del 10 al 30% y, durante el puerperio del 7 al 19%.

La deficiencia de proteína S en la población general es del 0,2 al 0,5%²⁻⁵. El estado deficitario se caracteriza por una reducción del 50% del nivel de

proteína S antigénica total, y una reducción mayor del nivel de proteína S libre y de la actividad funcional de esta proteína.

Diversas situaciones clínicas producen deficiencia adquirida de proteína S, como el empleo de anticonceptivos orales, el embarazo, la coagulación intravascular diseminada, la enfermedad tromboembólica aguda y la insuficiencia hepática.

El riesgo de tromboembolismo durante el embarazo en pacientes con déficit de proteína S es de aproximadamente el 10 al 30 %²⁻⁵.

Se cree que la deficiencia de proteína S es más importante que la deficiencia de proteína C como factor de riesgo para complicaciones severas en el embarazo.

La deficiencia de antitrombina (AT) es la trombofilia hereditaria más trombogénica, con un riesgo de tromboembolismo a lo largo de la vida de entre 70 y 90%.

Las pacientes afectadas tienen un riesgo de trombosis del 60% durante el embarazo y del 33% durante el puerperio²⁻⁵.

Ante la eventualidad de un embarazo o una práctica quirúrgica en pacientes con deficiencia de antitrombina se debe considerar la conveniencia de una anticoagulación profiláctica, incluyendo la administración de antitrombina.

Las trombofilias adquiridas se pueden clasificar en circunstanciales y propiamente dichas.

En las trombofilias adquiridas circunstanciales hay factores que, al dejar de manifestarse, hacen desaparecer la trombofilia. Algunos ejemplos son la obesidad, el sedentarismo, la inmovilización, la lesión endotelial, el uso de anticonceptivos orales, el embarazo y puerperio, las neoplasias, los traumatismos, la sepsis y las cirugías, entre otros.

La causa más frecuente de trombofilia adquirida propiamente dicha es el síndrome antifosfolipídico⁶.

2. Síndrome antifosfolipídico

2.1 Definición

El síndrome antifosfolipídico (SAF) es una enfermedad autoinmunitaria sistémica (no es específica de órgano) caracterizada por la asociación de trombosis de vasos arteriales o venosos, aborto recurrente, muerte fetal y parto prematuro, con la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (AAF)⁶⁻⁸.

Los AAF integran una familia de anticuerpos dirigidos contra un complejo de fosfolípidos, en forma directa, o unidos a una proteína plasmática, especialmente la β 2-glicoproteína 1 (β 2-GP1).

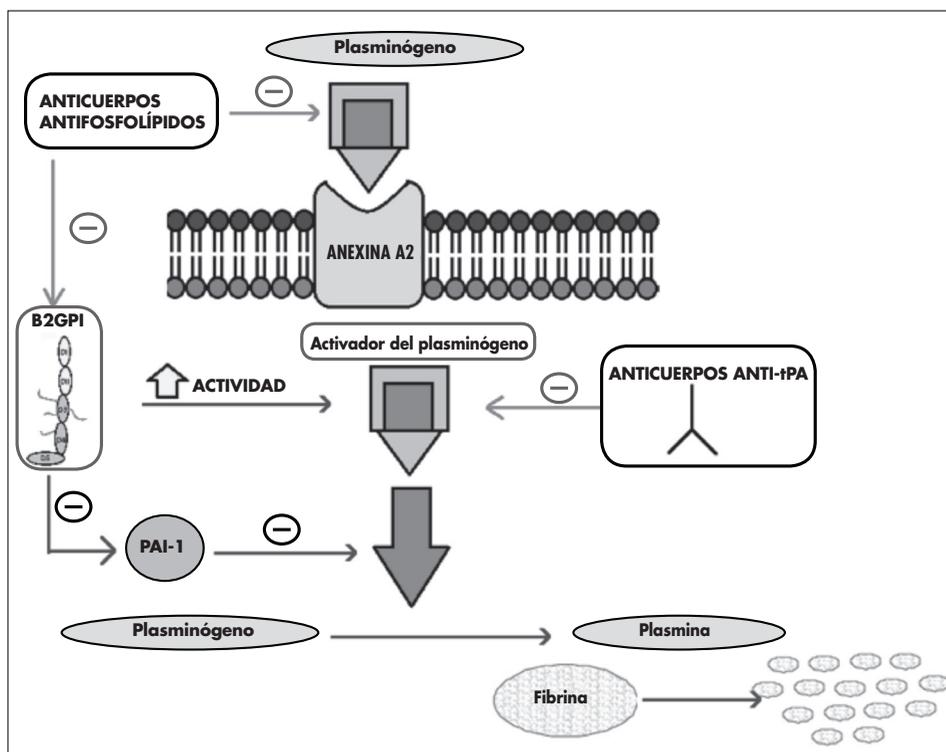


Figura 1: En la imagen se muestra uno de los efectos de los anticuerpos antifosfolipídicos sobre la coagulación. Los anticuerpos antifosfolipídicos producen una inhibición del activador del plasminógeno, que a su vez causa una disminución de la transformación de este último en plasmina, produciendo de esta manera un efecto procoagulante y antifibrinolítico.

2.2 Diagnóstico

El diagnóstico de SAF se realiza con la presencia de un criterio clínico asociado a un criterio de laboratorio.

2.2.1 Criterios clínicos

- Trombosis vascular: evidencia de uno o más eventos tromboticos arteriales o venosos por trombosis de pequeños vasos, confirmados por radiología, ecografía, Doppler o anatomía patológica (sin evidencia de inflamación en la pared vascular)⁷.

- Morbilidad en el embarazo:

- Una o más pérdidas de un feto morfológicamente normal después de la décima semana de gestación⁷.
- Uno o más partos prematuros de un recién nacido morfológicamente normal antes de las 32 semanas de gestación debido a preeclampsia severa, eclampsia o insuficiencia placentaria grave.
- Tres o más abortos espontáneos consecutivos e inexplicados, antes de la décima semana de gestación y una vez excluidas causas maternas, anatómicas, hormonales o cromosomopatía materna o paterna.

2.2.2 Criterios de laboratorio

- Anticuerpos anticardiolipina (ACLA) de isotipo IgG y/o IgM en sangre, presentes en títulos mayores a 40 unidades (por ELISA) en dos o más ocasiones, con al menos 12 semanas de diferencia⁷.

- Anticuerpo antilúptico (AL) presente en el plasma, en dos o más ocasiones, con al menos 12 semanas de separación⁷.

- Anticuerpos anti β 2-glicoproteína I IgG y/o IgM en sangre, en títulos mayores a 40 unidades (unidades GPL o MPL) en dos o más ocasiones, con al menos 12 semanas de diferencia, medidos con estudio estandarizado de enzimoimmunoensayo⁷.

2.3 Epidemiología

Como en toda enfermedad de conocimiento reciente, aún no se ha descubierto con certeza su condición epidemiológica. La prevalencia de SAF en la población general es de 1/10.000. La presencia de anticuerpos antifosfolipídicos en individuos normales se encuentra dentro del rango del 1 al 5%. Es decir, que de cada 10.000 individuos normales hay 500 con AAF pero sólo uno con SAF; por tal motivo, es indispensable la presencia del criterio clínico para su diagnóstico^{1,9-11}.

En cuanto a la prevalencia de SAF en situaciones patológicas, se estima que el 40% de los pacientes

con lupus eritematoso sistémico (LES) desarrollará SAF durante la evolución de la enfermedad. Cuatro estudios que incluyeron 1.000 pacientes con LES encontraron AL positivo en el 18%, mientras que en otros nueve estudios con 2.371 pacientes, los ACLA estuvieron presentes en el 35%.

No se evidencia predominio étnico definido para el SAF primario, pero cuando se asocia al LES es más frecuente en poblaciones afroamericanas e hispanas.

El SAF, particularmente el asociado, es más común en la mujer, lo que quizás se relaciona con el hecho de que el LES es nueve veces más frecuente en la mujer que en el hombre^{1,9-11}.

En relación a la edad, es más frecuente en adultos jóvenes, si bien también fue descrito en niños, adolescentes y gerontes.

Respecto de la prevalencia del SAF en trombosis venosa, en cinco estudios de corte transversal que abarcaron 2.463 pacientes con dicha patología, los AL se hallaron en el 6,5% de los casos, mientras que en otro grupo con 2.132 pacientes, los ACLA se registraron en el 14% de los casos. Sin embargo, un importante metaanálisis encontró que el AL tiene mayor asociación que el ACLA con la trombosis venosa⁹⁻¹¹.

Si bien los anticuerpos antifosfolipídicos se asocian tanto con propensión a trombosis como con distintas enfermedades autoinmunitarias, también se los ha encontrado en individuos sanos asintomáticos. Entre 499 donantes de sangre normales, 40 tuvieron un test positivo para anticoagulante lúptico y tres presentaron niveles elevados de ACLA^{1,9-11}.

Al considerar la trombosis arterial, se comprueba una clara asociación entre la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos e infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular (ACV) recurrentes. Siete estudios que incluyeron 451 pacientes menores de 50 años de edad con ACV registran una prevalencia de anticuerpos antifosfolipídicos del 21%, mientras que para el infarto agudo de miocardio ésta asciende al 34%^{1,9-11}.

En el embarazo, los ACLA se encuentran presentes en menos del 2% de las gestantes normales y hasta en el 20% de aquellas con antecedente de pérdidas recurrentes del embarazo.

La prevalencia de ACLA en embarazos no complicados varía entre el 0 y el 11%, con una mediana del 2%.

En una revisión que agrupó aproximadamente 14.000 mujeres, la prevalencia de anticuerpos antifosfolipídicos fue del 5% en gestantes normales, del 24% en mujeres sometidas a fertilización *in vitro* y

del 37% en quienes padecían LES^{1,9-11}.

Una revisión que incluye más de 13.000 pacientes halló más frecuentemente anticuerpos antifosfolípidicos entre aquellas con antecedente de pérdidas fetales recurrentes (20%) que en mujeres sanas (5%).

En un estudio que agrupó 325 pacientes con bajo riesgo de pérdida fetal, la presencia de anticuerpos anticardiolipinas estuvo fuertemente asociada con pérdidas del embarazo (OR: 8,4), no así la presencia de anticuerpos anti-β2-glicoproteína I¹.

2.4 Clasificación

2.4.1 Clasificación clínica del SAF

1) SAF primario. Es aquel en que los síntomas del síndrome no se asocian a otra enfermedad.

2) SAF asociado. Así llamado a partir del Consenso de Sydney 2004, antes conocido como secundario. Recibe este nombre cuando se halla asociado a:

- Enfermedades autoinmunitarias.
- Enfermedades infecciosas.
- Enfermedades hematológicas y neoplásicas.
- Inducidos por fármacos.
- Otras enfermedades.

3) SAF agudo y severo. Se caracteriza por múltiples oclusiones vasculares de aparición simultánea o en menos de una semana. Afecta a por lo menos tres órganos sistémicos diferentes, con confirmación histopatológica de oclusión de pequeños vasos de tejidos u órganos (con evidencia significativa de trombosis, puede coexistir vasculitis).

Se trata de una microangiopatía trombótica que representa menos del 1% de todos los SAF, aunque su mortalidad es cercana al 50%, generalmente por falla multiorgánica. La mayoría aparece en un SAF primario. Los órganos afectados con mayor frecuencia son el riñón, los pulmones, el sistema nervioso central (SNC), el corazón y la piel.

Los factores predisponentes para su desencadenamiento son las infecciones, especialmente respiratorias (35%), cirugía o traumatismos (13%), neoplasias (8%), suspensión de anticoagulación (8%), complicaciones obstétricas (6%), brote lúpico (5%) y el uso de anovulatorios (3%)¹.

4) SAF seronegativo. Se presenta en pacientes que, si bien poseen criterios clínicos de diagnóstico, manifiestan resultados negativos reiterados en los considerados criterios clásicos de laboratorio¹.

El laboratorio debe repetirse cada tres meses por el término de dos años y, recién entonces, si persisten siendo negativos, se excluye el diagnóstico de la enfermedad.

2.4.2 Clasificación del SAF según el perfil de anticuerpos

- Grupo I: más de un criterio de laboratorio presente (en cualquier combinación).
- Grupo II: un solo criterio de laboratorio presente.
 - IIA: LA positivo.
 - IIB: ACL positivo.
 - IIC: anti-β2glicoproteína 1 positivo.

2.4.3 Clasificación del SAF según el criterio clínico de diagnóstico

- SAF trombótico: tiene como criterio clínico el antecedente de trombosis.
- SAF obstétrico: tiene como criterio clínico el antecedente de morbilidad obstétrica (aborto recurrente, parto prematuro, feto muerto).

2.5 Factores de riesgo

En esta patología, diferentes autores han identificado factores de riesgo (clínicos y de laboratorio) asociados a una mala respuesta al tratamiento convencional del SAF durante el embarazo. Estos factores de riesgo aún no son utilizados en la práctica habitual del diagnóstico del SAF, aunque en un futuro podrían ser de utilidad para realizar un tratamiento personalizado.

Algunos de estos factores de riesgo son¹:

- Tres resultados positivos para anticuerpos (este sería el factor de riesgo de mayor impacto).
- Asociación con LES.
- Antecedente de SAF trombótico.
- Antecedente de SAF trombótico asociado a SAF obstétrico.
- Títulos elevados de ACL o de anti β2-glicoproteína.
- Alteraciones en el Doppler de arterias uterinas.
- Niveles bajos de complemento.

2.6 Manejo de la paciente con SAF

Estas pacientes deben ser manejadas por un equipo multidisciplinario, formado por profesionales de obstetricia, hematología, inmunología y neonatología, con participación eventual de otros especialistas y el servicio de laboratorio. Se debe aplicar un protocolo de atención y seguimiento para embarazos de alto riesgo, en búsqueda de mejorar los resultados perinatales¹. Se recomienda el parto vaginal.

Se sugiere realizar:

- Ecografía seriada en las semanas 8, 16, 24, 28, 32, 36 y 40.
- Monitoreo fetal electrónico anteparto cada 7

días a partir de la semana 28 y cada tres días a partir de la semana 32.

- Flujometría (Doppler) cada dos semanas a partir de la semana 24.

2.7 Tratamiento

El tratamiento de pacientes con SAF es motivo de permanente controversia y revisión para tratar de alcanzar el óptimo manejo terapéutico.

La mayor parte de la información deriva de trabajos retrospectivos, dado que el escaso número de pacientes dificulta la proyección de adecuados estudios prospectivos.

El objetivo terapéutico no debería ser la reducción o eliminación de los anticuerpos específicos mediante terapias inmunosupresoras, puesto que aún no se ha demostrado la correlación entre el nivel de tales anticuerpos y las manifestaciones trombóticas.

Debido a que prácticamente casi todas las manifestaciones clínicas del SAF son secundarias a accidentes trombóticos, resulta natural que su manejo implique la utilización de antiagregantes plaquetarios y/o anticoagulantes¹²⁻¹⁶.

2.7.1 Tratamiento convencional

- Ácido acetyl salicílico: 81-100 mg/día.
- Heparina no fraccionada: 5.000 a 20.000 U por vía subcutánea cada 12 h.
- Heparina de bajo peso molecular: 0,5-1 mg/kg/día por vía subcutánea cada 24 h. La heparina más utilizada en obstetricia es la enoxaparina.

2.7.2 Tratamiento adicional

- Gammaglobulina: 300-400 mg/kg/día, 5 días por mes durante 5 meses.
- Prednisona: 4-80 mg/día.
- Hidroxicloroquina: 200 mg cada 12 h.

2.7.3 Pautas terapéuticas

- Pacientes con criterio clínico para SAF que presenten niveles de anticardiolipinas y/o anti- β 2GP1 mayores de 40 unidades y/o AL positivo: ácido acetyl salicílico + heparina¹²⁻¹⁶.

- Pacientes en quienes fracasó el esquema anterior (la paciente repite la falla reproductiva): ácido acetyl salicílico + heparina + corticoides + hidroxicloroquina o gammaglobulina¹²⁻¹⁶.

- Pacientes con SAF asociado, en general, a LES: ácido acetyl salicílico + heparina + corticoides y/o hidroxicloroquina¹²⁻¹⁶.

REFERENCIAS

1. Latino JO. Trombofilia y embarazo. Buenos Aires: Editorial Ascune; 2013.
2. Kuperman A, Sarig G, Brenner B. New scoring system for estimating the risk for pregnancy complications and venous thromboembolism in women with thrombophilia. *Harefuah*. 2011; 150(4):363-8, 418.
3. Xu W, Wang, TY, Becker RC. Enfermedades hematológicas: desde dentro del corazón. *Revista Española de Cardiología*. 2011; 64:606-613.
4. Middeldorp S. Is thrombophilia testing useful? *Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2011; 2011:150-5. doi: 10.1182/asheducation-2011.1.150.
5. Barba Evia JR. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. *Revista Mexicana de Patología Clínica*. 2003; 50(1):20-32.
6. Devreese K, Hoylaerts MF. Challenges in the diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Clin. Chem*. 2010; 56(6):930-40.
7. Miyakis S, Lockshin MD, Branch DW, Cervera R, Shoenfeld Y, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost*. 2006; 4(2):295-306.
8. Wandell A, Hughes GRV, Khamashta M, et al. International Consensus Statement on Preliminary classification criteria for definite Antiphospholipid Syndrome. *Sapporo 1998. Arthr. Rheum*. 1999; 42(7):1309-11.
9. Vinatier D, Dufour P, Cosson M, Houpeau JL. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriage. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2001; 96:37-50.
10. Di Prima FA, Valenti O, Hyseni E, Giorgio E, Faraci M, Renda E, et al. Antiphospholipid syndrome during pregnancy: the state of the art. *J. Prenat. Med*. 2011; 5(2):41-53.
11. Milliez J, Lelong F, Bayani N et al. The prevalence of autoantibodies during de third-trimester of pregnancy complicated by hypertension or idiopathic fetal growth retardation. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1991; 165:51-6.
12. Wu XX, Guller S, Rand JH. Hydroxychloroquine reduces binding of antiphospholipid antibodies to syncytiotrophoblasts and restores annexin A5 expression. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2011; 205(6):576.e7-14.
13. Franchini M. The antiphospholipid syndrome: an update. *Clin. Lab*. 2006; 52(1-2):11-7.
14. Carrington B, Sacks G, Regan L. Recurrent miscarriage: pathophysiology and outcome. *Curr. Opin. Gynecol*. 2005; 17(6):591-7.
15. Timcani A, et al. Pregnancy study group of Italian Society of Rheumatology. Pregnancy and autoimmunity: maternal treatment and maternal disease influence on pregnancy outcome. *Autoimmun. Rev*. 2005; 4(7):426-8.
16. Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, Cucchini U, Noventa F, Ilceto S. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb. Haemost*. 2005; 93(6):1147-52.