

## Artículo especial

## Anticuerpos antifosfolipídicos y fracaso implantatorio recurrente en fertilización *in vitro*. El debate continúa

Antiphospholipid antibodies and recurrent implantation failure in *in-vitro* fertilization.  
The debate goes on

Andrés Felipe Lopera-Vallejo <sup>a</sup> y Jaume Alijotas-Reig <sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Alto Riesgo Obstétrico, Servicio de Obstetricia, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Interna-Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universitat Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Recibido el 9 de julio de 2010

Aceptado el 14 de septiembre de 2010

On-line el 23 de noviembre de 2010

## Introducción

Se define como infertilidad la incapacidad de conseguir un embarazo después de doce meses o más de relaciones sexuales regulares y sin protección<sup>1</sup>. Se ha demostrado que el 84% de las parejas que no usan métodos anticonceptivos y que mantienen relaciones sexuales habitualmente logra concebir en un año; otro 8% logra concebir en el segundo año de intento<sup>2</sup>. A pesar de lo anterior, según datos de la OMS, se estima que en todo el mundo hay cerca de 80 millones de parejas infértilas, con un intervalo entre el 3,5% y el 16% en los países desarrollados y entre un 6,7% y un 9,3% en países menos desarrollados<sup>2,3</sup>.

Existen múltiples factores que influyen en el aumento de la prevalencia de parejas con infertilidad, entre los cuales destacan: postergación del embarazo, aumento de las infecciones de transmisión sexual y aumento de la obesidad. Además, no está garantizado el libre acceso de las parejas infériles a centros públicos donde se puedan estudiar y ofrecer diferentes alternativas de tratamiento a estas personas<sup>2</sup>.

Entre las diferentes técnicas de reproducción asistida (ART, por sus siglas en inglés) destacan: la inseminación artificial, la fecundación *in vitro* (FIV) y la inyección de esperma intracito-plasmático (ICSI). Se considera que la FIV es la técnica de referencia dentro de las ART<sup>2,4</sup>. No existen datos absolutos acerca del porcentaje de éxito de la FIV, pero según la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva el éxito puede estar alrededor del 50%<sup>5</sup>. Sin

e-  
mbargo, lo que está claro es el impacto psicológico negativo que los fracasos de estas ART generan en las parejas que se someten a ellas, además de la frustración del equipo médico que lleva a cabo el/los procedimiento/s.

La ausencia de permeabilidad tubárica bilateral es una clara indicación de realizar una FIV. Otras indicaciones para realizar una FIV son: permeabilidad tubárica dudosa, alteraciones significativas de las características del semen, endometriosis, infertilidad sin causa explicable o el fracaso de varios ciclos previos de inducción de la ovulación o de inseminación intrauterina. Además, puede ofrecerse la FIV como un tratamiento de primera línea en mujeres con una edad materna avanzada, independiente de la causa de infertilidad<sup>2</sup>.

Los anticuerpos antifosfolipídicos (aFL) son una familia de autoanticuerpos que se unen a fosfolípidos de carga negativa, a fosfolípidos unidos a proteínas (cofatores) o a la combinación de ambos<sup>6</sup>, aunque cada vez parece más claro que la simple unión de AFL a fosfolípidos aniónicos carece de valor patogénico<sup>7</sup>.

Es clara la asociación de los aFL, especialmente cuando su presencia se mantiene en el tiempo, con diversas complicaciones obstétricas entre las cuales destacan los abortos y las pérdidas fetales recurrentes, pero además se han asociado con: óbito fetal, preeclampsia precoz, retraso de crecimiento intrauterino, hematoma retroplacentario, *abruptio placenta* y vasculopatía placentaria<sup>8</sup>. Cada día se conoce más acerca de la patogenia del síndrome antifosfolipídico (SAF) y se ha demostrado que muchas de las complicaciones obstétricas no obedecen sólo a los fenómenos trombóticos (**tabla 1**), sino que además pueden ser debidas a un efecto proinflamatorio, efecto en el que destaca el papel del sistema del complemento (**tabla 2**)<sup>6</sup>. Algunos autores han

\* Autor para correspondencia.

E-mail addresses: jalijotas@vhebron.net, 16297jar@comb.es (J. Alijotas-Reig).

**Tabla 1**

Mecanismos trombóticos implicados en el síndrome antifosfolípido obstétrico

<b>1. Interferencia con factores solubles de la coagulación</b>
Inhibición de la proteína C y de la proteína S
Inhibición de la antitrombina III
Desplazamiento de la anexina A5
Inhibición de la actividad de la $\beta$ 2GPI
Disminución de los niveles de trombomodulina
<b>2. Interferencia con células de la cascada de la coagulación</b>
Activación de monocitos
↑ de la expresión del factor tisular
Formación y liberación de micropartículas celulares
Activación de las células endoteliales
↑ de la expresión del factor tisular
↑ de la secreción de citoquinas proinflamatorias
Disminución de la síntesis y secreción de prostaciclina
↑ de formación y de la secreción de micropartículas celulares
Alteraciones en el sistema fibrinolítico
↑ de la síntesis del factor Von Willebrand
<b>3. Interacción con las plaquetas</b>
Aumento de la activación y de la agregación plaquetar
Incremento de la formación de micropartículas plaquetarias

Tomada de Alijotas-Reig J<sup>6</sup>.

$\beta$ 2GPI: beta2glucoproteína I; ↑: aumento.

comunicado la asociación entre los aFL y el fracaso implantatorio recurrente (FIR), pero los resultados de las diferentes publicaciones son contradictorios<sup>8-13</sup>. El concepto de aborto recurrente (AR) tiene más de una definición, pasando por la aceptada como criterio de clasificación del SAF: tres o más de tres episodios antes de la semana 10 del embarazo<sup>14</sup>, hasta la definición más clásica que alarga el tiempo de gestación hasta la semana 20. Como se podrá suponer, sería plausible pensar que los mecanismos o algunos de los mecanismos subyacentes involucrados en el AR puedan ser distintos en relación al momento en que se produce la complicación obstétrica (por ejemplo, aborto en la semana 4, en la 11 o en la 19). Por ello, sería más interesante para la definición de AR utilizar los “tiempos” embrionológicos, que se ajustan más a la realidad anatomo-fisiológica y permitirían relacionar mejor el efecto –aborto– con la/s causa/s. Dos de estos “tiempos gestacionales” serían el preembriónico y el embrionario. Para algunos autores, el aborto preembriónico, hasta la semana 5 y 6 días de la gestación, podría ser el equivalente del fracaso implantatorio en los casos en que la vía utilizada ha sido FIV o ICSI<sup>15,16</sup>. Cabe resaltar que, en la actualidad, el FIR no está aceptado como un criterio diagnóstico ni de clasificación del SAF<sup>14</sup>. En cualquier caso, las complicaciones obstétricas asociadas al SAF están en permanente evaluación.

Distintos grupos de investigación han intentado relacionar diversos tipos de autoanticuerpos, en especial los anticuerpos antinucleares (ANA) y los anticuerpos antitiroideos, con el fracaso implantatorio espontáneo o relacionado con las ART<sup>17-19</sup>. En los últimos años la idea del posible papel jugado por diversos aFL o anticuerpos anticofactor y el fracaso implantatorio recurrente secundario a las ART ha sido objeto de diversos estudios, aunque en general muy pocos de ellos han sido prospectivos y bien diseñados<sup>20</sup>. Algún autor<sup>21</sup> también sugiere que aFL distintos a los aceptados como criterios de clasificación de laboratorio del SAF (Sydney 2005) serían mejores marcadores en los casos de FIR.

En esta revisión nos centraremos sólo en los fracasos implantatorios relacionados con las ART y su posible relación con los aFL.

## Material y método

### Fuentes de obtención de datos

Realizamos una búsqueda en Pubmed y en la Colaboración Cochrane centrada en los últimos 11 años (1998-2009), utilizando

las siguientes palabras clave: in vitro fertilization failure AND antiphospholipid antibodies; recurrent implantation failure AND antiphospholipid antibodies; e implantation failure AND anti-phospholipid antibodies).

### Selección de estudios

Los artículos fueron seleccionados por su relevancia clínica en el período de tiempo indicado. Además, se hizo una búsqueda manual suplementaria en resúmenes relacionados con congresos específicos. Con los términos de búsqueda mencionados seleccionamos los artículos que tenían un diseño metodológico adecuado y eran relevantes en las áreas de Obstetricia, Inmunología y Reproducción Asistida. Para poder ser incluidos, los estudios debían tener los siguientes criterios:

1. La búsqueda de anticuerpos se realizó en pacientes tratadas con algún ciclo de FIV, como mínimo 2 ciclos.
2. Se analizó el resultado de FIV –fallo o éxito–.
3. Entre los diversos aFL se incluyeron como mínimo el anticogulante lúpico (AL) y/o los anticuerpos anticardiolipina (aCL), aunque también incluimos los artículos que estudiaban cualquier otro tipo de aFL o anticuerpos anticofactor, especialmente el anticuerpo anti- $\beta$ 2glucoproteína-I (anti- $\beta$ 2GPI).
4. Sólo se incluyeron artículos en inglés y castellano.

## Resultados

Aunque en la búsqueda inicial seleccionamos 109 artículos, finalmente sólo 32 estaban directamente relacionados con el tema que nos ocupa (los 77 restantes correspondían a artículos no relacionados con el tema, escritos en lenguas diferentes al inglés o correspondían a revisiones); 14 correspondían a artículos originales, 8 a series de casos y 10 a cartas científicas o notas clínicas. Sólo encontramos publicado en la bibliografía un metaanálisis<sup>20</sup>, que incluimos en nuestra revisión. A continuación describimos los artículos más relevantes. De los 14 artículos originales, sólo 6 cumplían los requisitos de inclusión descritos anteriormente (fig. 1).

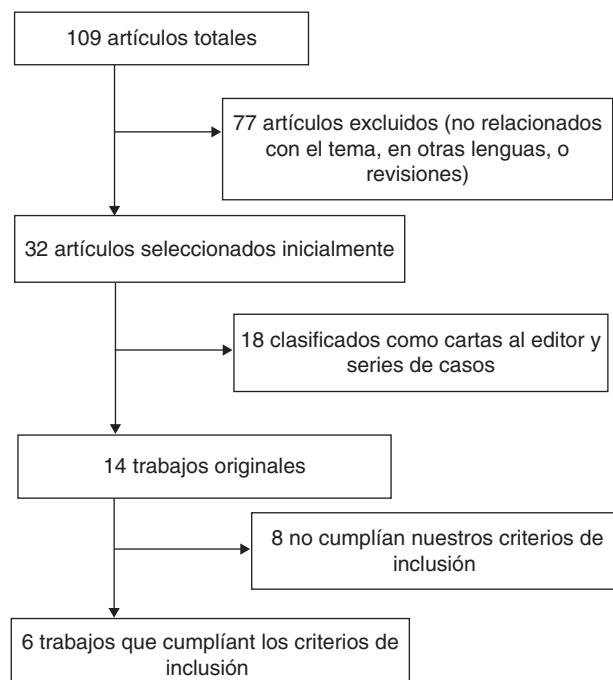


Figura 1. Resultados de la búsqueda bibliográfica.

**Tabla 2**

Mecanismos no trombóticos -inflamatorios- en el síndrome antifosfolípido obstétrico

**Lesión trofoblástica**

Disminución de la invasividad trofoblástica  
Aumento de la apoptosis celular trofoblástica  
Disminución de los valores de  $\beta$ -HCG  
Incremento del TNF $\alpha$  y de IL-6  
Disminución de los valores de IL-3

**Activación del sistema del complemento a nivel decidual y placentario**

Activación *in situ* del sistema del complemento por la vía clásica y alternativa  
Incremento de proteínas dependientes de Fc y de C4  
Generación *in situ* de anafilotoxinas, principalmente C3a/C5a, inductoras de activación neutrofílica  
Posible activación del complemento por la tercera vía: vía de la manosa/lectina  
Bajos valores plasmáticos de C4 y de C3

**Células inflamatorias**

Alta concentración de células inflamatorias, especialmente de macrófagos, neutrófilos y células NK en la decidua

Tomada de Alijotas-Reig J<sup>6</sup>.

$\beta$ -HCG: gonadotropina coriónica humana; C3, C4, C3a, C5a: proteínas del sistema del complemento; células NK: células *natural killer*; Fc: fragmento cristalizable o constante de las inmunoglobulinas; IL-3: interleucina 3; IL-6: interleucina 6; TNF $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa.

Vaquero et al<sup>22</sup> estudiaron 59 mujeres con FIR y las compararon con 20 controles sanas en busca de alteraciones inmunológicas tiroideas, presencia de aFL y de trombofilia congénita. También evaluaron indirectamente alteraciones aloinmunes relacionadas con los FIR, mediante la técnica de *mouse embryo assay factor* (MEA-f, por sus siglas en inglés) y analizando los valores de células NK en sangre periférica. Los resultados demostraron que las pacientes con FIR tenían mayor incidencia de anticuerpos antitiroideos (46 frente a 10%), mayor presencia de aFL (19 frente al 0%) y de células NK circulantes (22 frente a 0%); estos resultados fueron estadísticamente significativos.

En el año 2000, Hornstein et al<sup>20</sup> realizaron un metaanálisis con una amplia búsqueda bibliográfica para evaluar si la presencia de aFL en mujeres sometidas a FIV afectaba la probabilidad de éxito de esta ART. En este estudio se incluyeron finalmente 7 artículos con un adecuado diseño estadístico, aunque sólo tres de estos fueron prospectivos y los cuatro restantes eran retrospectivos. En total se incluyeron 2.053 pacientes, de las cuales 703 (34%) tenían al menos un resultado anormal (positividad para un aFL), obteniendo tasas de embarazo y de hijos nacidos vivos del 57% y 49,2% en el grupo de aFL positivo y de 46% y 42,9% en el grupo de mujeres aFL negativo. Ningún estudio demostró diferencias estadísticamente significativas. Este análisis es el de mayor peso estadístico realizado sobre el tema hasta la actualidad. En la tabla 3 resumimos los diferentes aFL

analizados tanto en el metaanálisis de Hornstein et al<sup>20</sup> como en los demás estudios que analizamos en la presente revisión.

Egbase et al<sup>23</sup> investigaron la prevalencia de aFL en tres grupos de pacientes: el grupo 1 incluía 16 pacientes con 2 FIV o 2 ICSI fallidas; el grupo 2 incluía 42 mujeres con 3 o más AR involuntarios; y el grupo 3 incluía 60 mujeres con infertilidad primaria "idiopática" sometidas a ART. Se observó una prevalencia superior de positividad para los aFL en el grupo 1 (25%) en comparación con el grupo 3 (6,6%) ( $p = 0,003$ ) y fue similar a la observada en el grupo 2 (21,4%) ( $p = ns$ ). Los autores recomiendan que a las mujeres con dos o más fracasos implantatorios tras ART debieran evaluárseles rutinariamente los aFL.

Qublan et al<sup>24</sup> analizaron la incidencia de trombofilia (no diagnosticada previamente) en 90 mujeres con 3 o más FIR comparándolas con dos grupos control: uno que incluía 90 mujeres que lograron un embarazo después del primer ciclo de FIV y otro grupo de 100 mujeres que concibieron espontáneamente y sin historia de malos antecedentes obstétricos. A todas estas pacientes se las estudió en busca de las siguientes trombofilias hereditarias: factor V Leiden, mutación del gen de la protrombina, mutación de la metilen-tetrahidrofolato reductasa, deficiencia de proteínas C, S y de AT; y las trombofilias adquiridas: AL y aCL. En este estudio, el 18,9% (17/90) de las mujeres con FIR fueron positivas para los aFL comparado con el 4,4% y el 5% de los dos grupos control, pero estas diferencias en forma aislada no fueron estadísticamente significativas, aunque al analizar la presencia de todos los factores trombofilicos (tanto hereditarios como adquiridos) sí se alcanza la significancia estadística. Los autores recomiendan un estudio de trombofilia completa a las pacientes con FIR.

En 1998, Stern et al<sup>25</sup> buscaron diversos aFL en tres grupos de pacientes: el primero eran mujeres que habían presentado 3 o más fracasos implantatorios ( $n = 105$ ), el segundo eran pacientes con infertilidad sometidas por primera vez a una FIV ( $n = 52$ ) y el tercer grupo era de mujeres con AR ( $n = 97$ ). Estos tres grupos de pacientes fueron comparados con un grupo de mujeres fértiles, quienes quedaron embarazadas en un plazo máximo de seis meses desde que lo desearon y que tuvieron un hijo vivo sin ninguna complicación durante el embarazo ( $n = 106$ ). En todas ellas buscaron los siguientes aFL: antifosfatidilserina, antifosfatidiletanolamina, antifosfatidilinositol, anti- $\beta$ 2GPI, AL, aCL y ANA. De los resultados obtenidos sólo alcanzaron significancia estadística la presencia de anti- $\beta$ 2GPI (8,6% en el grupo de FIR frente al 0% en el grupo control,  $p = 0,019$ ) y la de ANA (21% en el grupo de FIR frente a 9,4% en el grupo control). Los autores concluyen que existe asociación entre el FIR y seropositividad para los anti- $\beta$ 2GPI.

Ulcova-Gallova et al<sup>26</sup> desarrollaron un largo estudio entre 1998 y 2003 en el que analizaron anticuerpos frente a 7 diferentes fosfolípidos: cardiolipina, fosfatidilserina, fosfatidilglicerina, fos-

**Tabla 3**

Tipos de anticuerpos antifosfolípídicos estudiados en mujeres sometidas a técnicas de reproducción asistida y con fracaso implantatorio recurrente

	Birdsall et al, 1996, $n = 240$	Denis et al, 1997, $n = 793$	Sher et al, 1994, $n = 196$	Gleisher et al, 1994, $n = 105$	Kutteh et al, 1997, $n = 168$	Kowalik et al, 1987, $n = 525$	Vaquero et al, 2003, $n = 79$	Egbase et al, 1999, $n = 118$	Qublan et al, 2005, $n = 280$	Stern et al, 1998, $n = 105$	Ulcova et al, 2003, $n = 853$
Ac anticardiolipina	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Anticoagulante lúpico						X	X	X	X	X	X
Ac anti- $\beta$ 2glucoproteína I						X				X	X
Ac antifosfatidilserina	X	X	X	X	X	X				X	X
Ac antifosfatidicolina	X										
Ac antifosfatidilinositol	X	X	X	X	X					X	X
Ac antifosfatidilglicerol	X	X	X	X	X					X	X
Ac antifosfatidiletanolamina	X	X	X	X	X					X	X
Ac antiácido fosfatídico	X	X	X	X	X					X	
Valor p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	p = 0,001	p = 0,03	NS	p = 0,019*	p < 0,01**

Ac: anticuerpo; NS: no significativo; X: anticuerpo antifosfolípido evaluado.

\* Para anti- $\beta$ 2glucoproteína I.

\*\* Para anticuerpos antifosfatidilinositol y antifosfatidilserina.

fatidilinositol, fosfatidiletanolamina, ácido fosfatídico y anti- $\beta$ 2GPI. Los autores analizaron la presencia de estos aFIL en 2.965 pacientes, de las que 853 tenían 2 o más FIV fallidas. Sólo fueron estadísticamente significativas la presencia de los anticuerpos antifatidilinositol, así como los antifosfatidilsérida. Los autores concluyen que en las pacientes con FIR es necesario realizar un estudio completo de los aFIL.

## Discusión

Las sociedades científicas han debatido en diversas oportunidades la asociación entre los aFIL y los FIR relacionados con la FIV. Las recomendaciones actuales son claras, en el sentido de que la evaluación de los aFIL no está indicada entre las parejas que van a someterse por primera vez a una ART y, con base a los datos actuales, tampoco estaría justificado el tratamiento<sup>27</sup>. Sin embargo, no existen recomendaciones actuales acerca del estudio de las parejas con FIR tras FIV, por lo que su estudio y manejo, y en concreto su asociación con los aFIL, sigue siendo motivo de controversia.

De los estudios aleatorizados analizados que estudian la probabilidad de conseguir una gestación en mujeres tratadas con FIV con y sin aFIL, puede observarse que aunque algunos autores recomiendan la búsqueda de aFIL en pacientes con FIR, globalmente los resultados no son claramente demostrativos: sólo 4 autores demuestran resultados con diferencias estadísticamente significativas, pero algunos únicamente la alcanzan para un solo tipo de aFIL y el trabajo de mayor peso estadístico no demuestra diferencias válidas. Por tanto, de la revisión realizada se desprende que la presencia de aFIL parece que no se asocia con una disminución del éxito en FIV, definido por la tasa de implantación o de gestación a término. Sin embargo, repetimos, los datos no son concluyentes. Los estudios analizados son poco comparables, dado que las poblaciones estudiadas son heterogéneas: el número de eventos obstétricos varía entre uno y más de tres; el tipo de aFIL estudiado es variable y en la mayoría de ellos no se evalúan los anticuerpos anti- $\beta$ 2GPI, mientras que en otros se evalúan múltiples aFIL, muchos de ellos no considerados dentro de los criterios de clasificación de laboratorio del SAF. Tampoco quedó claro cuántas determinaciones de aFIL se hacían para asumir positividad o negatividad, ni cuál era el intervalo entre las determinaciones analíticas.

La asociación entre autoinmunidad e infertilidad es siempre motivo de controversia en todos sus aspectos, pero es especialmente debatida cuando hablamos de los aFIL. En la práctica diaria es relativamente habitual que los especialistas en reproducción asistida evalúen y traten a las pacientes con infertilidad en busca de aFIL. A pesar de las recomendaciones actuales de las sociedades científicas, muchos lo hacen convencidos de que las pacientes portadoras de aFIL tienen malos resultados obstétricos, incluidos los FIR. Sin embargo, otros grupos de expertos no los consideran para sus pacientes. Por tanto, parece necesario realizar nuevos estudios que aporten información fiable y de calidad en relación a la asociación de las FIR en general y en los casos de FIV en particular, ya que hace más de 10 años que se realizó el mayor metaanálisis sobre el tema y es sobre la base de ese estudio que se dictan las recomendaciones actuales<sup>27</sup>.

Tener información fiable en este campo permitiría, en caso de ser afirmativa la relación entre aFIL y FIR, planificar de forma más adecuada las ART en general y las FIV en particular. El tratamiento, que parece deberse ser el mismo en estos casos que para el SAF, podría modificar sustancialmente los resultados de estas técnicas, complejas y costosas desde todos los puntos de vista. No olvidemos que el tratamiento hormonal necesario para conseguir la maduración ovárica y/o para la preparación uterina en mujeres con aFIL repetidamente positivos que van a ser tributarias de una FIV incrementa de manera significativa el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa materna. Además, si la relación entre los

aFIL y los FIR se confirmara, probablemente obligaría a pensar en modificar los criterios de clasificación actuales –morbilidad obstétrica- del SAF e incluir los FIR –al menos los relacionados con la FIV como complicación asociada con los aFIL. En referencia al estudio y mejor comprensión del denominado SAF obstétrico, el European Forum on Antiphospholipid Antibodies decidió en su último congreso, celebrado en Marsella en octubre de 2009, crear un Registro Europeo sobre esta variante del SAF –EUROPAS/EUROMAPS (accesible en: [www.euroaps.org](http://www.euroaps.org) o bien en: <http://riscd2.eco.ub.es/MIMMUN//FORUM/INDEX.HTM>). La participación es, naturalmente, voluntaria, y se ha invitado a participar a unos 280 hospitales europeos, contando los de nuestro país. Esperemos que, lo antes posible, este Registro pueda aportar datos relevantes en relación con la patología obstétrica relacionada con los aFIL, FIR incluidos, y ayudarnos a mejorar nuestra práctica clínica diaria.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril*. 2008; 90 Suppl 5:S60.
- Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod*. 2007;22:1506-12.
- Vayena E, Rowe P, Griffin P, editors. Current practices and controversies in assisted reproduction. Report of a meeting on "Medical, ethical and social aspects of assisted reproduction". WHO Geneva, Switzerland, 17-21 September 2001.
- Stern C, Chamley L. Antiphospholipid antibodies and coagulation defects in women with implantation failure after IVF and recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online*. 2006;13:29-37.
- Assisted reproductive technology in the United States: 2000 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Registry. *Fertil Steril*. 2004;8:1207-20.
- Aljotas-Reig J. The complement system as a main actor in the pathogenesis of obstetric antiphospholipid syndrome. *Med Clin (Barc)*. 2010;134:30-4.
- Bertolaccini ML, Kamashta MA. Laboratory diagnosis and management challenges in the antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2006;15:172-8.
- Branch WR, Khamashita MA. Antiphospholipid syndrome: Obstetric diagnosis, management and controversies. *Obstet Gynecol*. 2003;101:1333-44.
- Birdsall MA, Lockwood GM, Ledger WL, Johnson PM, Chamley LW. Antiphospholipid antibodies in women having in vitro fertilization. *Hum Reprod*. 1996;11:1185-9.
- Geva E, Yaron Y, Lessing JB, Lessing JB, Yovel I, Vardinon N, et al. Circulating autoimmune antibodies may be responsible for implantation failure in in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1994;62:802-6.
- Denis AL, Guido M, Adler RD, Bergh PA, Brenner C, Scott RT. Antiphospholipid antibodies and pregnancy rates and outcome in IVF patients. *Fertil Steril*. 1997;67:1084-90.
- Kim CH, Chae HD, Kang BM, Chang YS, Mok JE. The immunotherapy during in vitro fertilization and embryo transfer cycles in infertile patients with endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 1997;23:463-70.
- Coulam C, Kaider B, Kaider A, Janowicz P, Rousset R. Antiphospholipid antibodies associated with implantation failure after IVF/ET. *J Assist Reprod Genet*. 1997;14:603-8.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4:295-306.
- Fiedler K, Würfel W. Effectivity of heparin in assisted reproduction. *Eur J Med Res*. 2004;9:207-14.
- Pierangeli SS, Chen PP, González EB. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: an update on treatment and pathogenic mechanism. *Curr Opin Hematol*. 2006;13:366-75.
- 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.
- Geva E, Amit A, Lerner-Geva L, Lessing JB. Autoimmunity and reproduction. *Fertil Steril*. 1997;67:599-611.
- Fisch B, Rikover Y, Shohat L, Zurgil N, Tadir Y, Ovadia J, et al. The relationship between in vitro fertilization and naturally occurring antibodies: evidence for increased production of antiphospholipid autoantibodies. *Fertil Steril*. 1991;56:718-24.
- Hornstein M, Davis O, Massey JB, Paulson RJ, Collins JA. Antiphospholipid antibodies and in vitro fertilization success: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2000;73:330-3.

21. Stern C, Baker G, Chamley LW. Antiphospholipid antibodies and reproductive failure. *Hum Reprod.* 2000;15:1649-50.
22. Vaquero E, Lazzarin N, Caserta D, Valensise H, Baldi M, Moscarini M, et al. Diagnostic evaluation of women experiencing repeated in vitro fertilization failure. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;125:79-84.
23. Egbase PE, Sharhan M, Diejomaoh M, Grudzinskas JG. Antiphospholipid antibodies in fertile couples with two consecutive miscarriages after in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod.* 1999;14:1483-6.
24. Qublan HS, Eid SS, Ababneh HA, Amarin ZO, Smadi AZ, Al-Khafaji FF, et al. Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure. *Hum Reprod.* 2006;21:2694-8.
25. Stern C, Chamley L, Hale L, Jloss M, Speirs A, Baker HW. Antibodies to beta2 glycoprotein I are associated with in vitro fertilization implantation failure as well as recurrent miscarriage: results of a prevalence study. *Fertil Steril.* 1998;70:938-44.
26. Ulcova-Gallova Z, Kraus V, Novakova P, Milchovska L, Micanova Z, Bibkova K, et al. Antiphospholipid antibodies against phosphatidylinositol, and phosphatidylserine are more significant in reproductive failure than antibodies against cardiolipin only. *Am J Reprod Immunol.* 2005;54:112-7.
27. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Antiphospholipid antibodies do not affect IVF success. *Fertil Steril.* 2008;90 Suppl 5:S172-3.