

Terapias hormonales, fertilidad y embarazo en el síndrome antifosfolipídico

N. Fernández-Llanio, J.J. Alegre-Sancho, C. Chalmeta-Verdejo, C. Fernández-Carballido y J.A. Román-Ivorra

Sección de Reumatología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. España.

Debido al riesgo trombótico, y a sus implicaciones en la fertilidad, el síndrome antifosfolipídico (SAF) conlleva consideraciones particulares respecto a cualquier tipo de terapia hormonal y a la gestación. En el presente artículo, se procede a revisar ampliamente todos estos aspectos. Se desglosa lo referente a anticoncepción, terapia hormonal sustitutiva y moduladores selectivos de los receptores de estrógenos en el SAF. Se revisa la fertilización *in vitro*/transferencia embrionaria y la inducción ovárica en estas pacientes. Por último, se detallan las posibles complicaciones fetales y maternas durante la gestación, y basándose en la bibliografía, se indica una posible guía para el manejo del embarazo en mujeres con SAF.

Palabras clave: Síndrome antifosfolipídico. Anticoncepción. Terapia hormonal. Embarazo. Fertilidad.

Hormone therapy, fertility and pregnancy in antiphospholipid syndrome

Antiphospholipid syndrome (APS) carries a risk of thrombosis and infertility. Consequently the use of any type of hormone therapy and pregnancy in APS requires special considerations. The present article provides a broad review of all these issues. The use of contraception, hormone replacement therapy and selective estrogen receptor modulators in APS are described. *In vitro* fertilization/embryo transfer and ovarian induction in these patients are reviewed. Lastly, the possible fetal and maternal complications that can occur during pregnancy are described and, based on the literature, recommendations for the management of pregnancy in women with APS are provided.

Key words: Antiphospholipid syndrome. Contraception. Hormone therapy. Pregnancy. Fertility.

Correspondencia: Dra. N. Fernández-Llanio.
Sección de Reumatología. Hospital Universitario Dr. Peset.
Gaspar Aguilar, 90. 46017 Valencia. España.
Correo electrónico: fernandezllanio_nag@gva.es

Manuscrito recibido el 7-6-2005 y aceptado el 5-9-2005.

Introducción

El síndrome antifosfolipídico (SAF) o síndrome de Hughes, es un tipo de trombofilia adquirida que afecta predominantemente a mujeres jóvenes. Clínicamente se caracteriza por producir trombosis venosas (TV) o arteriales, abortos de repetición y trombocitopenia. Analíticamente, se asocia a la presencia de anticuerpos antifosfolipídico (AFL) (fundamentalmente anticuerpos anticardiolipina [ACL]) y/o anticoagulante lúpico (AL).

Los AFL son una familia de anticuerpos con diferentes especificidades frente a fosfolípidos aniónicos: cardiolipina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, ácido fosfatídico y la fosfatidiletanolamina. Con excepción de los ACL, la determinación del resto de los AFL es de difícil interpretación porque ninguno ha sido estandarizado, o tiene un patrón de positividad establecido¹. Los AFL pueden positivizarse de forma transitoria por diversas causas, como son las infecciones, las neoplasias, las enfermedades inflamatorias, los traumatismos, la cirugía o las reacciones medicamentosas.

Sólo algunos pacientes con AFL y/o AL experimentarán complicaciones clínicas, por lo que se sospecha que en la fisiopatología están involucrados otros factores. Se ha demostrado que los AFL con valor patogénico se unen a los fosfolípidos de membrana a través de la β 2glicoproteína-I (B2GP-1). Ésta es una proteína plasmática que actúa como anticoagulante, descrita como cofactor en el SAF². Además, se han objetivado anticuerpos anti-B2GP-1 (aB2GP-1) en pacientes con clínica sugestiva de SAF, y AFL negativos. Estos anticuerpos tienden a ser más específicos pero menos sensibles que los ACL.

La determinación más sensible y barata, que debería realizarse en todos los pacientes con antecedente trombótico, es la de ACL (por otro lado, los ACL son menos específicos que el AL). En el caso de pacientes con una sospecha razonable de SAF, y en los que las determinaciones preliminares de cribado sean negativas, sería conveniente realizar hasta 3 análisis diferentes (p. ej., ACL, aB2GP-1 y AL). Para evitar el exceso de falsos positivos, la realización de más de un test para el diagnóstico de SAF debería limitarse a pacientes con sospecha clínica, en los que los ACL o AL sean negativos³.

Mecanismo trombotogénico

Los AFL inhiben reacciones en la cascada de la coagulación catalizadas por fosfolípidos cargados negativamente. Interfieren en la activación del factor X, la conversión de protrombina en trombina, la activación de la proteína C y la inactivación del factor Va, por lo que inducen un estado protrombótico. Cuando los AFL se unen a los aniones fosfolípidicos interfieren en la habilidad de la anexina V para agruparse sobre la superficie de éstos (la anexina V forma racimos que se unen con gran afinidad a la superficie de los aniones fosfolípidicos, así impiden el contacto de los complejos de factores de la coagulación). Si la anexina V no ejerce correctamente su función, más aniones están disponibles para servir de superficie a los complejos de factores de la coagulación. Como resultado, se acelera la coagulación y se favorecen los episodios trombóticos⁴.

Criterios de clasificación del SAF

Para la clasificación de pacientes con SAF se utilizan los siguientes criterios (International Antiphospholipid Symposium in Sapporo, Japan, 1999).

Manifestaciones clínicas

A. Fenómenos tromboticos: uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeño vaso en cualquier tejido. La trombosis debe confirmarse mediante estudios de imagen, Doppler o histológicos, con excepción de la TV superficial. Para la confirmación histopatológica, se excluyen los casos asociados con inflamación de la pared vascular.

B. Criterios obstétricos:

- Una o más muertes idiopáticas de un feto morfológicamente normal (valoración ecográfica o exploración directa del feto), tras 10 o más semanas de gestación.
- Uno o más nacimientos prematuros de un neonato morfológicamente normal previo a la semana 34 de gestación, debidos a preeclampsia o eclampsia grave, o a insuficiencia placentaria grave.
- Tres o más abortos idiopáticos consecutivos antes de las 10 semanas de gestación, una vez excluidas otras causas de aborto, como anomalías cromosómicas, alteraciones hormonales o anatómicas.

Datos de laboratorio

- Anticuerpos ACL IgG y/o IgM (título medio-alto, en 2 ocasiones separadas al menos 6 semanas. Se determinan mediante técnica de ELISA para ACL dependientes de B2GP1).

- AL (positivo en más de 2 ocasiones separadas al menos 6 semanas; se determina de acuerdo con las directrices de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia).

Para el diagnóstico son necesarios al menos un criterio clínico y uno de laboratorio.

El SAF puede ser primario, o secundario a otras enfermedades inflamatorias, y su asociación más frecuente es con lupus eritematoso sistémico (LES).

Terapias Hormonales en mujeres con SAF

Dentro del término terapias hormonales se van a considerar los métodos de anticoncepción hormonal, y de forma general cómo abordar la anticoncepción en estas pacientes, el tratamiento hormonal sustitutivo (THS) y los moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERM).

Anticoncepción en pacientes con SAF

Introducción

Se estima que casi la mitad de las pacientes diagnosticadas de SAF y/o LES en edad fértil no han recibido consejo acerca de la anticoncepción en el momento del diagnóstico. Así pues, resulta fundamental conocer e informar adecuadamente a estas pacientes acerca de los posibles riesgos asociados al uso de métodos anticonceptivos, especialmente en lo referente al riesgo trombotico. Cabe considerar que, incluso en ausencia de otros factores de riesgo (incluidos el embarazo y el uso de anticonceptivos orales combinados [ACO]), alrededor de un 5% de las mujeres jóvenes diagnosticadas de SAF sin trombosis previa, presentarán un fenómeno trombotico en el transcurso de 1 año⁵. Por otro lado, en ausencia de SAF definido o conectivopatía, existe un importante volumen de pacientes en edad fértil con AFL positivos, sin clínica. Se ha estimado que un 3-10% de la población general tiene algún AFL positivo. Se debe conocer qué riesgo corren estas pacientes al iniciar un método anticonceptivo y qué consejos se les debe dar al respecto.

Anticoncepción oral

Anticonceptivos orales combinados. La asociación entre ACO que contienen altas dosis de estrógenos y TV se conoce desde hace largo tiempo⁶. Estos ACO de primera generación contenían, al menos, 50 µg de etinil estradiol o mestranol y un progestágeno, típicamente noretindrona. Los estrógenos fueron los compuestos

que se vincularon inicialmente al desarrollo de TV, por lo que se introdujeron los ACO de segunda generación. Éstos contenían dosis de estrógenos < 50 µg y un nuevo progestágeno, levonorgestrel. A pesar de ello, las usuarias de estos compuestos aún presentaban un riesgo 4 veces superior de TV⁷. Con la intención de reducir aún más este riesgo, así como minimizar su efecto androgénico y su impacto sobre el perfil lipídico, se desarrollaron los ACO de tercera generación⁸, que contienen dosis < 35 µg de etinil estradiol junto a nuevos progestágenos (desogestrel, gestodene y norgestimato). Sorprendentemente, estos nuevos preparados duplicaron el riesgo de TV respecto a los de segunda generación⁹.

Se han desarrollado múltiples estudios al respecto, con resultados, en ocasiones, contradictorios. En varios de ellos se ha señalado a los progestágenos de tercera generación como los compuestos que en mayor medida promueven el desarrollo de trombosis^{7,9-11}. Se ha objetivado una reducción en las concentraciones de proteína S, así como el desarrollo de resistencia adquirida a la proteína C, en relación con la toma de ACO¹², y se ha observado que esta resistencia a la proteína C aparece con más frecuencia en mujeres que toman ACO de tercera generación que en las que reciben los de segunda generación¹³. Otros estudios, en cambio, han demostrado que en la patogénesis de trombosis arteriales se implicarían tanto los estrógenos como los progestágenos¹⁴. Sin embargo, se ha comprobado que el uso de los nuevos ACO con bajas dosis de estrógenos (< 30 µg) no se asocia a un riesgo aumentado de enfermedad cerebrovascular arterial¹⁵, o infarto agudo de miocardio (IAM)¹⁶ en mujeres menores de 35 años sin trombofilia y/o otros factores de riesgo vascular¹⁷. El riesgo trombogénico de estos compuestos se incrementa en pacientes que presenten algún tipo de trombofilia, congénita¹⁸ o adquirida, como por ejemplo el SAF. Así, se ha descrito que el riesgo de trombosis en mujeres con SAF primario o secundario se duplica con la toma de ACO¹⁹. De hecho, muchos casos de SAF en mujeres jóvenes, se diagnostican *a posteriori*, tras la aparición de un fenómeno trombótico en relación con la toma de ACO²⁰. Por otro lado, el uso de ACO puede asociarse al desarrollo de LES^{21,22} o a un aumento de actividad de éste^{23,24}. En estos casos, la clínica aparece generalmente en las 3 primeras semanas de tratamiento. No obstante, en la mayoría de los casos descritos se han utilizado dosis de estrógenos superiores a las actuales (50 µg de etinil estradiol, 80-100 µg de mestranol,...). Estudios retrospectivos, desarrollados con posterioridad, ya con dosis bajas de estrógenos, han evidenciado la aparición de brotes únicamente en pacientes con enfermedad grave y afectación de órgano mayor, fundamentalmente en pacientes con enfermedad renal^{25,26}. Estudios más recientes, consideran incluso el uso de ACO seguro en la mayoría de las pacientes con LES, a excepción de las que

tienen un riesgo incrementado de trombosis. Así, en el estudio SELENA (Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus-National Assessment), estudio aleatorizado, controlado frente a placebo, doble ciego, a 12 meses, en que se incluyeron 183 pacientes y en el que se emplearon dosis de 35 µg de etinil estradiol junto a 0,5-1 mg de noretindrona, la prevalencia de brote lúpico severo fue la misma en ambos grupos de tratamiento (12%), y comparable a estudios previos en pacientes con LES sin tratamiento anticonceptivo²⁷. Sin embargo, cabe considerar que se trataba de mujeres jóvenes (30 años de edad media), con enfermedad inactiva en más del 70% de casos, y se excluyeron las pacientes con antecedentes de trombosis, AL positivo, y/o ACL a títulos medio-altos.

Además del brote clínico, se ha descrito el desarrollo de hipertensión pulmonar tras instauración de tratamiento con ACO en pacientes con LES, en cuya patogenia se han implicado fenómenos de tromboembolismo crónico^{28,29}.

Por otro lado, nos planteamos el valor que debe darse a la presencia de AFL en mujeres asintomáticas que reciben o van a recibir ACO, y si se deberían determinar sistemáticamente en toda paciente antes de iniciar el tratamiento. Algunos autores han encontrado un aumento en la prevalencia de AFL en mujeres sanas en tratamiento con ACO, principalmente a expensas de anticuerpos anti-β2-glicoproteína I de clase IgG³⁰. En cambio, no se ha encontrado un aumento de riesgo de trombosis en el seguimiento de mujeres asintomáticas con títulos medio-altos de AFL^{31,32}. Por lo tanto, su hallazgo aislado no debería ser un determinante que pudiera influir en la decisión de iniciar o mantener el tratamiento en una mujer sin otra clínica ni antecedente de significación. Se debe considerar que, a pesar de que el riesgo relativo de TV pueda incrementarse en algunos casos hasta en 50 veces con los ACO, el riesgo absoluto de TV sigue siendo bajo (el riesgo estimado de TV en una mujer joven que reciba ACO es de 1/10.000 mujeres-año). Por lo tanto, no se justifica un cribado de trombofilia (que incluya AFL) en pacientes que inicien tratamiento, si no existe historia personal o familiar de trombosis, y/o un estado protrombótico.

Contracepción poscoital ("pastilla del día después"). Este fármaco contiene altas dosis de etinil estradiol (100 µg) y levonorgestrel (0,5 mg), o levonorgestrel únicamente a dosis de 0,75 mg. Se puede administrar hasta 72 h tras el coito, con un total de 2 dosis, separadas por 12 h. En un estudio en el que se analizaron retrospectivamente los datos de más de 70.000 mujeres menores de 50 años, con más de 100.000 exposiciones al fármaco durante 7 años, no se recogió ningún caso de TV³³. Así pues, y a pesar de las altas dosis de hormonas empleadas, su uso limitado en el tiempo reduce

sus posibles efectos secundarios y no supone *per se* un incremento del riesgo de TV en la población general; aunque no existen datos en pacientes con SAF y/o LES.

Progestágenos por vía oral. Se desarrollan a continuación.

Formulaciones de progestágenos

Los progestágenos pueden utilizarse como anticonceptivos en monoterapia por diferentes vías: oral, intramuscular (formas *depot*) o en dispositivos intrauterinos. Con el fin de evaluar el riesgo de TV con estos compuestos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) esponsorizó un estudio en que se evaluaron retrospectivamente 74.086 mujeres que recibían progestágenos en el Reino Unido³⁴. El riesgo relativo de desarrollo de TV fue de 2,4. Sin embargo, el riesgo en las pacientes que utilizaban progestágenos como anticonceptivos fue sólo del 1,3, frente al 5,3 de quienes utilizaban altas dosis con otra indicación. En otro estudio de casos y controles con pacientes que utilizaban progestágenos como anticonceptivos, se estimó un riesgo de 1,7 para las formulaciones orales (norgestrel, etinodiol diacetato, lines-trenol, noretisterona) y de 2,19 para las formulaciones inyectables *depot* (acetato de medroxiprogesterona, enantato de noretisterona)³⁵. No existen muchos datos acerca del riesgo asociado al uso de dispositivos intrauterinos (DIU) liberadores de progestágenos, pero sí se sabe que no producen cambios en el perfil lipídico ni en la coagulación³⁶.

Se dispone de mucha menos información acerca del uso de compuestos de progestágenos como anticoncepción en pacientes con LES y/o SAF. Se habían considerado, *a priori*, fármacos seguros en estas pacientes, al no haberse evidenciado una asociación con el desarrollo de trombosis³⁷. No obstante, sí se ha comunicado recientemente un incremento del riesgo de TV en pacientes con LES³⁸, por lo que deberían usarse con cautela hasta que exista un mayor conocimiento sobre su perfil de seguridad en esta población. Además, debe considerarse que los compuestos *depot* intramusculares pueden asociarse a sangrados irregulares y, por tanto, no serían aconsejables en pacientes anticoaguladas.

Dispositivos intrauterinos

El inconveniente de estos dispositivos radica en el riesgo de sangrado en pacientes con SAF y tratamiento anticoagulante. Además, cabe considerar el riesgo, ya descrito y conocido, de infección pélvica en pacientes con LES u otra conectivopatía asociada y que reciben tratamiento con corticoides y/u otros inmunosupresores.

Métodos de barrera y otros métodos naturales

No implican riesgo alguno y son los métodos anticonceptivos más empleados en pacientes con SAF y/o LES, especialmente si han recibido consejo acerca de la anticoncepción.

En resumen, el uso de ACO con combinaciones de estrógenos y progestágenos debería contraindicarse en pacientes con SAF, dado el aumento de riesgo trombotico. Los compuestos de progestágenos deberían utilizarse con cautela, por las mismas razones, hasta no disponer de más información. Los DIU y las formas de progestágenos *depot* deberían evitarse en pacientes anticoaguladas. Otras formas de anticoncepción no presentan contraindicaciones y resultan seguras en estas pacientes.

Tratamiento hormonal sustitutivo en SAF

Diversos estudios observacionales han demostrado que el uso de THS puede llegar a triplicar el riesgo de TV en mujeres posmenopáusicas, sobre todo en el primer año de tratamiento³⁹⁻⁴¹. Otros estudios ciegos, aleatorizados, comparando con placebo (como el HERS) han confirmado este aumento de riesgo⁴².

Recientemente, se han comunicado los resultados finales del Women's Health Initiative Estrogen Plus Progestin Clinical Trial⁴³ referente a la incidencia de TV en mujeres posmenopáusicas que recibían THS (0,625 mg/día de estrógenos conjugados equinos y 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona). Se trata de un amplio estudio desarrollado entre 1993 y 1998 en 40 centros de Estados Unidos, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, en el que se incluyeron 16.608 mujeres posmenopáusicas entre 50 y 79 años. En este estudio, el uso de THS duplicó el riesgo de TV en el total de pacientes. Sin embargo, en un análisis más detallado por grupos en función de la edad, el peso y otros determinantes genéticos de riesgo trombotico, se observó que este riesgo se incrementa con la edad (4,28 veces para mujeres entre 60 y 69 años, y 7,46 para mujeres de 70 a 79 años), el peso (3,8 veces para mujeres con sobrepeso, y 5,61 para mujeres obesas), y en caso de presentar la mutación del factor V Leiden (el riesgo se incrementa 6,7 veces respecto al grupo control).

Ante estos resultados, se ha propuesto el uso de la vía transdérmica. Se ha observado que esta vía de administración induce menos cambios en la coagulación y, teóricamente, podría ser menos trombotogénica, pero ningún estudio ha podido confirmarlo. Por otro lado, otro estudio reciente propone el uso de estrógenos esterificados sin combinar, al observar que el riesgo de TV aparece ligado únicamente al uso concomitante de progestágenos y/o al empleo de estrógenos conjugados

equinos, en cuyo caso el riesgo sería directamente proporcional a la dosis empleada⁴⁴.

No existen datos acerca de la incidencia de TV en relación con el uso de THS en series largas de pacientes con LES y/o SAF. No obstante, en varios estudios con un número limitado de pacientes no se ha confirmado un aumento en la incidencia de TV en pacientes con LES que recibían THS^{45,46}. Además, en pacientes con LES, se ha comprobado que la influencia de estos preparados hormonales en la enfermedad no resulta clínicamente significativa, a pesar de que en ocasiones, pueden inducir un aumento de marcadores serológicos de actividad⁴⁷.

Al parecer, la escasa potencia trombogénica de los estrógenos conjugados naturales empleados en el THS, que alcanza un 10-20% de la de los ACO, justificaría esta escasa repercusión sobre el LES. Incluso, existen estudios que sugieren beneficios adicionales en la salud de estas pacientes (enfermedad coronaria,...) que podrían justificar su indicación en determinados casos⁴⁸.

También se ha asociado el uso de THS con el desarrollo de LES. Sánchez-Guerrero et al⁴⁹ estiman que las pacientes que toman THS presentan el doble de riesgo de desarrollar LES, y este riesgo es proporcional a la duración del tratamiento. No obstante, cabe considerar que el riesgo absoluto en este estudio fue muy bajo.

Así pues, el THS puede considerarse un tratamiento seguro y bien tolerado en pacientes con LES en ausencia de AFL. En caso de SAF definido o presencia de AFL, debería contraindicarse su uso dado el incremento demostrado en el riesgo de TV y a pesar de la ausencia de estudios específicos⁸.

Moduladores selectivos de receptores de estrógenos en mujeres con SAF

Los SERM son compuestos no esteroideos que combinan actividad estrogénica y antiestrogénica. Se van a analizar las posibles complicaciones que pueden surgir del uso de los 2 SERM disponibles actualmente (tamoxifeno y raloxifeno) en estas pacientes.

Tamoxifeno

Tamoxifeno actúa como antagonista de receptores estrogénicos, pero a pesar de su acción básicamente antiestrogénica, mantiene cierta acción agonista que se refleja en forma de hiperplasia endometrial y un riesgo aumentado de carcinoma de endometrio. Se utiliza como tratamiento adyuvante en el cáncer de mama receptor hormonal positivo, en el tratamiento del cáncer de mama metastásico y como profilaxis en mujeres con alto riesgo de desarrollar cáncer de mama metastásico.

Al igual que sucedía con otros tratamientos hormonales con acción estrogénica, se ha observado un aumento de riesgo de TV en mujeres con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno, frente a pacientes que recibieron placebo o únicamente quimioterapia⁵⁰⁻⁵². Este riesgo se incrementa en caso de asociarse tamoxifeno a tratamiento quimioterápico⁵³ o en caso de cáncer metastásico.

En cuanto a su posible uso en pacientes con LES y su efecto sobre la enfermedad, la información al respecto es escasa y contradictoria. Así, a pesar de que estudios preclínicos han demostrado una mejoría en diversos modelos experimentales de LES^{54,55}, en humanos no se ha comprobado este posible beneficio y la administración de tamoxifeno no se ha acompañado de una reducción de los índices de actividad del LES (incluso se observó empeoramiento en 2 pacientes)⁵⁶.

Raloxifeno

Raloxifeno es un SERM químicamente distinto al tamoxifeno, cuya indicación actual es el tratamiento y la prevención de osteoporosis posmenopáusica. Posee acción agonista estrogénica sobre el hueso, metabolismo lipídico y coagulación, y acción antiestrogénica sobre mama y endometrio. También se ha comprobado que su uso incrementa el riesgo de TV (estudio MORE⁵⁷), aproximadamente en la misma medida que la THS.

Existen evidencias de un riesgo aumentado de TV en mujeres que toman tamoxifeno y raloxifeno, por lo que su uso debería evitarse en pacientes con SAF. En cualquier caso, no existen datos publicados al respecto en estas pacientes, por lo que no se puede contraindicar formalmente su uso si no existe antecedente de trombosis. Si se precisara iniciar tratamiento con tamoxifeno en una paciente con antecedente de trombosis, sería razonable iniciar anticoagulación al mismo tiempo.

Anticuerpos antifosfolípidicos e infertilidad

Introducción

En mujeres con SAF, las pérdidas fetales son un hallazgo frecuente y claramente establecido⁵⁸. Sin embargo, se está investigando si existe relación entre AFL e infertilidad primaria, así como con interferencia en los procedimientos de fecundación *in vitro*-transferencia embrionaria (TE-FIV). De hecho, algunos autores recomiendan, en mujeres infértiles, y sobre todo si van a someterse a un procedimiento de TE-FIV, determinar los AFL mediante técnicas que incluyan de 5 a 7 anticuerpos diferentes (frente a cardiolipina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, fosfatidilserina, fosfatidil-

glicerol, ácido fosfatídico, y anticoagulante lúpico)⁵⁹⁻⁶¹. A menudo, estas mujeres reciben tratamientos similares a los utilizados en el SAF para la profilaxis de las recurrencias de abortos (heparina, ácido acetilsalicílico [AAS], inmunoglobulinas, prednisona). Sin embargo, la evidencia que relaciona los AFL con la infertilidad es, en el mejor de los casos, discutible y varios estudios recientes no han encontrado una asociación clínicamente significativa¹. Se ha propuesto que las mismas anomalías inmunológicas asociadas con las pérdidas fetales o los abortos recurrentes del SAF, podrían estar implicadas en la infertilidad “de causa inexplicada”⁶². Según esta hipótesis, la disfunción inmunológica provocaría inhibición de la fertilización, fracaso de la implantación, del desarrollo embrionario postimplantación, o alteración placentaria⁶³.

Las evidencias iniciales que relacionan los AFL con infertilidad provienen de estudios serológicos retrospectivos en mujeres con infertilidad inexplicada. Uno de los primeros⁶⁴, comunicaba que los AFL presentes en el suero de mujeres sometidas a TE-FIV podrían transferirse al líquido folicular y dar lugar a fallos de la implantación. Posteriormente, el mismo grupo⁶³ utilizó 33 ensayos independientes de IgG, IgA, IgM frente a 2 fosfolípidos, 5 histonas y 4 antígenos polinucleótidos en sangre de mujeres con infertilidad y abortos de repetición, y encontró al menos 1 positivo de los 33 anticuerpos, en una proporción mayor y estadísticamente significativa en las pacientes con infertilidad inexplicada (23/26), sin embargo, no quedaba claro si la proporción de AL, ACL o anticuerpos antifosfatidilserina (aPS) en estas pacientes era significativamente superior. Taylor et al⁶⁵ publicaron simultáneamente, que una proporción estadísticamente significativa de 41 mujeres con infertilidad inexplicada tenían AL o ACL. Otro estudio⁶⁶ demostraba la asociación entre AFL y “fallo reproductivo”, aunque para éste, se agruparon mujeres con infertilidad inexplicada y mujeres con otras causas conocidas de infertilidad (endometriosis, ovario poliquístico...), por lo que establecer una relación fiable con los AFL era imposible. Un factor que limita la comparación de conclusiones de los 3 estudios mencionados, es que los grupos control son distintos, ya que incluyen mujeres con diversos problemas reproductivos y varones, mujeres embarazadas, o mujeres cuya historia reproductiva era desconocida, respectivamente. Aoki et al, en un estudio más reciente⁶⁷, evaluaron la presencia de múltiples AFL en 65 mujeres con infertilidad inexplicada y 64 con endometriosis (muchas de ellas con pérdidas fetales recurrentes), y la compararon con la de los AFL en 97 mujeres con infertilidad de causa conocida y sin pérdidas fetales. Más mujeres en el grupo con infertilidad inexplicada y endometriosis tuvieron 2 o más anticuerpos positivos (ACL, aPS o antifosfatidilinositol) que las mujeres del grupo control (el 5 frente al 0%). Sin embargo, los resultados tienen difícil aplica-

ción clínica, ya que se utilizaron sueros seleccionados de bancos enriquecidos con sueros de pacientes con alteraciones autoinmunitarias previas y, además, el grupo control incluía mujeres con infertilidad de causa conocida, más que mujeres fértiles.

Assumiendo los problemas de la variabilidad interensayo, Hatasaka et al⁶⁸ estudiaron la seroprevalencia de AFL en mujeres con infertilidad inexplicada. Para minimizar los sesgos, los investigadores desconocían la evolución clínica y se utilizó un grupo control apropiado (mujeres fértiles). En estas circunstancias, no se observaron diferencias significativas en ambos grupos, ni en los títulos medios de AFL ni en el número de AFL presentes.

Anticuerpos antifosfolípidicos y fertilización in vitro-transferencia embrionaria

Geva et al⁶⁰, comunicaron una incidencia alta de varios anticuerpos circulantes, incluidos los AFL, ANA y anti-dsDNA, en pacientes sometidas a TE-FIV que presentaban pérdida “bioquímica” del embarazo. Los ACL IgG fueron positivos en el 14,2% de estas mujeres, mientras que ninguna paciente con TE-FIV con éxito, los presentaba. El mismo grupo comunicó posteriormente que la seroprevalencia de 1 o más de 7 anticuerpos era más frecuente en 50 mujeres (22%) que no se quedaron embarazadas después de 3 o más ciclos de TE-FIV, comparada con la seroprevalencia de los mismos anticuerpos en las mujeres con TE-FIV con éxito (2,5%), y en nuligrávidas sanas (7,5%). Por este motivo, concluyeron que en todas las mujeres sometidas a múltiples TE-FIV sin éxito, deberían analizarse dichos anticuerpos⁶⁹. Sin embargo, es una recomendación basada en una muestra pequeña de pacientes, y además en el segundo estudio ninguna mujer tuvo AL positivo, y sólo 3 presentaban ACL, en el grupo con fracaso de la TE-FIV. Más tarde, de nuevo los mismos autores⁷⁰, publicaron un incremento de los ACL en mujeres sometidas a TE-FIV cuyos embriones presentaban anomalías morfológicas (el 50 frente al 20%; $p = 0,001$) respecto a las mujeres con embriones normales.

Birkenfeld et al⁶² determinaron AL y ACL en pacientes con enfermedad tubárica conocida, que se sometieron a TE-FIV, y encontraron que 18 de las 56 (32%) con fallo de la TE-FIV tenían 1 o varios AFL positivos, mientras que ninguna de las 14 mujeres del grupo en que la implantación tuvo éxito los presentaba. Sin embargo, de nuevo la interpretación clínica de los resultados es difícil, ya que en el estudio también se refiere que la inducción previa de la ovulación, la recuperación del óvulo y la TE-FIV, pueden por sí mismos incrementar la probabilidad de tener autoanticuerpos, y no se especificaba suficientemente si ambos grupos eran similares respecto a estas circunstancias.

En cualquier caso, no todos los estudios han encontrado asociación entre AFL y el fallo de la TE-FIV. En un primer estudio, El-Roeiy et al⁶⁴ comunicaron que los sueros de 10/26 mujeres sometidas a TE-FIV, tenían al menos 1 de 11 anticuerpos positivos, incluyendo ACL y aPS. Dicha positividad no se asoció con la evolución posterior de la TE-FIV, ni con la tasa de embarazos. El mismo grupo, posteriormente, comunicó que ninguna combinación de anticuerpos, de entre 15 analizados, incluyendo AFL, predecía el éxito o fracaso de posteriores embarazos.

Por otra parte, Nip et al⁷¹ evaluaron la evolución de TE-FIV en mujeres con infertilidad de diversa etiología, en relación con diferentes anticuerpos, incluyendo AFL, determinados en suero y líquido folicular, sin encontrar relación entre la presencia de cualquiera de los anticuerpos, y la evolución posterior de la TE-FIV. Birdsall et al⁷² evaluaron la presencia de ACL y aPS en 240 mujeres sometidas a TE-FIV, sin hallar tampoco correlación entre la presencia de los anticuerpos y la evolución de la TE-FIV. Kowalik et al⁷³ obtienen resultados similares en más de 500 mujeres sometidas a TE-FIV, de las que 6,9% y 11,2% tenían ACL o aPS, respectivamente, en el líquido folicular, sin observar diferencias en la evolución final (embarazo, aborto, fallo de concepción) en función de los anticuerpos. Como El-Roeiy et al⁶⁴ habían publicado 10 años antes, la presencia de un AFL no parece influir en el resultado de la TE-FIV, por tanto, su determinación en las mujeres que van a ser sometidas a ésta, al menos con las evidencias actuales y con los ensayos de anticuerpos al uso, es de utilidad clínica limitada. No obstante, los autores que proponen un papel causal de la disfunción inmunológica asociada a los AFL en la infertilidad, han sugerido que otros anticuerpos, distintos del AL y de los ACL, podrían tener un papel importante en los fallos de las TE-FIV. Si se tiene en cuenta esta hipótesis, la positividad de alguno de los 3 isotipos de varios AFL podría predecir la evolución de la TE-FIV y, por tanto, tener repercusiones en el tratamiento.

Kaider et al⁵⁹ evaluaron de manera retrospectiva la presencia de IgG, IgA e IgM frente a 7 fosfolípidos en los sueros de mujeres sometidas a TE-FIV (42 con fracaso y 42 con éxito), y encontraron una prevalencia del 26% en el grupo de los fracasos y sólo del 5% en el otro grupo. Sin embargo, el test más frecuentemente positivo fue el de antifosfatidilcolina, para el que no existe un valor estandarizado. Por otro lado, la mayoría de los anticuerpos eran IgM, que tiene menor significación clínica en pacientes con SAF, y sólo 3 pacientes tenían AL. Coulam et al⁷⁴ analizaron la presencia de AFL en 312 mujeres con fallo de implantación (que se define como al menos 12 embriones transferidos sin conseguir embarazo) y en 100 mujeres fértiles. En el primer grupo, 69 (22%) mujeres tuvieron al menos 1 de los isoti-

pos (IgG, IgA o IgM), frente a 7 fosfolípidos (21 ensayos), y sólo el 5% de los controles. Sin embargo, sólo 13 (14%) mujeres con fallo de TE-FIV tenían ACL positivo, y 56 (18%) de éstas tenían otros AFL, pero ACL negativos, por lo que piensan que si sólo se analizan los ACL podrían perderse casos.

Denis et al⁷⁵, evalúan de una manera similar la prevalencia de IgG, IgA e IgM frente a 7 AFL en 793 mujeres sometidas a técnicas de reproducción asistida, y encontraron que las tasas de embarazo fueron similares (60%) en relación con la presencia de algún AFL, y no pudieron identificar un umbral de positividad que predijera el fallo de la TE-FIV. Sin embargo, los que cuestionan la asociación entre los AFL y las disfunciones reproductivas critican los resultados basándose en los sesgos que podría conllevar la selección de los pacientes y las técnicas de determinación de los anticuerpos. Aunque otros trabajos similares a los de Denis et al presentaban resultados parecidos. Porter¹ realizó tests "ciegos" de 7 AFL en 167 mujeres sometidas a TE-FIV, 144 controles fértiles y 51 mujeres con SAF. Sólo la presencia de antifosfatidiletanolamina (aPE) se asoció con infertilidad. Además, cuando se controló la contribución de otros AFL con análisis de regresión logística, ninguno de los testados predecía al fallo de la TE-FIV. Curiosamente, los aPE eran los únicos AFL que las mujeres del grupo con SAF no tuvieron positivo. Por otro lado, Chilcott et al⁷⁶ evaluaron la presencia de AL, ACL, aPS y aβ2GPI en 380 mujeres antes de la TE-FIV. Aunque un 23% tenían al menos 1 de los anticuerpos positivo, no se encontró ninguna asociación con la tasa de embarazos, la tasa de recién nacidos (RN) vivos o el peso al nacer. Por último, Hornstein et al⁷⁷ realizan un metaanálisis de 7 estudios en el que se obtienen conclusiones similares.

Conclusión

Existen algunas evidencias de que los AFL podrían ser más prevalentes en las mujeres con infertilidad primaria. Sin embargo, cuando los estudios han utilizado técnicas apropiadas y estandarizadas para la determinación de AFL, no se han confirmado los hallazgos de los estudios observacionales y retrospectivos. Por tanto, las evidencias disponibles hasta el momento no ratifican el impacto que los AFL pudieran tener sobre la clínica de infertilidad.

Tratamiento de la fertilización *in vitro*-transferencia embrionaria en mujeres con AFL

Hasta el momento, los resultados de los estudios en los que se han utilizado fármacos similares a los utilizados para la profilaxis de abortos y pérdidas fetales en el SAF, en mujeres infértiles y que van a ser sometidas a una TE-FIV son discordantes. Varios grupos aconsejan

el tratamiento de éstas pacientes, sin embargo, las evidencias están basadas en pocos estudios no aleatorizados, en los que se ha utilizado heparina, corticoides, AAS e incluso inmunoglobulinas, tanto antes como después de la TE-FIV.

Por ejemplo, el grupo de Birkenfeld⁶² trató 15 mujeres con antecedente de fallos previos de TE-FIV y AFL positivos, con prednisona (10 mg/día) y dosis bajas de AAS, que comenzó 2 semanas antes del inicio del ciclo. Cuando se consiguió el embarazo, la prednisona se aumentó a 20 mg/día. Siete de las mujeres consiguieron mantener el embarazo. En cualquier caso, no se usó grupo control para comparar el resultado. Hasegawa et al⁷⁸ trataron 307 mujeres con ANA y/o AFL con 10 mg/día de prednisona y AAS. La tasa de embarazos en las mujeres tratadas fue del 40%, frente al 20% en las no tratadas. Si sólo se hubiesen tenido en cuenta los AFL (excluyendo los ANA), no se hubiera observado esta diferencia. Sher et al trataron en un primer estudio⁷⁹ a mujeres sometidas a TE-FIV, con AFL y patología pélvica documentada, con heparina y AAS, que empezaron el día de inicio del ciclo. Consiguieron embarazo en el 49% de las pacientes tratadas, mientras que sólo lo consiguieron en el 16% de las no tratadas ($p < 0,05$). Sin embargo, el estudio no era aleatorizado, los investigadores no eran "ciegos", y tampoco se explica el método de asignación de las pacientes al grupo de tratamiento. Además, cuando se analizaron por separado las distintas enfermedades de base, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. En un segundo estudio del mismo autor⁸⁰, observacional, no aleatorizado, no ciego, se utilizaron heparina, AAS e inmunoglobulinas, en 678 mujeres infértiles con AFL positivos. Se asignaron heparina y AAS a 603 mujeres, quedando 84 pacientes en el grupo control. Obtuvieron una tasa de RN vivos en el 46%, en las pacientes tratadas, mientras que sólo en el 22% de las no tratadas ($p < 0,001$). En una siguiente fase, compararon la prevalencia de anticuerpos IgG, IgA e IgM frente a 6 AFL distintos, en el suero de las mujeres con o sin éxito de la TE-FIV. Agruparon a las mujeres con aPS y aPE, y encontraron una tasa de RN vivos inferior en comparación con la de las mujeres sin AFL (el 5 frente al 12%; $p < 0,001$). Pero aunque la diferencia es significativa, no se tuvo en cuenta que el número de gestaciones múltiples en el grupo sin aPS/aPE fue superior. Además, no se encontró diferencia en la tasa de nacimientos en las mujeres con algún AFL único, incluyendo aPS y aPE, al compararlas con las mujeres sin autoanticuerpos. En la fase final del estudio, las mujeres tratadas que no consiguieron un embarazo en la primera fase, recibieron inmunoglobulinas intravenosas asociadas al tratamiento anterior. Sólo las mujeres con aPS y/o aPE se beneficiaron de la ampliación del tratamiento. Cabe destacar que para la comparación se usaron las tasas de RN

vivos antes y después de la adición de las inmunoglobulinas, en lugar de un grupo control sin autoanticuerpos (aPS y/o aPE). Schenk et al⁸¹ trataron a mujeres con AFL sometidas a TE-FIV con heparina y AAS, sin encontrar diferencias significativas en las tasas de implantación de embriones (el 13 frente al 8%). Además, las tasas de embarazo no fueron diferentes en función de la presencia o no de AFL. Kutteh et al⁸² encontraron una prevalencia de AFL del 18,8% en 191 mujeres sometidas a TE-FIV, del 5,5% en 200 controles sanos, del 26% en 200 mujeres con pérdidas fetales recurrentes y del 32% en mujeres con LES. Administraron heparina y AAS en 19 mujeres con AFL (ACL u otros), sin conseguir diferencias en las tasas de embarazo ni de implantación. Stern et al⁸³ realizan un ensayo doble ciego, aleatorizado, en el que se incluyen 143 mujeres con al menos un anticuerpo positivo (AFL, ANA, a β 2GPI) y más de 10 transferencias embrionarias sin éxito. Las pacientes recibieron heparina de bajo peso molecular (HBPM) y AAS, o placebo, desde el día de la TE. No se observaron diferencias en la tasa de embarazos o en la tasa de implantaciones.

Conclusión

Existen estudios a favor del tratamiento farmacológico en pacientes con fracasos previos de la TE-FIV y AFL positivos, que sugieren que algunas mujeres podrían beneficiarse de éste. Si bien, la indicación del tratamiento no debe generalizarse basándose en éstos, ya que el nivel de evidencia proporcionado es bajo, se trata de estudios no controlados, en grupos pequeños de pacientes, con resultados positivos sólo para algunos AFL concretos. Por otra parte, los escasos resultados publicados de ensayos aleatorizados, no son concluyentes, por lo que en la actualidad la recomendación de tratamiento es cuestionable y en cualquier caso debería ser individualizada.

Terapias de inducción ovárica

Introducción

Las terapias de inducción ovárica (IO) se basan en la combinación de diferentes regímenes de tratamiento: en un primer momento, debe estimularse el desarrollo folicular, para lo cual se puede emplear:

- Clomifeno. Actúa incrementando la producción de GnRH.
- GnRHa. Aumenta la producción endógena de FSH y LH.
- HMG (gonadotropina menopáusica humana) o FSH purificada. Estimulan directamente el folículo.

Posteriormente, se administrará hCG para inducir la ovulación.

En cualquier caso, independientemente del método utilizado, se produce un estímulo del desarrollo folicular y un incremento exponencial de las concentraciones séricas de estradiol⁸⁴.

La IO se ha ligado a una serie de complicaciones⁸⁵, entre las que cabe destacar:

- Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). Complicación más importante de la IO. Su incidencia oscila entre un 5 y un 10% de los ciclos de IO para los SHO leves, y entre un 0,2 y un 0,5% para los SHO graves. Es más frecuente con el uso de gonadotropinas recombinantes que con clomifeno, y aparecen entre 5 y 10 días después de su administración. Se asocia a la presencia de ovarios poliquísticos, en los que se ha demostrado una expresión aumentada de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Este último se ha implicado en la etiopatogenia del SHO y contribuye a una respuesta multifolicular del ovario, con aumento de su tamaño. La liberación de altas concentraciones de VEGF al plasma, la activación del sistema renina-angiotensina, el aumento de ECA⁸⁶ y la liberación de otros mediadores (prostaglandinas, histamina, serotonina,...) condicionan finalmente un aumento de la permeabilidad capilar y, en los casos más graves, el paso de fluidos al tercer espacio. Ello conlleva el desarrollo de derrame pleuro-pericárdico, ascitis, desequilibrios hidroelectrolíticos, hemoconcentración, hipovolemia, oliguria y distrés respiratorio del adulto. En última instancia, y dado el estado de hipercoagulabilidad creado, pueden asociarse al desarrollo de fenómenos trombóticos. Las trombosis, en estos casos, afectan preferentemente al territorio venoso (75%), y pueden aparecer en localizaciones inhabituales (miembros superiores, cuello y cava superior), y si afectan territorio arterial se producen predominantemente en vasos cerebrales.

- Enfermedad tromboembólica en ausencia de SHO.

- Embarazo múltiple.

Inducción ovárica y SAF

Actualmente, existen evidencias de que los AFL pueden jugar un papel en algunos casos de infertilidad primaria. Por lo tanto, es probable que un número importante de pacientes con AFL positivos, conocidos o no, deseen someterse a terapias de IO. Por este motivo, es importante conocer las posibles complicaciones de ésta. En relación con la hiperestrogenemia inducida por la IO, y dado que los estrógenos se encuentran implicados en la patogénesis del LES e incrementan el riesgo de trombosis, es esperable que estas terapias puedan exacerbar o inducir la aparición de LES, y/o favorecer la aparición de episodios trombóticos en mujeres con

AFL. Al revisar la bibliografía, se encuentran varias publicaciones que confirman esta hipótesis, aunque en la mayoría de ellas se describen casos aislados. Para analizarlas, se van a considerar las siguientes situaciones por separado:

A. Pacientes sanas con AFL sin SAF definido. Se ha descrito un riesgo aumentado de trombosis en pacientes con AFL positivos sometidas a IO⁸⁷, especialmente en el caso de concurrir un síndrome de hiperestimulación ovárica⁸⁸. La aparición de un episodio trombótico en pacientes previamente sanas no implica necesariamente la coexistencia de AFL, ya que se han descrito también múltiples casos de trombosis tras la IO con gonadotropinas recombinantes, sin presencia de dichos anticuerpos. Estos casos frecuentemente están relacionados con otras causas de trombofilia^{89,90}, con el desarrollo de un síndrome de hiperestimulación ovárica⁹¹⁻⁹³ y/o con factores de riesgo cardiovascular⁹⁴.

A pesar de ello, sigue sin recomendarse ampliamente el estudio de trombofilia previo a la IO si no existen otros factores de riesgo o antecedentes sugestivos. En un estudio realizado en Barcelona recientemente⁹⁴, se observó que la prevalencia de trombofilia en pacientes con SHO severo no difería de la del resto de mujeres sometidas a IO, o de la de población control sana, concluyendo que el cribado sistemático de trombofilia no resulta coste-efectivo en estas pacientes. Estos resultados se contradicen con los de un trabajo previo, en el que se utilizó un número más limitado de pacientes⁹⁵, por lo que algunos autores sí recomiendan la determinación previa de AFL.

B. Pacientes con LES (u otras conectivopatías), con AFL sin SAF definido. Le Thi Huong et al describieron en 1996⁹⁶ la evolución de 4 pacientes con criterios de LES y AFL positivos, sin SAF definido, sometidas a terapia de IO. Tres de ellas presentaron un brote de la enfermedad poco tiempo después. Una de las pacientes presentó una trombosis de la vena cava inferior tras la IO, que se resolvió con terapia anticoagulante. En una de las pacientes, que se sometió a un nuevo ciclo de IO, pudo comprobarse que la exacerbación de la enfermedad podía prevenirse con el uso profiláctico de corticoides.

C. Pacientes con SAF definido, primario o secundario. El mismo grupo de trabajo francés publicó, en 2002⁹⁷ y 2003⁹⁸, un estudio retrospectivo en que analizaban los resultados y complicaciones de la IO en pacientes con LES y/o SAF. Revisaron un total de 114 ciclos de IO en 21 pacientes, 3 de las cuales se diagnosticaron de LES, y 5 de SAF, tras presentar complicaciones con la IO (abortos de repetición, brote lúpico y tromboflebitis). En los resultados, destacan los siguientes hallazgos:

1. Respecto a la tasa de embarazos: superior con GnRH α que con clomifeno (el 25 frente al 4%; $p < 0,0001$).

2. Respecto a la tasa de complicaciones:

– Se produjeron abortos en las tres cuartas partes de los embarazos en que no se adoptaron medidas profilácticas.

– En el 21% de los ciclos se desencadenó un brote lúpico. Éste fue más frecuente en pacientes con GnRH α que con clomifeno (el 27 frente al 6%; NS).

– Dos mujeres presentaron un episodio trombótico tras la IO. Estas se produjeron con GnRH α .

Así pues, destaca la escasa incidencia de complicaciones cuando se usa el clomifeno en la IO. En cualquier caso, y en especial con el uso de GnRH α , la adopción de medidas profilácticas (corticoterapia y/o tratamiento antiagregante/anticoagulante) redujo drásticamente la incidencia de complicaciones, tanto de abortos (el 14 frente al 75%; $p < 0,0001$), como de brote lúpico (el 10 frente al 30%; NS).

De forma similar, también de forma retrospectiva, otro grupo americano analizó la evolución de 19 pacientes con LES y/o SAF sometidas a 68 ciclos de IO⁹⁹: un 25% desarrolló un brote lúpico, un 2% un síndrome de hiperestimulación ovárica y no hubo trombosis.

D. ¿Puede la IO inducir la aparición de AFL? Se han publicado diversos casos en los que se ha evidenciado el desarrollo de LES y/o SAF, o se han positivizado los AFL, tras la IO en pacientes previamente sanas^{100,101}. En cambio, Franklin et al descartan la posibilidad de que la IO pueda inducir la aparición de AFL/SAF definido en un estudio controlado, prospectivo, con 150 pacientes que se repartieron en 3 grupos, y en que se observó que la prevalencia de AFL no aumentaba con la IO. Sin embargo, se encontró que la prevalencia de estos anticuerpos era muy superior en pacientes sometidas a terapia de IO que en la población control de mujeres fértiles (el 20 frente al 4%; $p > 0,01$)¹⁰².

Tratamiento de las pacientes con SAF ante la IO

Udoff y Branch¹⁰³ proponen la siguiente estrategia de actuación en pacientes sometidas a IO previa a una fertilización *in vitro* (dado el riesgo del uso prolongado de heparina y del sangrado en el momento de la extracción del óvulo):

– Mujeres con SAF sin antecedente de trombosis: iniciar profilaxis con HBPM una vez extraído el óvulo.

– Mujeres con SAF y antecedente de trombosis: pasar el sintrom a HBPM que debería retirarse 12-24 h antes de la extracción del óvulo, y reintroducirse 6-8 h después.

En resumen, en pacientes con AFL/SAF que se sometan a terapia de IO existe un riesgo aumentado de trombosis. No obstante, puede considerarse que el riesgo global es bajo, aunque existe escasez de publicaciones al respecto. Este riesgo es mayor en caso de utilizar gonadotropinas recombinantes (frente al uso de clomifeno) y depende de la coexistencia de varios factores de riesgo trombótico (otras causas de trombofilia, SHO...). En estos casos, se recomienda el uso profiláctico de terapia antiagregante/anticoagulante. En caso de tratamiento previo con sintrom, debería pasarse a HBPM antes de la IO.

SAF y embarazo

Riesgos fetales

La interrupción recurrente del embarazo, típicamente en el segundo trimestre, es una de las manifestaciones más consistentes del SAF. Branch et al demostraron que los AFL juegan un papel patogénico en las pérdidas fetales, observaron que la transferencia pasiva de fracciones IgG desde una mujer con AFL positivos y pérdidas fetales recurrentes, a un ratón gestante, producía muerte fetal intraútero¹⁰⁴. Además, muchos casos de SAF se diagnostican al investigar abortos de repetición. La tasa de pérdidas fetales prospectiva en el SAF primario es del 50-70%, y en el secundario a LES alcanza el 90%. El riesgo de pérdidas fetales se relaciona directamente con el título de anticuerpos, particularmente de los ACL IgG (que pueden atravesar la placenta). Se considera que las mujeres con IgM, o títulos bajos de IgG, no presentan un aumento de riesgo de complicaciones respecto al resto de la población¹⁰⁵.

El SAF se asocia tanto a pérdidas tempranas como tardías del embarazo¹⁰⁶. Los AFL se han relacionado también con crecimiento intrauterino retardado, bajo peso al nacer y preeclampsia, presumiblemente por un mecanismo análogo al que produce la insuficiencia placentaria. Varios son los mecanismos propuestos para explicar cómo los AFL causan fracaso reproductivo, pero necesitan confirmación.

A. Fracaso temprano del embarazo. Puede ser el resultado de una alteración en el desarrollo del trofoblasto y de un fallo para establecer una efectiva circulación fetoplacentaria, fundamentalmente por fallo en la implantación. Sebire et al¹⁰⁷ también han propuesto defectos en la invasión trofoblástica tras examinar histológicamente los productos de la concepción en pacientes con SAF y pérdidas fetales recurrentes en el primer trimestre, en comparación con pacientes sin SAF.

Hay 3 hipótesis para explicar el mecanismo por el que la presencia de AFL puede afectar al proceso de invasión trofoblástica:

– Destrucción del trofoblasto e inhibición de formación del sincitio. En su desarrollo, el trofoblasto exterioriza fosfatidilserina durante la diferenciación. En una publicación se describe que el trofoblasto es diana de los AFL, especialmente de los anticuerpos aPS. La cardiolipina no es un fosfolípido presente en la membrana del trofoblasto, aunque se ha observado reactividad cruzada entre otros AFL y ACL. Modelos animales y experimentales *in vitro* han mostrado que ACL y AFL destruyen específicamente el trofoblasto, inhiben la formación del sincitio, interrumpen la producción de gonadotropina coriónica (β HCG) y limitan la invasión del trofoblasto^{108,109}. Recientemente, en esta misma dirección apuntan Di Simone et al, que han demostrado *in vitro* que la β 2GP1 se une al trofoblasto, como a las células endoteliales, y puede ser reconocida por los $\alpha\beta$ 2GP1. La unión de dichos anticuerpos produciría una regulación a la baja de la síntesis y secreción de β HCG por parte del trofoblasto. Los autores postulan que por medio de este mecanismo, los $\alpha\beta$ GP1 pueden contribuir a un defecto en la formación correcta de la placenta en mujeres con SAF¹¹⁰.

– Expresión anormal de moléculas de adhesión del trofoblasto. Los AFL pueden inducir una inadecuada invasión del trofoblasto porque disminuyen los valores de moléculas de adhesión (alfa-1 y alfa-5 integrinas, y E y VE cadherinas), factores de crecimiento y citocinas. Se unirían al endotelio de los vasos maternos, incluyendo los de la decidua, impidiendo la correcta interacción trofoblasto-decidua¹¹¹.

– Los AFL pueden unirse directamente al trofoblasto endovascular y producir daño directo sobre el endotelio, y conducir a la disolución de las uniones, o a la formación anormal de éstas.

B. Complicaciones en el embarazo avanzado. En etapas tardías, las complicaciones están probablemente causadas por daño en los vasos uteroplacentarios. El estudio histológico de las placentas de pacientes con SAF a menudo muestra infartos y trombosis en la vascularización uteroplacentaria¹¹².

Al inicio del segundo trimestre, la membrana vascular sincitial es lo suficientemente porosa como para permitir el paso de AFL IgG a la circulación fetal. Los AFL inducen la reducción de los valores de anexina V. Estos valores están marcadamente disminuidos en las vellosidades placentarias de pacientes con SAF. Ésta, es una proteína con alta afinidad de unión a fosfolípidos aniónicos y con actividad anticoagulante, previamente conocida con el nombre de proteína anticoagulante placentaria, y tiene una actividad antitrombótica local en la superficie apical de los trofoblastos y células endoteliales¹¹³.

C. Otras complicaciones obstétricas. Además de abortos o muertes intraútero existe una alta incidencia de crecimiento intrauterino retardado (CIR), *abruptio placentae* y parto prematuro¹¹⁴.

– Preeclampsia. Varios estudios han demostrado una frecuencia inusualmente alta de preeclampsia en pacientes con SAF, que se ha estimado entre un 18 y un 48%¹¹⁵⁻¹²¹. Dos estudios prospectivos de pacientes obstétricas no seleccionadas han confirmado una asociación entre AFL y preeclampsia^{122,123}, mientras que en un tercero no se encontró asociación¹²⁴. En otros 2 estudios prospectivos, no más del 10% de las mujeres con AFL presentaron preeclampsia^{125,126}.

– Insuficiencia placentaria. La insuficiencia placentaria, manifestada como CIR y distrés fetal, ocurre en aproximadamente el 30% de las gestantes con SAF^{115,118,119}. Incluso en mujeres que sólo presentan ACL IgG o IgM, sin positividad de anticoagulante lúpico, el CIR se estima en un 15%¹²⁷. Otros estudios prospectivos han encontrado hasta un 12% de neonatos con CIR, comparado con el 2% en la población sana¹²³. A pesar de todo, existe algún estudio prospectivo en que no se ha encontrado ninguna relación^{122,124}.

– Parto pretérmino. La preeclampsia y el distrés fetal pueden implicar un nacimiento prematuro. Se ha estimado que una tercera parte de las pacientes con SAF dan a luz de forma prematura^{119,128}. Sin embargo, la prevalencia observada de partos pretérmino fue sólo del 13% en otro estudio prospectivo en mujeres con ACL IgG o IgM, pero sin anticoagulante lúpico¹²⁷.

– Neonatos con SAF. Los hijos de mujeres con AFL positivos son generalmente sanos, excepto por las complicaciones propias de la prematuridad. Sin embargo, en algunos neonatos se ha encontrado trombosis de la vena renal, de la vena cava inferior, de la arteria cerebral media y de la aorta. Dado que la IgG atraviesa la barrera placentaria, el SAF debe considerarse en el diagnóstico diferencial de la trombosis neonatal.

Riesgos maternos

Las mujeres con SAF tienen un elevado riesgo de trombosis durante la gestación. La TV puede aparecer en lugares poco habituales, como la vena cava inferior y las venas axilares, oculares, renales y hepáticas, así como en las venas de los miembros inferiores. La trombosis arterial puede afectar a las arterias retinianas, intracraneales, coronarias, mesentéricas y hepáticas. La proporción de TV frente a la arterial en el SAF es de 2 a 1, y ambas tienden a ser recurrentes.

Las mujeres con AFL, anticoagulante lúpico o valores medios-altos de ACL, tiene un riesgo de entre el 5 y el 12% de trombosis o embolismo.

Tratamiento del embarazo y puerperio en mujeres con SAF

No existen pautas universalmente aceptadas sobre el tratamiento de gestantes con SAF. Cada grupo médico

aplica unas estrategias que se basan en su experiencia y en los ensayos existentes. De forma generalizada, en los estudios de tratamiento de mujeres embarazadas con SAF, se divide a las pacientes en 3 grupos en función del riesgo de presentar complicaciones:

– Embarazos de bajo riesgo que se producen en mujeres asintomáticas que tienen AL persistentemente positivo, y/o valores elevados de ACL.

– Mujeres que cumplen el criterio obstétrico de clasificación del SAF, sin LES asociado, ni episodios trombóticos previos.

– Mujeres con una alta incidencia de pérdidas fetales, LES asociado, o algún episodio previo de trombosis¹²⁹.

En las mujeres de bajo riesgo, en las que en realidad no se cumplen los criterios de clasificación del SAF, no existe un consenso unánime acerca de la necesidad o no de tratar. Muchos investigadores coinciden en que no está indicado el tratamiento farmacológico, incluso con títulos elevados de anticuerpos, ya que las complicaciones obstétricas en estos casos tienen una frecuencia muy baja. Por este motivo, no estaría indicada la determinación de AFL como método de cribado^{123,124,130}.

Sin embargo, en un estudio en el que se preguntó acerca del tema a 16 expertos, de 16 centros diferentes, 10 de ellos coinciden en administrar dosis bajas de AAS a estas mujeres durante la gestación, aunque en el momento actual este tratamiento no estaría basado en la evidencia¹³¹.

El tratamiento farmacológico queda, por tanto, relegado a las mujeres con riesgo intermedio y alto.

Corticoides. Los esteroides normalmente utilizados en el embarazo son la prednisona o la prednisolona, ya que con dosis < 20 mg/día, atraviesan en pequeñas cantidades la barrera placentaria. La dexametasona o la betametasona pasan la placenta en cantidades significativas¹³²; de hecho, por este motivo, la dexametasona se utiliza cuando se precisa la madurez pulmonar del feto.

En los estudios en los que se ha comparado el tratamiento con AAS y prednisona, frente a AAS solo^{133,134}, y prednisona combinada con AAS frente a placebo¹³⁵, se ha observado que el tratamiento con AAS y prednisona tiene resultados fetales similares al tratamiento de AAS y heparina, con una morbilidad materna significativamente mayor (diabetes gestacional, hipertensión y sepsis). Además, en los ensayos en los que se ha utilizado prednisona como tratamiento, se ha observado un riesgo relativo aumentado de nacimientos prematuros y de ingresos en la unidad neonatal de cuidados intensivos^{129,136}.

Por estos motivos, el uso de esteroides en los embarazos de pacientes con SAF, se limita al tratamiento de la trombocitopenia materna, o del LES asociado (mante-

niendo dosis menores a 10 mg/día de prednisona). Las gestantes que han recibido más de 7,5 mg diarios de prednisona, se deben tratar con hidrocortisona intravenosa durante el parto (100 mg/6 h).

Ácido acetilsalicílico. Varios estudios no aleatorizados sugieren que la utilización de AAS a dosis bajas en mujeres con SAF durante el embarazo es beneficiosa^{137,138}, sin embargo no existen ensayos controlados que demuestren su eficacia. En los estudios aleatorizados en los que se ha utilizado AAS (50-81 mg/día) frente a placebo, no se ha conseguido demostrar el efecto beneficioso del AAS, aunque tampoco existe un aumento significativo de acontecimientos adversos^{139,140}.

Si se decide la utilización de AAS, es preferible iniciar el tratamiento en el período de la preconcepción, ya que el deterioro del trofoblasto en crecimiento ocurre tempranamente. Debe mantenerse el AAS al menos hasta la semana 34 de gestación, e incluso puede reintroducirse en el puerperio, ya que el estado protrombótico del embarazo abarca también las primeras 6 semanas posparto.

Heparina y ácido acetilsalicílico. Los pacientes de alto riesgo, con SAF y antecedente de tromboembolismo precisan tratamiento con heparina. En los casos de pérdidas fetales recurrentes, pero sin antecedentes tromboembólicos, no existe todavía un consenso firme.

En 2 ensayos controlados en los que se compara el tratamiento combinado de heparina y AAS con AAS solo, se demostró un número significativamente mayor de nacidos vivos en las mujeres que siguieron el tratamiento combinado^{125,126}. En el metaanálisis realizado por Empson et al¹³⁶, el hallazgo más importante es que el tratamiento combinado de AAS y heparina reduce las pérdidas fetales en un 54%. Sin embargo, en este metaanálisis no se pudieron analizar los datos más recientes aportados por el ensayo de Farquharson et al¹⁴¹, en el que también se compara el tratamiento combinado (AAS-heparina) con AAS solo, y se sugiere que ambos tratamientos son igualmente eficaces. Este último ha sido criticado por sus criterios de inclusión y su diseño, ya que se incluyeron un número importante de mujeres con pérdidas fetales tempranas y títulos bajos de AFL, en las que el pronóstico fetal era favorable¹⁴².

Por el momento, no existen ensayos que comparen el tratamiento con heparina sola frente a la combinación de AAS con heparina, pero Ruffatti et al realizan un estudio prospectivo de una cohorte de 30 mujeres embarazadas diagnosticadas de SAF definido, a las que se les administra únicamente nadroparina cada 12 h. Las dosis de nadroparina se ajustaron según los valores de anti-Xa. Finalizaron el protocolo 27 mujeres, entre las que se obtuvieron 25 nacimientos, sin haberse comunicado efectos adversos mayores. Los autores concluyen que el tratamiento únicamente con heparina de bajo

peso molecular (nadroparina) es útil y seguro en mujeres con SAF, aunque, dados los buenos resultados obtenidos con la combinación de AAS a dosis bajas y heparina, habría que realizar estudios posteriores donde se comparen directamente ambos tratamientos¹⁴³.

El AAS a dosis de 75-100 mg/día, debe iniciarse en el período preconcepcional, o en su defecto en el momento de la positividad del test de embarazo. La heparina debe iniciarse con el test de embarazo positivo, o cuando se comprueba el latido fetal^{125,129}. La dosis óptima de heparina todavía es debatible, en un ensayo en el que se comparan dosis altas de heparina y AAS (81 mg/día) frente a dosis más bajas de heparina y la misma dosis diaria de AAS¹²⁶, no se encuentran diferencias significativas entre ambos tratamientos. Derksen et al¹²⁹ proponen que a las pacientes que solamente cumplan el criterio obstétrico del SAF, se les administren dosis bajas de heparina. En pacientes con episodios tromboembólicos previos, las dosis de heparina deben individualizarse, teniendo en cuenta si ya precisaban o no tratamiento anticoagulante a largo plazo. También recomiendan ajustar la dosis de heparina en función del peso de la gestante, o basándose en el tiempo de tromboplastina total activado (TTPa), o en los valores de anti-factor Xa, ya que el volumen de distribución de la heparina aumenta a medida que avanza el embarazo¹²⁹.

Branch et al hacen las siguientes recomendaciones respecto a las pautas de heparina¹⁴⁴: en mujeres sin historia previa de episodios tromboembólicos, diagnosticadas basándose en pérdidas embrionales recurrentes, una pérdida fetal, o antecedente de parto pretérmino por preeclampsia grave o insuficiencia placentaria, recomiendan un tratamiento profiláctico. En mujeres con episodios tromboembólicos previos, recomiendan tratamiento anticoagulante.

A. Tratamiento profiláctico:

1. Heparina no fraccionada: 7.500-10.000 U/12 h en el primer trimestre, y 10.000 U/12 h en los trimestres segundo y tercero.
2. Heparina de bajo peso molecular: enoxaparina 40 mg una vez al día, o 30 mg/12 h, o dalteparina 5.000 U una vez al día.

B. Tratamiento anticoagulante:

1. Heparina no fraccionada: cada 8-12 horas, la dosis se ajustará en función del TTPa o del anti-factor Xa, para mantener rango terapéutico.
2. Heparina de bajo peso molecular:
 - La dosis se ajustará con el peso de la paciente (p. ej., 1 mg/kg de enoxaparina cada 12 h o 100 U/kg de dalteparina cada 12 h).
 - Dosis intermedia (p. ej., 40 mg de enoxaparina o 5.000 U de dalteparina una vez al día, hasta la semana 16, y las mismas dosis cada 12 h, de la semana 16 en adelante)¹⁴⁴.

La HBPM se recomienda frente a la heparina fraccionada, ya que su mayor vida media permite una dosificación más cómoda una vez al día y una respuesta más predecible a la dosis concreta. Además, produce menor grado de trombocitopenia y de osteoporosis inducidas por heparina (sin embargo, como inconveniente, tiene un mayor coste). Recientemente, se han publicado 2 ensayos cuyo objetivo es valorar la seguridad de la heparina de bajo peso molecular en gestantes con SAF. Por un lado, Huxtable et al evalúan la eficacia y seguridad de la enoxaparina en 85 embarazos, 13 de ellos múltiples. Concluyen que el fármaco es eficaz y seguro¹⁴⁵. Por otro lado, Noble et al realizan un estudio prospectivo, controlado, multicéntrico, en el que comparan directamente el tratamiento con HBPM combinada con dosis bajas de AAS, con el tratamiento de heparina no fraccionada, igualmente combinada con AAS, en mujeres con SAF. En este estudio objetivan que ambos tratamientos son igualmente seguros¹⁴⁶.

Con la utilización prolongada de heparina se recomienda un suplemento de calcio (1.000-2.000 mg/día) y vitamina D (400-800 IU).

En las pacientes en las que se indicó tratamiento durante el embarazo, la tromboprofilaxis debe mantenerse durante las primeras 6 semanas posparto, principalmente en los partos con cesárea, en los que aumenta de forma significativa el riesgo de TV^{129,144}. La profilaxis puede realizarse tanto con heparina como con warfarina, ambas seguras para madres lactantes^{129,144}.

Warfarina. Pacientes con un episodio tromboembólico en un embarazo previo a pesar de una profilaxis adecuada con heparina, o pacientes con antecedente de tromboembolismo grave o trombosis cerebrovascular que están en tratamiento con heparina, probablemente se beneficien del tratamiento con warfarina, entre las semanas 14 y 34 de gestación, ya que el riesgo de recurrencia es alto^{147,148}.

En las pacientes que sigan tratamiento anticoagulante a largo plazo, se debe sustituir el tratamiento oral por heparina antes de la concepción, o como tarde 2 semanas después de producirse un retraso¹²⁹, ya que la warfarina es teratógena principalmente entre las semanas 6 y 12 de la gestación. Los anticoagulantes orales producen sobre todo alteraciones en el desarrollo del sistema nervioso central (efecto dependiente de la dosis e independiente del INR). En cualquier caso, a no ser estrictamente necesario, no se recomienda tampoco la utilización de warfarina en el segundo y tercer trimestres del embarazo, ya que no está exenta de riesgos. Dos semanas antes de la fecha prevista del parto se debe interrumpir la warfarina e iniciar tratamiento con heparina.

Inmunoglobulinas. En un ensayo multicéntrico, en el que se incluyeron 16 mujeres, no se demostró una mejoría significativa con el tratamiento con inmunoglobu-

linas intravenosas frente al tratamiento combinado AAS más heparina¹⁴⁹. Parece prudente limitar este fármaco a las mujeres que aunque reciben AAS más heparina, desarrollan complicaciones de la gestación¹⁵⁰.

Aunque en el ensayo de Branch et al¹⁴⁹, no se encuentran diferencias significativas, sí se observa que hay menos casos de CIR y de ingresos en la unidad neonatal de cuidados intensivos en el grupo tratado con inmunoglobulinas. El que no se hayan encontrado diferencias estadísticamente significativas, podría deberse al pequeño tamaño de la muestra, por lo que haría falta más investigación en este campo¹⁴².

Cuando se utilizan inmunoglobulinas intravenosas, la dosis sugerida es de 0,4 mg/kg/día de 2 a 5 días, repitiendo la pauta mensualmente¹⁴⁸.

Resumen del tratamiento durante el embarazo

– Paciente asintomática con AFL persistentemente elevados. La tendencia generalizada es tratar a las pacientes con dosis bajas de AAS durante la gestación, sin embargo, no existe evidencia científica que apoye esta estrategia terapéutica.

– Gestante con AFL positivos y patología obstétrica del SAF, sin episodios trombóticos. La tendencia general es tratar desde el principio a la paciente con AAS a dosis bajas y heparina (generalmente a dosis profiláctica).

– Gestante con una alta incidencia de pérdidas fetales y/o antecedente de trombosis. Existe consenso en tratar a la paciente con dosis bajas de AAS y heparina (la dosis se debe ajustar con el progreso del embarazo, siempre se deben mantener dosis terapéuticas de heparina).

La prednisona sólo debe utilizarse para el tratamiento de la trombocitopenia materna o las manifestaciones de actividad lúpica en las pacientes con SAF secundario.

La warfarina debe evitarse, pero se puede utilizar en mujeres de riesgo muy alto entre las semanas 14 y 34 de gestación.

Tanto los anticoagulantes orales, como la heparina son seguras en madres lactantes, y se utilizan para la profilaxis de fenómenos trombóticos en el puerperio.

Las inmunoglobulinas intravenosas se reservan como segunda línea de tratamiento cuando otras terapias han fracasado, o cuando existe una trombocitopenia grave asociada.

Bibliografía

- Porter TF. Antiphospholipid antibodies and infertility. *Clin Obstet Gynecol.* 2001;44:29-35.
- Ichikawa K, Kamashita MA, Koike T, et al. B2 glycoprotein I reactivity of monoclonal anticardiolipin antibodies from patients with the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 1994;37:1453-61.
- Day HM, Thiagarajan P, Ahn C, Reveille JD, Tinker KF, Arnett FC. Autoantibodies to beta2-glycoprotein I in systemic lupus erythematosus

and primary antiphospholipid antibody syndrome: clinical correlations in comparison with other antiphospholipid antibody tests. *J Rheumatol.* 1998;25:667-74.

- Rand JH. Antiphospholipid antibody syndrome: new insights on thrombogenic mechanisms. *Am J Med Sci.* 1998;316:142-51.
- Shah N, Khamashta MA, Atsumei T, et al. Outcome of patients with anticardiolipin antibodies: a 10 year follow-up of 52 patients. *Lupus.* 1998;7:3-6.
- Inman WHW, Vessey MP, Westerholm B, et al. Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives: a report on to the Committee on Safety of Drugs. *Br Med J.* 1970;2:203-9.
- World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormonal Contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: Results of international multicenter case-control study. *Lancet.* 1995;346:1575-82.
- Chiu Mok C, Sing Lau C, Woon Sing Wong R. Use of exogenous estrogens in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2001;30:426-35.
- Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LAJ, et al. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. Transnational Research Group on Oral contraceptives and the Health of Young Women. *Br Med J.* 1996;312:83-8.
- Jick H, Jick SS, Gurewick V, et al. Risk of idiopathic cardiovascular death and non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestogen components. *Lancet.* 1995;346:1589-93.
- World Health Organisation Collaborative Study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Effect of different progestogens in low dose oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet.* 1995;346:1582-8.
- Meinardi JR, Henkens CMA, Jeringa MP, et al. Acquired APC resistance related to oral contraceptives and pregnancy and its possible implications for clinical practice. *Blood Coag Fibrinolysis.* 1997;8:152-4.
- Rosing J, Tans G, Nicolaes GAF, et al. Oral contraceptives and venous thrombosis: Different sensitivities to activated C protein in women using second- and third-generation oral contraceptives. *Br J Haematol.* 1997;97:233-8.
- Kay CR. Progestogens and arterial disease: evidence from the Royal College of General Practitioner's study. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;142: 762-5.
- Petitti M, Sydney S, Berstein A, et al. Stroke in users of low-dose oral contraceptives. *N Engl J Med.* 1996;335:8-15.
- Rosenberg L, Palmer JR, Lesko SM, et al. Oral contraceptive use and the risk of myocardial infarction. *Am J Epidemiol.* 1990;131:1009-16.
- Comp PC, Zaccur HA. Contraceptive choices in women with coagulation disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168:1990-3.
- Bloemencamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, et al. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third generation progestagen. *Lancet.* 1995;346:1593-6.
- Lakasing L, Khamashta M. Contraceptive practices in women with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome: What advice should we be giving? *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2001;27:7-12.
- Julkunen HA. Oral contraceptives in systemic lupus erythematosus: side effects and influence on the activity of SLE. *Scand J Rheumatol.* 1991;20:427-33.
- Furakawa F, Tachibana T, Imamura S, et al. Oral contraceptive-induced lupus erythematosus in a Japanese woman. *J Dermatol.* 1991;18:56-8.
- Sánchez-Guerrero J, Karlson EW, Liang MH, et al. Past use of oral contraceptives and the risk of developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:804-8.
- Pimstone B. Systemic lupus erythematosus exacerbated by oral contraceptives. *S Afr J Obstet Gynecol.* 1966;3:62-3.
- Chapel TA, Burns RE. Oral contraceptives and exacerbation of lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol.* 1971;110:366-9.
- Jungers P, Dougados M, Pelissier C, et al. Influence of oral contraceptive therapy on the activity of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25:618-23.
- Buyon JP, Kalunian KC, Skovron ML, et al. Can women with systemic lupus erythematosus safely use exogenous estrogens? *J Clin Rheumatol.* 1995;1:205-12.
- Petrie M, Buyon JP, et al. ACR 68th Annual Scientific Meeting, Sant Antonio, 2004; abstract 523.
- Todd GR, Mc Ateer EJ, Jack CM, et al. Pulmonary hypertension, systemic lupus erythematosus, and the contraceptive pill. *Ann Rheum Dis.* 1985;44:266-7.
- Miller MH. Pulmonary hypertension, systemic lupus erythematosus, and the contraceptive pill: another report. *Ann Rheum Dis.* 1987;46:159-61.
- Vad S, Lakos G, Kiss E, et al. Antiphospholipid antibodies in young women with and without oral contraceptive use. *Blood Coag Fibrinolysis.* 2003;14:57-60.

31. Julkunen HA, Caja R, Friman C. Contraceptive practice in women with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheum.* 1993;32:227-30.
32. Bruneau C, Intrator L, Sobel A, et al. Antibodies to cardioliolipin and vascular complications in women taking oral contraceptives. *Arthritis Rheum.* 1986;29:1294.
33. Vasilakis C, Jick SS, Jick H. The risk of venous thromboembolism in users of postcoital contraceptive pills. *Contraception.* 1999;59:79-83.
34. Vasilakis C, Jick H, Del Mar Melero-Montes M. Risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestagens alone. *Lancet.* 1999;354:1610-1.
35. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease And Steroid Hormone Contraception. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestagen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of an international, multicenter, case-control study. *Contraception.* 1998;57:315-24.
36. Nilsson CG. Two-year experience with two levonorgestrel IUDs and one copper releasing IUD: a randomized comparative performance study. *Fertil Steril.* 1983;39:187-92.
37. Mintz G, Gutiérrez C, Deleze M, et al. Contraception with progestagens in systemic lupus erythematosus. *Contraception.* 1984;30:29-30.
38. Sánchez-Guerrero FJ, Mestanza M, Jiménez ML, et al. ACR 68th Annual Scientific Meeting, San Antonio, 2004; abstract 1845.
39. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet.* 1996;348:977-80.
40. Jick H, Derby LE, Myers MW, et al. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal estrogens. *Lancet.* 1996;348:981-3.
41. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet.* 1996;348:983-7.
42. Grady D, Wenger NK, Herrington D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Ann Intern Med.* 2000;132:689-96.
43. Cusham M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2004;292:1573-80.
44. Smith NL, Heckbert SR, Lemaître RN, et al. Esterified estrogens and conjugated equine estrogens and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2004;292:1581-7.
45. Arden NK, Lloyd ME, Spector TD, et al. Safety of hormone replacement therapy (HRT) in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1994;3:11-3.
46. Mok CC, Lau CS, Ho CT, et al. Safety of hormonal replacement therapy in postmenopausal patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol.* 1998;27:342-6.
47. Kreidstein S, Urowitz MB, Gladman DD, et al. Hormone replacement therapy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1997;24:2149-52.
48. Buyon JP. Hormone replacement therapy in postmenopausal women with systemic lupus erythematosus. *J Am Med Women's Assoc.* 1998;53:13-7.
49. Sánchez-Guerrero J, Liang MH, Karlson EW, et al. Postmenopausal estrogen therapy and the risk for developing systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1995;122:430-3.
50. Meier CR, Jick H. Tamoxifen and risk of idiopathic venous thromboembolism. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;45:608-12.
51. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 1991;9:286-94.
52. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1371-88.
53. Pritchard KI, Paterson AHG, Paul NA, et al. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 1996;14:2731-7.
54. Sthoeger ZM, Zinger H, Mozes E. Beneficial effects of the anti-estrogen tamoxifen on systemic lupus erythematosus of (NZBxNZW)F1 female mice are associated with specific reduction of IgG3 autoantibodies. *An Rheum Dis.* 2003;62:341-6.
55. Wu WM, Lin BF, Su YC, et al. Tamoxifen decreases renal inflammation and alleviates disease severity in autoimmune NZB/W F1 mice. *Scand J Immunol.* 2000;52:393-400.
56. Sturgess AD, Evans DT, Mackay IR, et al. Effects of the oestrogen antagonist tamoxifen on disease indices in systemic lupus erythematosus. *J Clin Lab Immunol.* 1984;13:11-4.
57. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA.* 1999;282:637-45.
58. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: Report of an international workshop. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1309-11.
59. Kaider BD, Price DE, Roussev RG, Coulam CB. Antiphospholipid antibody prevalence in patients with IVF failure. *Am J Reprod Immunol.* 1996;35:388-93.
60. Geva E, Yaron Y, Lessing JB, Yovel I, Vardinon N, Burke M, et al. Circulating autoimmune antibodies may be responsible for implantation failure in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1994;62:802-6.
61. Balasch J, Creus M, Fabregues F, Reverter JC, Carmona F, Tassies D, et al. Antiphospholipid antibodies and human reproductive failure. *Hum Reprod.* 1996;11:2310-5.
62. Birkenfeld A, Mukaida T, Minichiello L, Jackson M, Kase NG, Yemini M. Incidence of autoimmune antibodies in failed embryo transfer cycles. *Am J Reprod Immunol.* 1994;31:65-8.
63. Gleicher N, El-Roeiy A, Confino E, Friberg J. Reproductive failure because of autoantibodies: unexplained infertility and pregnancy wastage. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160:1376-80.
64. El-Roeiy A, Gleicher N, Friberg J, Confino E, Dudkiewicz A. Correlation between peripheral blood and follicular fluid autoantibodies and impact on in vitro fertilization. *Obstet Gynecol.* 1987;70:163-70.
65. Taylor PV, Campbell JM, Scott JS. Presence of autoantibodies in women with unexplained infertility. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161:377-9.
66. Roussev RG, Kaider BD, Price DE, Coulam CB. Laboratory evaluation of women experiencing reproductive failure. *Am J Reprod Immunol.* 1996;35:415-20.
67. Aoki K, Dudkiewicz AB, Matsuura E, Novotny M, Kaberlein G, Gleicher N. Clinical significance of B2-glycoprotein independent anticardiolipin antibodies in the reproductive autoimmune failure syndrome: Correlation with conventional antiphospholipid antibody detection systems. *J Obstet Gynecol.* 1995;172:926-31.
68. Hatasaka H, Porter TF, Silver RM. Antiphospholipid antibody levels are not elevated among women with tubal factor and unexplained infertility. *Annual Proceedings of the American Society of Reproductive Medicine,* 1997.
69. Geva E, Amit A, Lerner-Geva L, Azem F, Yovel I, Lessing JB. Autoimmune disorders: another possible cause for in vitro fertilization and embryo transfer failure. *Hum Reprod.* 1995;10:2560-3.
70. Azem F, Geva E, Amit A, Lerner-Geva L, Shwartz T, Ben-Yosef D, et al. High levels of anticardiolipin antibodies in patients with abnormal embryo morphology who attended an in vitro fertilization program. *Am J Reprod Immunol.* 1998;39:161-3.
71. Nip MM, Taylor PV, Rutherford AJ, Hancock KW. Autoantibodies and antisperm autoantibodies in sera and follicular fluids of infertile patients: Relation to reproductive outcome after in vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1995;10:2564-9.
72. Birdsall MA, Lockwood GM, Ledger WL, Johnson PM, Chamley LW. Antiphospholipid antibodies in women having in vitro fertilization. *Human Reprod.* 1996;11:1185-9.
73. Kowalik A, Vichnin M, Liu HC, Branch W, Berkeley AS. Midfollicular anticardiolipin and antiphosphatidylserine antibody titers do not correlate with IVF outcome. *Fertil Steril.* 1997;68:298-304.
74. Coulam CB, Kaider BD, Kaider AS, Janowicz P, Roussev RG. Antiphospholipid antibodies associated with implantation failure after IVF/ET. *J Assist Reprod Genet.* 1997;14:603-8.
75. Denis AL, Guido M, Adler RD, Bergh PA, Brenner C, Scott RT Jr. Antiphospholipid antibodies and pregnancy rates outcome in vitro fertilization patients. *Fertil Steril.* 1997;67:1084-90.
76. Chilcott IT, Margara R, Cohen H, Rai R, Skull J, Pickering W, et al. Pregnancy outcome is not affected by antiphospholipid antibody status in women referred for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2000;73:526-30.
77. Hornstein MD, Davis OK, Massey JB, Paulson RJ, Collins JA. Antiphospholipid antibodies and in vitro fertilization success: A metaanalysis. *Fertil Steril.* 2000;73:330-3.
78. Hasegawa I, Yamanoto Y, Suzuki M, Murakawa H, Kurabayashi T, Takakuwa K, et al. Prednisolone plus low-dose aspirin improves the implantation rate in women with autoimmune conditions who are undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1998;70:1044-8.
79. Sher G, Feinman M, Zouves C, Kuttner G, Maassarani G, Salem R, et al. High fecundity rates following in-vitro fertilization and embryo transfer in antiphospholipid antibody seropositive women treated with heparin and aspirin. *Hum Reprod.* 1994;9:2278-83.
80. Sher G, Matzner W, Feinman M, Maassarani G, Zouves C, Chong P, et al. The selective use of heparin/aspirin therapy, alone or in combination with intravenous immunoglobulin G, in the management of antiphospholipid antibody-positive women undergoing in vitro fertilization. *Am J Reprod Immunol.* 1998;40:74-82.
81. Schenk LM, Buttler L, Morris JP, et al. Heparin and aspirin treatment yields higher implantation rates in IVF patients with antiphospholipid antibody seropositivity compared to untreated seronegative patients (abs-

- tract). Boston, Massachusetts: Proceedings of the Annual Meeting of the American Society of Reproductive Medicine; 1996.
82. Kutteh WH, Yetman DL, Chantilis SJ, Crain J. Effect of antiphospholipid antibodies in women undergoing in-vitro fertilization: role of heparin and aspirin. *Hum Reprod.* 1997;12:1171-5.
 83. Stern C, Chamley L, Norris H, Hale L, Baker HW. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of heparin and aspirin for women with in vitro fertilization implantation failure and antiphospholipid or antinuclear antibodies. *Fertil Steril.* 2003;80:376-83.
 84. Meirou D, Laufer N, Schenkser JG. Ovulation induction and in vitro fertilization. *Gynecol Endocrinol.* 1993;6:211-24.
 85. Jacobs HS, Agrawal R. Complications of ovarian stimulation. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1998;12:565-79.
 86. Morris RS, Paulson RJ. Increased angiotensin-converting enzyme activity in a patient with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 1999;71:562-3.
 87. Andrejevic S, Bonaci-Nikolic B, Bukilica M, et al. Intracardiac thrombosis and fever possibly triggered by ovulation in a patient with antiphospholipid antibodies. *Scand J Rheumatol.* 2002;31:249-51.
 88. Koo EJ, Rha JH, Lee BI, et al. A case of cerebral infarct in combined antiphospholipid antibody and ovarian hyperstimulation syndrome. *J Korean Med Sci.* 2002;17:574-6.
 89. Vázquez F, Penchasky D, De la Parra I, et al. Bilateral internal jugular thrombosis associated with thrombophilia after ovarian induction for infertility. *Medicina (Buenos Aires).* 2002;62:328-30.
 90. Ludwig M, Felberbaum RE, Diedrich K. Deep vein thrombosis during administration of HMG for ovarian stimulation. *Arch Gynecol Obstet.* 2000;263:139-41.
 91. Loret de Mola JR, Kiwi R, Austin C, et al. Subclavian deep vein thrombosis associated with the use of recombinant follicle-stimulating hormone (Gonal-F) complicating mild ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 2000;73:1253-6.
 92. Turkistani IM, Ghourab SA, Al-Sheikh OH, et al. Central retinal artery occlusion associated with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Eur J Ophthalmol.* 2001;11:313-5.
 93. Mancini A, Milardi D, Di Pietro ML, et al. A case of forearm amputation after ovarian stimulation for in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril.* 2001;76:198-200.
 94. Fabregues F, Tássies D, Reverter JC, et al. Prevalence of thrombophilia in women with severe ovarian hyperstimulation syndrome and cost-effectiveness of screening. *Fertil Steril.* 2004;81:989-95.
 95. Dulitzky M, Cohen SB, Inbal A, et al. Increased prevalence of thrombophilia among women with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 2002;77:463-7.
 96. Le Thi Huong B, Wechsler B, Piette J-C, et al. Risks of ovulation-induction therapy in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheum.* 1996;35:1184-6.
 97. Huong LT, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, et al. Importance of planning ovulation induction therapy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: a single center retrospective study of 21 cases and 114 cycles. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;32:174-88.
 98. Le Thi Huong B, Wechsler B, Piette JC. Ovulation induction therapy and systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 2003;154:45-50.
 99. Guballa N, Sammaritano L, Schwartzman S, et al. Ovulation induction and in vitro fertilization in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2000;43:550-6.
 100. Ben-Chetrit A, Ben-Chetrit E. Systemic lupus erythematosus induced by ovulation induction treatment. *Arthritis Rheum.* 1994;37:1614-7.
 101. Macut D, Micic D, Suvajdzic N, et al. Ovulation induction and early pregnancy loss in a woman susceptible to autoimmune diseases: a possible interrelationship. *Gynecol Endocrinol.* 2000;14:153-7.
 102. Franklin RD, Bronson RA, Kutteh WH. Gonadotropins do not induce antiphospholipid antibodies. *Am J Reprod Immunol.* 1998;40:359-63.
 103. Udoff LC, Branch DW. Management of patients with antiphospholipid antibodies undergoing in vitro fertilization. *J Autoim.* 2000;15:209-11.
 104. Branch DW. Immunoglobulin G fractions from patients with antiphospholipid antibodies cause fetal death in Balb/c mice: a model for autoimmune fetal loss. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:210-6.
 105. Silver RM, Porter TF, Van Leeween I, Jen G, Scott SR, Branch DW. Anticardiolipin antibodies: clinical significance of low titers. *Obstet Gynecol.* 1996;87:494-500.
 106. Oshiro BT, Silver RM, Scott JR, Yu H, Branch DW. Antiphospholipid antibodies and fetal death. *Obstet Gynecol.* 1996;87:489-93.
 107. Sebire NJ, Fox H, Backos M, Rai R, Paterson C, Regan L. Human Reproduction. 2002;17:1067-71.
 108. McIntyre JA. Antiphospholipid antibodies in implantation failures. *Am J Reprod Immunol.* 2003;49:221-9.
 109. Rote NS, Vogt E, De Vere G, et al. The role of placental trophoblast in the pathophysiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Reprod Immunol.* 1998;39:125-36.
 110. Di Smone N, Raschi E, Testoni C, Castellani R, D'Asta M, Shi T, et al. Pathogenic role of anti- β_2 -glycoprotein I binding to trophoblast cells and functional effects of anti- β_2 -glycoprotein I antibodies in vitro. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:462-7.
 111. Di Simone N, Castellani R, Caliandro D, et al. Antiphospholipid antibodies regulate the expression of trophoblast cell adhesion molecules. *Fertil Steril.* 2002;77:805-11.
 112. DeWolf F, Carreras LO, Moerman P, et al. Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss, and lupus anticoagulant. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;142:829-34.
 113. Rand JH, Wu XX, Andree HA, et al. Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome- A possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med.* 1997;337: 154-60.
 114. Geis W, Branch DW. Obstetric implications of Antiphospholipid antibodies: Pregnancy loss and other complications. *Obstet Gynecol.* 2001;44:2-10.
 115. Lockshin MD, Druzin ML, Goei S, et al. Antibody to cardiolipin as a predictor of fetal distress or death in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 1985;313:152-6.
 116. Branch DW, Scott JR, Kochenour NK, et al. Obstetric complications associated with the lupus anticoagulant. *N Engl J Med.* 1985;313:1322-6.
 117. Branch DW, Dudley DJ, Scott JR, et al. Antiphospholipid antibodies and fetal loss. *N Engl J Med.* 1992;326:952.
 118. Caruso A, De Carolis S, Ferrazzani S, et al. Pregnancy outcome in relation to uterine artery flow velocity waveforms and clinical characteristics in women with antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol.* 1993;82: 970-7.
 119. Lima F, Khamastha MA, Buchanan NM, et al. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 1996;14:131-6.
 120. Branch DW, Andres R, Digre KB, et al. The association of antiphospholipid antibodies with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1989;73: 541-5.
 121. Moodley J, Bhoola V, Duursma J, et al. The association of antiphospholipid antibodies with severe early onset preeclampsia. *S Afr Med J.* 1995; 85:105-7.
 122. Pattison NS, Chamley LW, McKay EJ, et al. Antiphospholipid antibodies in pregnancy: Prevalence and clinical associations. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993;100:909-13.
 123. Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, et al. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1995;86:555-9.
 124. Lynch A, Marlar R, Murphy J, et al. Antiphospholipid antibodies in predicting adverse pregnancy outcome. A prospective study. *Ann Intern Med.* 1994;120:470-5.
 125. Rai R, Cohen H, Dave M, et al. Randomized controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies. *BMJ.* 1997;314:253-7.
 126. 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.
 127. 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.
 128. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, et al. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: An update of the Utah experience. *Obstet Gynecol.* 1992;80:614-20.
 129. Derksen RH, Khamastha MA, Branch DW. Management of the obstetric antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1028-39.
 130. Lockwood CJ, Romero R, Feinberg RF, et al. The prevalence and biological significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161:369-73.
 131. Tincani A, Branco W, Levy RA, Piette JC, Carp H, Rai RS, et al. Treatment of pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2003;12:524-9.
 132. Petri M. Pregnancy in SLE. *Bailliere's Clin Rheumatol.* 1998;12:449-76.
 133. Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, et al. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: A collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:1318-23.
 134. Silver RK, MacGregor SN, Sholl JS, et al. Comparative trial of prednisone plus aspirin versus aspirin alone in the treatment of anticardiolipin antibody-positive obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169: 1411-7.
 135. Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med.* 1997;337:148-53.

136. Empson M, Lassere M, Craig JC, et al. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: A systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol.* 2002;99:135-44.
137. Balash J, Carmona F, López-Soto A, et al. Low-dose aspirin for prevention of pregnancy losses in women with antiphospholipid syndrome. *Hum Reprod.* 1993;8:2234-9.
138. Elder MG, De Swiet M, Robertson A, et al. Low-dose aspirin in pregnancy. *Lancet.* 1988;ii:410.
139. Pattison NS, Chamley LW, Birdsall M, et al. Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:1008-12.
140. Tulppala M, Marttunen M, Soderstrom-Anttila V, et al. Low-dose aspirin in prevention of miscarriage in women with unexplained or autoimmune related recurrent miscarriage: effect on prostacycline and thromboxane A2 production. *Hum Reprod.* 1997;12:1567-72.
141. Farquharson RG, Quenby S, Graves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: A randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol.* 2002;100:408-13.
142. Gordon C. Pregnancy and autoimmune diseases. Best practice and research. *Clin Rheumatol.* 2004;18:359-79.
143. Ruffatti A, Favaro M, Tonillo M, De Silvestre G, Pengo V, Fais G, et al. Efficacy and safety of nadroparin in the treatment of pregnant women with antiphospholipid syndrome: a prospective cohort study. *Lupus.* 2005;14:120-8.
144. Branch DW, Munther A, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: Obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstet Gynecol.* 2003;101:1333-44.
145. Huxtable LM, Tafreshi MJ, Ondreyco SM. A protocol for the use of enoxaparin during pregnancy: results from 85 pregnancies including 13 multiple gestation pregnancies. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2005;11:171-81.
146. 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.
147. Hunt BH, Khamashta MA, Lakasing L, et al. Thromboprophylaxis in antiphospholipid syndrome pregnancies with previous cerebral arterial thrombotic events: is warfarin preferable? *Thromb Haemost.* 1998;79:1060-1.
148. Tincani A, Branco W, Levy RA, Piette JC, Carp H, Rai RS, et al. Treatment of pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2003;12:524-9.
149. Branch D, Peaceman A, Druzin M, et al. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;188:122-7.
150. Gordon C, Kilby MD. Use of intravenous immunoglobulin therapy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus.* 1998;7:429-33.