

Lupus y síndrome antifosfolípido en el embarazo

Lupus and anti phospholipid syndrome in pregnancy

YIMY F. MEDINA, JOSÉ B. MARTÍNEZ, OCTAVIO MARTÍNEZ, FEDERICO RONDÓN, JOSÉ FÉLIX RESTREPO, ANTONIO IGLESIAS • BOGOTÁ, D.C.

Resumen

Objetivo: el objetivo de la siguiente revisión narrativa es sintetizar sobre algunos aspectos históricos, sobre la patogénesis, el diagnóstico, las complicaciones y el tratamiento del síndrome antifosfolípido y el lupus eritematoso sistémico en el embarazo.

La información se obtuvo a partir de búsquedas avanzadas realizadas en la base de datos MEDLINE (1996-2004), EMBASE (1990-2004) y en la Librería Cochrane Plus (*The Cochrane Database of systematic reviews* y en *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), 2000-issue 3 2004), empleando las palabras clave, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido y embarazo. Adicionalmente, se realizaron búsquedas manuales en las revistas española y colombiana de reumatología, entre otras revistas latinoamericanas de reumatología (chilena, cubana y mexicana) entre los años 1999 y 2004. Se contemplaron 84 artículos relevantes, incluyendo revisiones de tema, guías de práctica clínica y comités de consenso, estudios transversales, de casos y controles, pruebas diagnósticas y ensayos clínicos.

La literatura revisada permite entender que el síndrome antifosfolípido es una condición caracterizada por fenómenos trombóticos que durante el embarazo se asocia a complicaciones y a la expresión de títulos medios y altos de anticuerpos antifosfolípidos y que es una de las causas de pérdida fetal o embrionaria durante el embarazo. Puede asociarse o no al lupus eritematoso sistémico y existen algunas modalidades de tratamiento que se han tratado de ajustar a diferentes subgrupos de pacientes (*Acta Med Colomb* 2005; 30: 50-58).

Palabras clave: *lupus eritematoso sistémico, síndrome de anticuerpos antifosfolípido y embarazo.*

Abstract

Objective: the main objective of this review is to make a synthesis of some historical aspects, about the pathogenesis, diagnosis, complications and treatment of the anti-phospholipids syndrome and systemic lupus erithematosus during pregnancy.

The information was obtained after long searching in MEDLINE database (1996-2004), EMBASE (1990-2004) and at the Cochrane Database of systematic reviews and The Cochrane Central register of controlled trials (CENTRAL), 2000 issue 3 2004), using the key words, systemic lupus erithematosus, ant phospholipids syndrome and pregnancy. Furthermore, manual search was also carried out in the Spanish and Colombian rheumatology journals, among other rheumatology Latin-American journals. (Chilean, Cuban and Mexican) between 1999 and 2004. 84 relevant articles were taken into account, including subject's reviews, clinical practice guides and consensus committees, cases and controls cross over trial diagnostic tests and clinical trials.

The literature reviewed let us understand that the anti phospholipids syndrome is a condition characterized by thrombosis phenomena that during pregnancy is associated to complications and to

Drs. Yimy F. Medina y José B. Martínez: Médicos Internistas, Residentes Primer Año de Reumatología; Dr. Octavio Martínez: Profesor Asociado Hematología; Dr. Federico Rondón: Profesor Asistente Reumatología; Dr. José Félix Restrepo: Profesor Asociado Reumatología; Dr. Antonio Iglesias: Profesor Titular Reumatología. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, D.C.
Correspondencia a Dr. Yimy F. Medina
Dirección: Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Medicina. Tel. 6157647. Bogotá
e-mail: yimyme@yahoo.com
Recibido: 25/01/05. Aprobado: 25/05/05

the expression of medium and high anti phospholipids antibodies titers, one of the causes of fetus or embryo's loss during pregnancy. It may be or not associated to systemic lupus erithematosus and there are some treatment modalities that have been used to try to adapt them to different patients' sub groups. (Acta Med Colomb 2005; 30: 50-58).

Key words: *systemic lupus erythematosus, antiphospholipid antibody syndrome, pregnancy.*

Introducción

Los anticuerpos antifosfolípidos (aPL) representan una familia de autoanticuerpos que se unen a fosfolípidos de carga negativa, a fosfolípidos ligados a proteínas o a la combinación de éstas. Desde hace aproximadamente medio siglo se reconoce a los aPL como responsables de cuadros de trombosis por lo que se les llamó síndrome antifosfolípido, se ha pasado por diferentes conceptos y definiciones en su etiopatogenia, en el diagnóstico y el tratamiento por lo que se realizó un consenso internacional en 1999 llamado de Sapporo en honor a la ciudad situada en Japón. Se reconoce ahora que los aPL representan el factor de riesgo adquirido más frecuente para trombosis. Las pacientes embarazadas afectadas con el síndrome antifosfolípido (SAF) están en riesgo de trombosis recurrentes y pérdidas fetales. En las últimas dos décadas esta entidad ha sido objeto de parte importante en la investigación de la reumatología. En esta revisión tratamos el SAF primario y secundario asociado al lupus eritematoso sistémico (LES) en el embarazo, la patogénesis, el diagnóstico, el tratamiento y analizamos algunas controversias en torno al SAF y el lupus en el embarazo, con el fin de actualizar y ordenar algunos conceptos acerca de esta patología.

Aspectos históricos

El primer aPL descrito fue en 1906 por Wasserman y fue asociado a pruebas serológicas falsas positivas para la sífilis en forma aguda y en forma crónica a enfermedad del colágeno (1), esta última encontrada especialmente en un paciente con LES.

Los aPL se asociaron con hipercoagulabilidad por primera vez hace 50 años y su relación con pérdida fetal en el embarazo se estableció inicialmente por Nilsson y colaboradores en la década de los años setenta (2). El término SAF fue introducido en 1986 para formalizar la asociación de aPL con las características clínicas (pérdidas en el embarazo y trombosis) y luego de una década de experiencia clínica y de laboratorio en 1999 se llegó al desarrollo de un consenso internacional de Sapporo que incluyó criterios preliminares para el SAF (3) (Tabla 1).

En la década del 50, Conley y Hartman describieron el anticoagulante lúpico (ACL), el cual alteraba ciertas pruebas de coagulación y se asociaba con falsos positivos en las pruebas para el diagnóstico de la sífilis. En la década de 1980 Harris desarrolló una prueba de inmunoensayo usando la cardiolipina como antígeno de fase sólida. Los anticuerpos anticardiolipina utilizados en esta prueba se

correlacionaron fuertemente con el anticoagulante lúpico y con trombosis (5).

En 1983 durante la conferencia de Prosser-White Graham Hughes hizo énfasis en que muchos de sus pacientes no presentaban lupus clásico y merecían ser clasificados en un síndrome diferente. Fue así como en 1987 él y algunos colaboradores fueron los primeros en introducir el término "síndrome antifosfolípido" (SAF) y "síndrome antifosfolípido primario" (SAFP). En 1989 se publicaron dos grandes series de pacientes, una realizada por el doctor Hughes y la otra por el grupo del doctor Alarcón-Segovia que confirmaron y detallaron las descripciones clínicas enunciadas originalmente por la cual a este síndrome se le denominó con el epónimo de síndrome de Hughes (6). En los primeros años de la década de los 90 se encontró que los aCL requerían de la presencia de la $\beta 2$ glucoproteína I ($\beta 2$ GPI) para unirse a la cardiolipina, al contrario de los aCL en pacientes con sífilis u otras infecciones en que existe una independencia con la $\beta 2$ -glicoproteína I y que se une directamente a la cardiolipina sin requerir un cofactor como $\beta 2$ GPI. Como resultado de este hallazgo se ha puntualizado en la investigación del aPL y en las proteínas

Tabla 1. Clasificación preliminar de los criterios para SAF*.

CRITERIOS CLÍNICOS	
Trombosis vascular	
a.	Uno o más episodios de trombosis venosa, arterial o de pequeños vasos en cualquier tejido u órgano.
b.	Trombosis confirmada por doppler o histopatológica exceptuando trombosis venosa superficial.
c.	Confirmación histopatológica de trombosis sin evidencia de inflamación en la pared vascular.
Enfermedad en el embarazo	
a.	Uno o más muertes inexplicables de fetos morfológicamente normales de 10 o más semanas de gestación documentadas por ultrasonido o examen directo del feto
b.	Uno o más partos prematuros de un neonato morfológicamente normal de 34 o menos semanas de gestación debido a preeclampsia severa o insuficiencia placentaria severa.
c.	Tres o más abortos espontáneos recurrentes inexplicables antes de la semana décima de gestación, excluyendo anomalías anatómicas u hormonales en los padres.
CRITERIOS DE LABORATORIO	
a.	Anticuerpos anticardiolipina IgG y/o IgM en sangre a títulos medios a altos en por lo menos dos ocasiones con un intervalo de por lo menos de seis semanas medidos por ELISA para aCLs dependientes de $\beta 2$ -glicoproteína I.
b.	Anticoagulante lúpico presente en plasma en 2 o más ocasiones con intervalo mínimo de seis semanas detectado mediante las guías de la sociedad internacional de trombosis y hemostasia (4).
* SAF definido es considerado por la presencia de por lo menos un criterio clínico más uno de laboratorio. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T et al. International consensus statement on preliminary classification for definitive antiphospholipid syndrome. Report of international Workshop. <i>Arthritis Rheum</i> 1999; 42:1309-1311.	

unidas (cofactores) a los fosfolípidos más que a los fosfolípidos como parte importante en la patogenia y especificidad de los anticuerpos (7). La asociación de aPL con trombosis y embarazo está ahora bien establecida. Sin embargo, es importante anotar que los aPL se encuentran en 5% de personas sanas y en hasta el 35% de pacientes con LES que no se asocian a SAF. No se conoce exactamente los riesgos de estos anticuerpos en pacientes sanos (8).

Patogénesis

Los resultados adversos del embarazo por causa de los aPL por sí solos permanecen en debate permanente. En ratones de experimentación, las pérdidas fetales han sido observadas en forma variable (9, 10). Se ha sugerido una variedad de mecanismos por los que los aPL pueden causar pérdida fetal y trombosis. Estos anticuerpos pueden interferir con la función normal *in vivo* de los fosfolípidos o de las proteínas unidas a los fosfolípidos importantes para la coagulación. Las moléculas incluyen: la β 2GPI, la prostaciclina, la protrombina, la proteína C, la anexina V y el factor tisular (11). Los aPL pueden activar las células endoteliales, por la expresión aumentada de moléculas de adhesión, secreción de citoquinas y la producción de los metabolitos del ácido araquidónico (12). Adicionalmente, los aPL reaccionan en forma cruzada con lipoproteínas de baja densidad oxidadas generando un daño oxidativo del endotelio vascular (13).

Las funciones de los aPL *in vivo* permanecen desconocidos. Las células vivientes normales no expresan fosfolípidos ligados a aPL en su superficie, pero en células alteradas o apoptóticas sí se expresan. Trabajos recientes señalan que el complemento tendría un papel importante en el SAF relacionado con la pérdida fetal del embarazo y demuestran que la activación de C3 es requerida para la pérdida fetal en el modelo de ratón (14). El efecto negativo del SAF está más relacionado con la función placentaria anormal. Algunas autoridades se han interesado en las anomalías de las arterias espirales decíduales como la causa inmediata de pérdida fetal en embarazadas con SAF. Algunos investigadores han encontrado el estrechamiento de las arterias espirales, un engrosamiento de la íntima, aterosclerosis aguda y necrosis fibrinoide como causas de pérdida fetal en el SAF. Algunos autores han encontrado necrosis placentaria extensa con infartos y trombosis que podrían resultar de la trombosis durante el desarrollo de la circulación materno-fetal normal tal vez a través de la vía de la alteración de la anexina V (15) (que es abundante en la placenta) o por invasión o la alteración en la producción de la hormona trofoblástica (16).

El síndrome antifosfolípido obstétrico

La morbilidad del embarazo incluye tres categorías, una que incluye pérdida embrionaria o fetal temprana y las otras dos relacionadas primariamente con las complicaciones del segundo y tercer trimestres.

El SAF ocurre en pacientes sin evidencia de otra enfermedad autoinmune, mientras que el "secundario" (SAFS) hace referencia al SAF asociado a otra enfermedad autoinmune.

El SAF obstétrico fue utilizado por Derksen, Khamastha y Branch en la descripción que hacen sobre el tratamiento de esta entidad (17). Estudios retrospectivos de pacientes (1980) con LES establecieron asociaciones entre aPL, trombosis (18), pérdida fetal (19) y trombocitopenia (20), denominándose SAF como se describió anteriormente. En 1987 se propuso la pérdida fetal recurrente como criterio obstétrico en el SAF y se usaron términos como pérdida recurrente del embarazo y abortos espontáneos recurrentes. Esta nomenclatura confusa se refería a la clasificación tradicional de la pérdida del embarazo en la que se clasificaba como aborto a toda pérdida menor de 20 semanas de gestación y a las muertes intraútero o pérdidas posteriores a esta edad gestacional, se clasificaban como obito o pérdida fetal. Esta clasificación es inexacta desde el punto de vista fisiopatológico. Avances recientes en biología reproductiva y observaciones en embarazos normales tempranos permiten clasificar la pérdida del embarazo en tres periodos de desarrollo (según la propuesta de Branch y Silver (21) en 1996):

1. **Periodo preembrionario**, que va desde el momento de la concepción hasta el inicio de la quinta semana después de la menstruación.

2. **Periodo embrionario**, que va desde la quinta semana hasta la novena semana y

3. **Periodo fetal**, que inicia a partir de la décima semana (aproximadamente 70 días después de la concepción) extendiéndose hasta el parto.

Se ha descrito en pacientes obstétricos no seleccionados que entre el 10% y el 15% de embarazos comprobados (con prueba de beta-gonadotropina coriónica humana positiva o ultrasonido confirmando frecuencia cardíaca fetal) que terminan en pérdida fetal, más del 85% ocurre durante los periodos preembrionario y embrionario; y el 2% de las pérdidas ocurren durante el periodo fetal (22).

Las anomalías cromosómicas del producto tienen una frecuencia de más de la mitad de las pérdidas esporádicas en el periodo preembrionario y embrionario, y en muchos casos el embrión visible nunca se desarrolla, por el contrario, las anomalías genéticas del producto son menos comunes en mujeres con al menos tres pérdidas del embarazo consecutivas (23, 24). Existen además, otras causas de pérdida del embarazo durante estos periodos en las que está el SAF (Tabla 2) (25).

Complicaciones tempranas del embarazo

Estas son el resultado del desarrollo alterado del trofoblasto y la falla para establecer una circulación fetoplacentaria efectiva, se producen básicamente durante los periodos preembrionario y embrionario en los cuales se lleva a cabo la diferenciación trofoblástica para el desarro-

Tabla 2. Causas comunes de Pérdida del embarazo recurrente en periodos pre-embrionario y embrionario (incluyendo el SAF)*.

<p>Anormalidades genéticas Anormalidades cromosómicas estructurales paternas. Anormalidades cromosómicas numéricas del producto Anormalidades genéticas moleculares del producto o la placenta</p>
<p>Alteraciones hormonales y metabólicas Defectos de la fase lútea Hipersecreción de la hormona luteinizante</p>
<p>Anormalidades anatómicas del útero Malformaciones uterinas congénitas Sinequias uterinas. Miomatosis uterina Incompetencia cervical</p>
<p>Síndrome antifosfolípido</p>
<p>Trombofilias Resistencia del factor V a la proteína C activada Deficiencia de antitrombina III, proteína S o proteína C</p>
<p>* Porter Flint T., Silver M. R., Branch Ware D. Pregnancy Loss and Antiphospholipid Antibodies: Hughes Syndrome. Khamashta M.A (Ed) London: Springer 2000, pp 178 - 191.</p>

llo del embrión, el fenómeno de acoplamiento, la implantación y organogénesis.

Los factores que gobiernan la invasión trofoblástica son múltiples y complejos. Algunos factores específicos al SAF se han caracterizado, como la $\beta 2$ -GPI, pero el papel de otras como las citoquinas, factores de crecimiento, integrinas, moléculas de adhesión celular y las moléculas de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad están por definir, así como el efecto de los aPL en la función de estas moléculas (26). Un informe sugiere que el reconocimiento de los fosfolípidos aniónicos por los aPL y la adherencia de la $\beta 2$ GPI en la estructura celular del trofoblasto podrían representar un mecanismo patogénico potencial a una placentación defectuosa en la mujer con SAF (27). La asociación de SAF y el aborto recurrente es una complicación bien reconocida, siendo común en el segundo trimestre del embarazo.

Complicaciones en el embarazo tardío

Se considera que estas complicaciones se producen en el periodo fetal del embarazo y son probablemente originadas por el daño de la vasculatura uteroplacentaria. Recordemos que iniciando el segundo trimestre de embarazo, la membrana vasculointicial es permeable a los anticuerpos IgG por ser capaces de cruzar a la circulación fetal. Se han visto altas concentraciones de estos anticuerpos en placentas de mujeres con pronósticos pobres. No es claro si los aPL son responsables directamente, o que sea un mecanismo secundario el responsable; es claro que los aPL para reconocer las células endoteliales requieren de la presencia de ciertos cofactores y los que han sido mejor caracterizados son la $\beta 2$ GPI y la protrombina.

El examen histológico de las placentas de pacientes con SAF muestra frecuentemente infartos y trombosis de la

vasculatura uteroplacentaria, encontrándose hallazgos vasculíticos deciduals caracterizados por necrosis fibrinoide y aterosclerosis de los vasos deciduals. Otra posibilidad es que la disfunción placentaria y el subsiguiente óbito fetal sean secundarios a la vasculopatía materna (26).

Aparte de las pérdidas preembrionarias, embrionarias y fetales existen otras complicaciones tardías en pacientes con SAF y embarazo que incluyen preeclampsia, insuficiencia uteroplacentaria, parto pretérmino, retardo del crecimiento intraúterino y abruptio placentae (28).

Estas condiciones varían considerablemente entre los estudios y es probable que estos resultados sean diferentes por la forma de la selección de pacientes; es así como la preeclampsia ha sido encontrada en muchos estudios en porcentajes elevados como la mayor condición en la contribución de parto pretérmino. Se ha estimado en diferentes series de pacientes con SAF que la incidencia de preeclampsia varía entre 18 y 48% (28).

La insuficiencia uteroplacentaria en pacientes con SAF se traduce en retardo del crecimiento intrauterino (RCIU) y sufrimiento fetal. El porcentaje de RCIU es aproximadamente del 30% en mujeres con SAF con isotipo IgG o IgM mas no con anticoagulante lúpico. Yasuda y colaboradores encontraron un 12% de dicha condición en madres con anticuerpos anticardiolipina (aCL) IgG (+) comparado con un 2% en madres sin aCL (29).

El parto pretérmino ocurre aproximadamente en un 30% de madres embarazadas con SAF aun tratadas, debido principalmente a RCIU y preeclampsia. Al igual que lo anteriormente expuesto esta condición se relacionó con aCL positivos mas no con anticoagulante lúpico (30).

Síndrome antifosfolípido en el posparto inmediato

El síndrome de HELLP puede empeorar el posparto durante varias semanas y junto a la preeclampsia especialmente de inicio temprano en el embarazo o en el posparto (31), que es frecuente en los pacientes con LES y SAF. Se han informado igualmente, eventos trombóticos en el puerperio y se ha descrito la hipertensión pulmonar como complicación del SAF durante el embarazo y el posparto inmediato asociado o no a LES (32).

Diagnóstico del síndrome antifosfolípido

Un paciente con SAF para recibir el diagnóstico debe manifestar por lo menos uno de los dos criterio clínicos (trombosis vascular o morbilidad en el embarazo) y al menos uno de los dos criterios serológicos (Tabla 1) que son: presencia de anticoagulante lúpico positivo o títulos medios a altos de anticuerpos anticardiolipinas IgG o IgM dependientes de $\beta 2$ GPI confirmados en dos ocasiones por separado al menos en seis semanas de intervalo, esto según el consenso internacional realizado en Sapporo, Japón en 1999 (33), y según las guías de la asociación de Patólogos Clínicos (34). **Resultados negativos** para IgG se conside-

ran valores < 5 unidades GPL y < 3 unidades MPL para IGM, resultados **positivos bajos** definidos en valores < 15 unidades GPL y < 6 unidades MPL, **positivos moderados** valores entre 15-80 unidades GPL y 6-50 unidades MPL y **positivos altos** > 80 unidades GPL o > 50 unidades MPL. Sin embargo, existen variaciones del examen por sí mismo, además de variaciones del estado semicuantitativo que hace contraproducente una generalización del punto de corte clínicamente relevante y que hace necesario además, realizar en forma prioritaria un consenso para la determinación de pacientes con SAF (11).

Setenta por ciento de pacientes con SAF definitivo tienen las pruebas ACL y aCL positivos. Los aCL por ELISA son más sensibles mientras que el ACL es más específico; sin embargo, la especificidad de los aCL aumenta con el incremento de los títulos. Los títulos bajos de aCL deben ser vistos con precaución ya que como se indicó anteriormente pueden estar positivos en 5% de controles sanos por esto se deben tener en cuenta los niveles medios y altos de aCL para el diagnóstico del SAF. Hay gran variación entre las pruebas de laboratorio, ya que no existe una estandarización y en parte se debe a que hay una variedad de lotes de reactivos que se fabrican regionalmente en diferentes sitios. Como es el caso de otras enfermedades autoinmunes, como el LES, existen individuos que presentan una o más características de laboratorio o de la clínica y el diagnóstico no se puede hacer estrictamente con los criterios del consenso, en estos casos se recomienda acudir al mejor juicio clínico para el mejor cuidado del paciente (11).

Sin embargo, es un concepto generalizado que la redefinición de los criterios diagnósticos del SAF sea considerada como un proceso continuo y que en ninguna otra área la controversia se ha suscitado tanto como en ésta, se continúan y se continuarán revisando y proponiendo mejores criterios basados en estudios epidemiológicos. Se resalta una parte del estudio publicado en 2002 de *Euro-phospholip Project group* en 20 centros de varios países que ayudó a aclarar que el síndrome antifosfolípido primario (SAFP) puede comprometer cualquier órgano de acuerdo con su amplia gama de manifestaciones clínicas y de otra parte en el X Congreso Internacional de Anticuerpos Antifosfolípidos en Taormina (septiembre 2002 en Sicilia, Italia) (2).

Síndrome antifosfolípido asociado a LES

El SAFP tiene características similares al SAFS. El curso clínico de este último es independiente de la actividad y severidad del LES, pero la presencia de aPL hace que se empeore el pronóstico en el LES. Parece ser que las pacientes embarazadas con SAFS tienen peor pronóstico que las que padecen SAFP. El SAFS tiene una frecuencia alta de toxemia y el riesgo de pérdida fetal es más alto si los títulos de anticuerpos están altos, en especial del tipo IgG.

La pérdida de embarazo se incrementa en pacientes con LES siempre y cuando haya actividad de la enfermedad

durante el tiempo de la concepción o a través del desarrollo del mismo. Por tal razón se recomienda a las pacientes con LES activo y SAPS un mínimo de seis meses para poder pensar en la probabilidad de embarazo (35).

Los hallazgos patológicos más importantes en pacientes con LES y SAF son inflamación en y alrededor de las arterias espirales con una importante vasculopatía que incluye: hiperplasia de la íntima, depósito fibrinoide en las paredes de las arterias espirales con la asociación de infiltración de macrófagos espumosos. Se observa además escasa infiltración de mononucleares y la obliteración de la luz vascular como resultado de la hiperplasia de la íntima sin que se observe trombosis en algunos vasos (36).

Tratamiento del síndrome antifosfolípido en el embarazo

El tratamiento ideal del SAF en el embarazo incluye: 1) mejorar el pronóstico materno y fetoneonatal al prevenir la pérdida del embarazo, la preeclampsia, la insuficiencia placentaria y el embarazo pretérmino, 2) reducir o eliminar el riesgo trombótico materno del SAF durante el embarazo. El SAF puede ser primario o secundario al LES u otra enfermedad autoinmune como se comentó, en este caso las características clínicas de la enfermedad de base deben tenerse en cuenta. Los aspectos clínicos del SAF pueden variar de paciente a paciente y se pueden observar las características típicas de la enfermedad con diferentes presentaciones. Otra posibilidad incluye la persistencia de aPL sin características clínicas de la enfermedad o pacientes con infertilidad primaria, por estas razones es importante clasificar los pacientes de acuerdo con sus antecedentes clínicos y de laboratorio (Tabla 3).

Con base en esta clasificación clínica de antecedentes en pacientes que presentan aPL positivos, se han realizado diferentes estudios a través del tiempo y se ha llevado a cabo un consenso de expertos (37) para definir el tratamiento en los diferentes subgrupos. Sin embargo, es de sorprenderse que no existan suficientes estudios que puedan aclarar todos los aspectos referentes a esta patología. A pesar de la enorme cantidad de trabajos acerca de la patogénesis y manifestaciones clínicas del SAF, existen pocas publicaciones acerca de su manejo y hay datos limitados con base en estudios clínicos prospectivos para apoyarse en decisiones de tratamiento, razón por lo cual el tratamiento del SAF se hace más complicado aún.

Pacientes con historia de pérdida fetal, LES, trombosis o la combinación de éstos

Se realizaron en esta categoría tres estudios retrospectivos en los que los pacientes recibieron tratamiento de acuerdo con el juicio del paciente y del médico (38-40). Uno en el cual todas las pacientes recibieron monoterapia con heparina (41) y un estudio controlado con placebo que evaluó los efectos de la inmunoglobulina intravenosa (IGI) a alta dosis adicionada a heparina y a aspirina (42).

La recomendación en pacientes con trombosis venosa y arterial previa, es la utilización de heparina y aspirina a dosis bajas. La heparina que se utiliza es la de bajo peso molecular (HBPM) dejando la heparina no fraccionada (HNF) para situaciones de emergencia o para el parto. Las dosis de HBPM utilizadas son enoxaparina 1mg/kg o 30-80 mg dos veces por día, dalteparina 5000 U dos veces/día y nadroparina 0.4ml dos dosis/día. Cuando se utilice HNF se debe utilizar tres veces por día para alcanzar los niveles de anticoagulación. El tratamiento se debe iniciar tan pronto se realice el diagnóstico con hormona gonadotropina coriónica (HGC) con el fin de no utilizar la heparina tanto tiempo pero siempre antes de la séptima semana de embarazo. La warfarina no se debe utilizar en estadios tempranos por su efecto teratogénico. El momento de suspender la anticoagulación es motivo de debate y algunos expertos aconsejan suspenderla el día anterior o seis horas antes del parto. Algunas autoridades reinician la anticoagulación a las ocho horas del parto con warfarina mientras que otras con HBPM. Las pacientes que presentan trombosis estando recibiendo heparina y que desarrollan tromboembolismo severo o eventos trombóticos se ha considerado el tratamiento con warfarina entre las semanas 14 a 34 de gestación.

La recomendación en pacientes con pérdidas de embarazos previos o que hayan presentado complicaciones en ausencia de LES o trombosis se basa en el uso de HBPM y aspirina (o HNF en caso de problema con los costos). La dosis de la HBPM generalmente más baja que en el grupo con trombosis previa: enoxaparina 1mg/kg/día o 40-80 mg/día. Dalteparina 5000 U/día o nadroparina cálcica 0.4 ml

Tabla 3. Clasificación clínica de los pacientes en la evaluación preconcepción. (Modificado de: Tincani A, Branch W, Levy RA, Piette JC, Carp H, Rai RS, Khamasthta M and Shoenfeld Y. Treatment of pregnant patients with antiphospholipid Syndrome. *Lupus* (2003) 12, 524-529).

A. Trombosis previa
Arterial
Venosa
Enfermedad de pequeños vasos/microangiopatía
B. Complicación o pérdida en el embarazo anterior
Pérdida temprana (tres o más antes de las 10 semanas)
Pérdidas tardías (una o más después de 10 semanas)
Nacimientos prematuros (uno o más antes de 34 semanas)
Como consecuencia de preeclampsia severa o insuficiencia placentaria
Retardo de crecimiento y abrupcio placentae
C. Trombosis previa y pérdida de embarazo o una complicación
(o una combinación de estas)
D. Anticuerpos antifosfolípidos persistentemente positivos
Asociados con LES u otra enfermedad autoinmune en mujeres aparentemente sanas
E. Anticuerpos antifosfolípidos persistentemente positivos en Mujeres sometidas a fertilización <i>in vitro</i>
Asociadas a LES u otra enfermedad autoinmune en pacientes aparentemente sanas
F. Síndrome antifosfolípido en el posparto

(3880 UI)/día, iniciada cuando la prueba de embarazo sea positiva. El tratamiento debe ser descontinuado el día del parto o si es posible seis a 24 horas antes y reiniciada seis a ocho horas después por un periodo de seis a ocho semanas. La mayoría de autores no hizo distinción entre pérdida de embarazo temprano o tardío.

Los estudios acerca de este grupo de pacientes, son tres estudios observacionales en donde se analizó la aspirina sola (48), combinada con heparina (44) y aquellos pacientes que renunciaron al tratamiento y recibieron tratamiento estándar (50). Se realizaron nueve estudios prospectivos y se compararon dos estrategias de tratamiento. Todos los estudios, excepto dos, fueron aleatorizados y los tratamientos incluyeron: placebo (23-47), aspirina sola (23-58) aspirina con prednisona (46-51) y aspirina con heparina (55-63).

En los pacientes con trombosis previa y pérdida del embarazo u otras complicaciones no hubo diferencias en cuanto al tratamiento y deben recibir lo mismo que el grupo de trombosis previa.

Es de anotar que este grupo de pacientes se mezcló con el grupo anterior y se realizaron los análisis respectivos sin hacerse individualización de los grupos.

Embarazos de bajo riesgo y fertilización *in vitro*

En pacientes que tuvieron embarazos de bajo riesgo como aquellos con niveles de aPL persistentemente positivos y ninguna complicación ni con LES. Estos pacientes no tuvieron criterios de SAF y se realizaron cuatro estudios para analizar el curso natural de estos embarazos relacionados con aPL positivos (30-57). La recomendación de la mayoría de expertos es de no realizar exámenes de rutina para el SAF y por lo tanto no utilizar ningún tipo de tratamiento farmacológico aunque la mayoría de ellos prefiera utilizar la aspirina (en la práctica clínica se usa la aspirina en forma sistemática en este grupo de pacientes).

Los pacientes con aPL persistentemente positivos que van a ser sometidas a fertilización *in vitro*: la mayoría de expertos concuerdan que la heparina está indicada durante los procedimientos asociados a la fertilización *in vitro* por los altos niveles de estrógenos luego de la estimulación con gonadotropina, pero la heparina debe ser suspendida antes de las 24 horas de la ovulación para no causar hemorragia durante el procedimiento.

Complicaciones del SAF en el embarazo

Las complicaciones incluyen pérdidas fetales recurrentes (incluyendo óbito), preeclampsia, insuficiencia placentaria, trombosis materna (incluyendo eventos cerebrovasculares) y complicaciones debido al tratamiento mismo. En pacientes con LES están las complicaciones inherentes a la exacerbación de la enfermedad primaria. En estudios de serie de casos de pacientes embarazadas con SAF asociado a LES y antecedentes de trombosis, la tasa

media de eventos de preeclampsia fue de 32 a 50% (58-59). La insuficiencia placentaria que requirió inducción del parto fue relativamente frecuente en estos informes y la tasa de nacimientos pretérmino fue de 32 a 65%. Las complicaciones potenciales de la heparina durante el embarazo incluyen: hemorragia, osteoporosis con fractura y trombocitopenia inducida por heparina. La tasa de osteoporosis y fractura es baja, aunque se han visto casos incluso con HBPM (11). La trombocitopenia asociada a heparina que usualmente es mortal, es relativamente infrecuente en las embarazadas.

Aspectos del SAF sin resolver

Exámenes de laboratorio

Existen grandes variaciones en las pruebas de aCL entre los laboratorios así como también existe muy poca concordancia en los lotes comerciales, razón por la cual la prevalencia de aCL varía entre los diferentes centros y esto interfiere con la posibilidad de que podamos entender más el SAF. Otras controversias con respecto al laboratorio son: 1) La definición de la importancia de los títulos de IgG bajos. 2) La importancia aislada de bajos títulos de IgM e IgA sin ACL o aCL IgG. 3) La importancia de aPL diferentes al ACL y a aCL, como por ejemplo los anticuerpos antifosfatidilserina, antifosfatidiletolamina, antifosfatidilinositol, antifosfatidilglicerol, antifosfatidilcolina y el ácido fosfatídico por no ser considerados parte de los criterios de diagnóstico (razón por lo que no recomendamos su uso en el momento actual para la evaluación clínica rutinaria del paciente con SAF). 4) La trascendencia de los anticuerpos contra β 2GPI.

Muchos estudios de pacientes con pérdida fetal recurrente y aPL han incluido pacientes con bajos niveles de aPL tipo IgG y actualmente los niveles bajos de aPL deben ser vistos como dudosos para tener en cuenta en la clínica.

Se propugna por algunas autoridades que es incierta la consideración de los aCL tipo IgM sin la positividad de otros anticuerpos al diagnosticar SAF y recomiendan tener precaución al diagnosticar SAF con base en la positividad aislada de este anticuerpo a pesar de que el consenso de Sapporo reconoce los títulos medios a altos para el diagnóstico de SAF (11).

Características clínicas y de diagnóstico

Se propuso en el consenso de Sapporo la "pérdida fetal" para el diagnóstico de SAF. Aunque la historia obstétrica detallada en algunos estudios de casos publicados sugieren que sólo un 40% o un poco más de mujeres con ACL o con anticuerpos anticardiolipina tipo IgG positivos medios a altos ocurrían en el periodo fetal (al menos 10 semanas de gestación). Esto contrasta con otros estudios de poblaciones no seleccionadas de mujeres con pérdida en el embarazo esporádica o recurrente en quienes la pérdida ocurrió en el periodo preembrionario (menos de seis semanas) o en el periodo embrionario (seis a nueve semanas). Mientras que

algunos estudios que incluían mujeres con LES sin trombosis y otras condiciones médicas demostraron altas tasas de partos prematuros debido a preeclampsia e insuficiencia uteroplacentaria y no a SAF.

La relación del SAF que produce complicaciones durante el periodo fetal (muerte fetal o parto prematuro debido a complicaciones obstétricas) y aquellas que produce durante el periodo embrionario y preembrionario (identificadas por la pérdida del embarazo recurrente) son vistas como un continuo por algunos y cuestionado por otros autores.

El tratamiento en los diferentes grupos

El tratamiento de las pacientes con SAF que han tenido anteriormente trombosis es poco debatido y debido al alto riesgo de trombosis las autoridades concuerdan en que estas pacientes deben recibir heparina y muchas autoridades recomiendan la anticoagulación plena.

Las pacientes con SAF sin trombosis previa caen en dos categorías: 1) Aquéllas con una o más pérdidas fetales o muertes neonatales después del parto con al menos 34 semanas de gestación debido a preeclampsia severa o a insuficiencia placentaria. 2) Aquéllas con pérdidas recurrentes en el embarazo en el periodo embrionario y preembrionario.

Con respecto al primer grupo, la mayoría de autoridades recomiendan heparina durante el embarazo basándose en la amplia percepción de que la anticoagulación muy probablemente va a beneficiar a la madre y al feto. Debe decirse, sin embargo, que este grupo en particular nunca ha sido analizado en un estudio aleatorizado para demostrar que la heparina sea eficaz y menos aún la dosis adecuada. En un estudio pequeño aleatorizado más del 80% de pacientes incluidas sufrieron una o más pérdidas fetales (se incluyeron pacientes con LES y con eventos tromboembólicos previos), se utilizaron dosis de heparina de 17.000 a 20.000 U por día en dosis divididas y todas las pacientes tuvieron hijos vivos y ninguna sufrió eventos tromboembólicos (42).

En cambio hay varios estudios que incluyeron pacientes con diagnóstico de SAF por pérdida fetal recurrente durante el primer trimestre de embarazo (54-51). Hubo una sustancial diferencia entre las pacientes incluidas y la proporción de mujeres con pérdidas fetales que en estos estudios fue de 11 a 47%, algunos otros estudios incluyeron pacientes con trombosis pero sólo en realidad una lo tuvo, ninguno excluyó específicamente las pacientes con LES y otros excluyeron a las pacientes con LES y fenómenos tromboembólicos. Algunos estudios incluyeron bajos niveles de anticardiolipina IgG o niveles aislados de IgM anticardiolipina. Dadas las diferencias sustanciales, uno esperaría también ver una diferencia en los pronósticos de los diferentes grupos. Esto lleva a confusión por la diferencia de criterios de inclusión en los diferentes grupos, por lo tanto se prefiere que las pacientes en los estudios deben ser divididas en subgrupos. El consenso de Sapporo invita a la estratificación de pacientes que tengan

más de un tipo de enfermedad obstétrica. Basados en los datos existentes, la categorización obstétrica debería distinguir mujeres con y sin eventos tromboembólicos, mujeres con pérdidas del embarazo en el periodo embrionario y preembrionario con aquellas pacientes con pérdidas en el periodo fetal. También mujeres con bajos niveles de anticardiolipina o pacientes con aCL tipo IgM que deben ser diferenciadas de aquellas con ACL o niveles de aCL medios a altos.

Tratamiento del SAF en casos “refractarios”

A pesar del tratamiento con heparina a pacientes con pérdidas fetales se observa pérdida de sus hijos en un 20 a 30%. El mejor abordaje de estas pacientes en los embarazos siguientes se desconoce, ya que no se ha intentado realizar estudios a este respecto. No han sido estudiados medicamentos que en algunos informes de casos se han usado y que en teoría pudieran ser de utilidad como los corticoides, la hidroxiclороquina y la inmunoglobulina intravenosa. Debido a la falta de evidencia se han sugerido opciones especulativas como la anticoagulación plena en aquellas pacientes en quienes se utilizó previamente la dosis profiláctica de heparina o si la anticoagulación plena se usó anteriormente, se adicione un agente inmunomodulador como los glucocorticoides, la inmunoglobulina intravenosa o la hidroxiclороquina (11).

Conclusión

El síndrome antifosfolípido es una condición caracterizada por fenómenos trombóticos que se asocia a complicaciones obstétricas y a la expresión de títulos medios y altos de anticuerpos antifosfolípidos. El SAF es una de las causas de pérdida fetal o embrionaria durante el embarazo, puede asociarse al LES y se dispone con algunas modalidades de tratamiento que se han tratado de ajustar a diferentes subgrupos de pacientes. Sin embargo queda mucho por investigar y hay tópicos que están sin resolver por lo que se requerirán más estudios en un futuro cercano.

Referencias

1. Sammaritano, Lisa R. Síndrome anticuerpo antifosfolípido y lupus en el embarazo. En: Samaritano, Lisa R, eds. Reumatología y ortopedia ambulatoria. Madrid – España: Ed. Marban Libros; 2001. p. 165- 71.
2. Iglesias Gamarra A. Historia de las manifestaciones hematológicas y del síndrome antifosfolípido del lupus eritematoso. En: Iglesias A, ed. Historia del Lupus. Bogotá: Ed. Panamericana; 2003.
3. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, branch DW, Piette-J-C, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: Report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42: 1309-11.
4. Brandt JT, Barna LK, Triplett DA. Laboratory identification of lupus anticoagulants: results of the Second International Workshop for Identification of Lupus Anticoagulants. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulants/Antiphospholipid Antibodies of the ISTH. *Thromb Haemost* 1995;74:1597- 603.
5. Harris EN, Gharavi AE, Hughes GR. Antiphospholipid antibodies. *Clin Rheum Dis* 1985;11:591-609.
6. Khamashta MA. Hughes Syndrome: History. En: Khamashta MA, ed. Hughes Syndrome. Antiphospholipid syndrome. London: Ed. Springer; 2000. p.3-7.
7. Roubey RA. Autoantibodies to phospholipid-binding plasma proteins: a new

view of lupus anticoagulants and other “antiphospholipid” autoantibodies. *Blood* 1994; 84: 2854-67.

8. Levine JS, Rauch J, Branch W. The Antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:752-63.
9. Branch DW, Dudley DJ, Mitchell MD, Creighton KA, Abbot TM, Hammond EH, et al. 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.
10. Blank M, Cohen J, Toder V, Shoenfeld Y. Induction of antiphospholipid syndrome in naive mice with mouse lupus monoclonal and human polyclonal anticardiolipin antibodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 3069-73.
11. Branch DW, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstet Gynecol* 2003; 101:1333-44.
12. Carreras LO, Martinuzzo MO, Maclouf J. Antiphospholipid antibodies, eicosanoids and expression of endothelial cyclooxygenase-2. *Lupus* 1996; 5:494-7.
13. Hörkkö S, Miller E, Dudl E, Reaven P, Curtiss LK, Zvaifler NJ, et al. Antiphospholipid antibodies are directed against epitopes of oxidized phospholipids. Recognition of cardiolipin by monoclonal antibodies to epitopes of oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest* 1996; 98: 815-25.
14. Holers VM, Girardi G, Mo L, Guthridge JM, Molina H, Pierangeli SS, et al. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Exp Med* 2002; 195: 211-20.
15. Rand JH, Wu XX, Andree HA, Lockwood CJ, Guller S, Scher J, et al. Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome—a possible thrombotic mechanism. *N Engl Med* 1997; 337: 154-60.
16. di Somone N, Meroni PL, de Papa N, Raschi E, Caliandro D, De Carolis CS, et al. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 140-50.
17. Derksen RH, Khamashta MA, Branch WD. Management of the obstetric antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 2004; 50:1028-39.
18. Mueh JR, Herbst KD, Rapaport SI. Thrombosis in patients with the lupus anticoagulant. *Ann Intern Med* 1980; 92:156-9.
19. Derve G, Englert HJ, Harris EN, Gharavi A, Morgan SH, Hull RG, et al. Fetal loss in systemic lupus: association with anticardiolipin antibodies. *J Obstet Gynecol* 1985; 5:207-9.
20. Boey ML, Colaco CB, Gharavi AE, Elkou KB, Loizou S, Hughes GR. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: striking association with the presence of circulating lupus anticoagulant. *Br Med J* 1983; 287:1021-3.
21. Branch DW, Silver RM. Criteria for antiphospholipid syndrome: early pregnancy loss, fetal loss, or recurrent pregnancy loss?. *Lupus* 1996; 5:409-13.
22. Derksen RH, Khamashta MA, Branch WD. Management of the obstetric antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1028-39.
23. Tulppala M, Marttunen M, Soderstrom- Anttila V, Foudila T, Ailus K, Palosuo T, et al. Low-dose aspirin in prevention of miscarriage in women with unexplained or autoimmune related recurrent miscarriage: effect on prostacyclin and thromboxane A2 production. *Hum Reprod* 1997; 12:1567-72.
24. Van Leeuwen I, branch DW, Scott JR. First-trimester ultrasonography findings in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:111-4.
25. Porter Flint T, Silver MR, Branch Ware D. Pregnancy Loss and Antiphospholipid Antibodies: Hughes Syndrome. Khamashta M.A. London: ed. Springer; 2000. p. 178 – 91.
26. Shehata H, Nelson-Piercy C, Khamashta MA. Management of pregnancy in antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27: 643-59.
27. Roubey RAS. Autoantibodies to phospholipids-binding plasma proteins: A new view of lupus anticoagulants and other “antiphospholipid” antibodies. *Blood* 1994; 84: 2854-67.
28. L. Laakasising, S.Bewley, Pierce- Nelson. Pregnancy loss and antiphospholipid antibodies: Hughes Syndrome. Khamashta M.A. London: Ed. Springer; 2000.p. 397-407.
29. Yasuda M, Takakuwa K, Tanaka K. Studies on the association between the anticardiolipin antibody and preeclampsia. *Acta Med Biol* 1994; 42: 145-9.
30. Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga K. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995; 86:555-9.
31. Lockshin MD, Samamaritano LR. Lupus Pregnancy. Autoimmunity 2003:36-40.
32. McMillan E, Martin WI, Waugh J, Rushton I, Lewis M, Clutton-brockett, et al. Management of pregnancy in women with pulmonary hypertension secondary to SLE and anti-phospholipid syndrome. *Lupus* 2002; 11:392-8.

33. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette-J-C, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; **42**: 1309-11.
34. Khamashta MA, Hughes GR. ACP Broadsheet no 136: February 1993. Detection and importance of anticardiolipin antibodies. *J Clin Pathol*. 1993; **46**:104-7.
35. Parke AL. Placental pathology in antiphospholipid antibody syndrome. En: Khamashta MA, ed. Hughes's Syndrome. London: Springer; 2000.p.281-9.
36. Amigo MC, Khamashta MA. Antiphospholipid (Hughes) syndrome in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; **26**: 331-48.
37. Tincani A, Branch W, Levy RA, Piette JC, Carp H, Rai RS, Khamashta M, et al. Treatment of pregnant patients with antiphospholipid Syndrome. *Lupus* 2003; **12**, 524-9.
38. Lockshin MD, Druzin ML, Qamar T. Prednisone does not prevent recurrent fetal death in women with antiphospholipid antibody. *Am J Obst Gynecol* 1989; **160**:439-43.
39. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol* 1992; **80**: 614-20.
40. Lima F, Khamashta MA, Buchanan NM, Kerslake S, Hunt BJ, Hughes GR. A study of sixty pregnancies of patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1996; **14**: 131-6.
41. Rosove MH, Tabsh K, Wassertrum N, Howard P, Hahn BH, Kalunian K. Heparin therapy for pregnant women with lupus anticoagulant or anticardiolipin antibodies. *Obstet Gynecol* 1990; **75**:630-4.
42. Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, Silver RK, El-Sayed Y, Silver RM, et al. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 2000; **182**:122-7.
43. Balash J, Carmona F, Lopez-Soto A, Font J, Creus M, Fabregues F, et al. Low-dose aspirin for prevention of pregnancies losses in women with primary antiphospholipid syndrome. *Hum Reprod* 1994; **8**: 2234-9.
44. Backos M, Rai R, Baxter N, Chilcott IT, Cohen H, Regan L. Pregnancy complications in women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies treated with low dose of aspirin and heparin. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; **106**:102-7.
45. Rai RS, Clifford K, Cohen H, Regan L. High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Human Reprod* 1995; **10**:3301-4
46. Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, Mandel FP, Ritchi JW, Farewell V, et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med* 1997; **337**:148:53.
47. Pattison NS, Chamley LW, Birdsall M, Zanderigo AM, Liddel HS, McDougall J. 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.
48. Rai R, Cohen H, Dave M, Reagan L. Randomized controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies. *BMJ* 1997; **314**:253-7.
49. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: A randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 2002; **100**: 408-13.
50. 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.
51. Silver RK, MacGregor SN, Sholl IS, Hobart JM, Neerhof MG, Ragin N. A 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.
52. Cowchock S, Reece EA. Do low risk women with antiphospholipid antibodies need treatment? *Am J Obstet Gynecol* 1997; **176**:1099-100.
53. 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 Repr Immunol* 1996; **35**:402-7.
54. Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, Branch DW, Plouffe L. 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.
55. Pattison NS, Chamley LW, McKay EJ, Liggins GC, Butler WS. Antiphospholipid antibodies in pregnancy: Prevalence and clinical associations. *Br J Obstet Gynecol* 1993; **100**: 909-13.
56. Lynch A, Marljar R, Murphy J, Davila G, Santos M, Rutledge J, et al. Antiphospholipid antibodies in predicting adverse pregnancy outcome: A prospective study. *Ann intern Med* 1994; **120**: 470-5.
57. Locwood CI, Romero R, Feinberg RF, Clyne LP, Coster B, Hobinns JC. The prevalence and biological significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1989; **161**:369-73.
58. Pauzner R, Dulitzki M, Langevitz P, Livneh A, Kenett R, Many A. Low molecular weight heparin and warfarin the treatment of patients with antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Thromb Haemost* 2001; **86**:1379-94.
59. Huong DL, Wechsler B, Bletry O, Vauthier-Brouzes D, Lefebvre G, Piette JC. A study of 75 pregnancies in patients with antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 2001; **28**: 2025-30.