

11249



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA**

27
2ef

**EVALUACION LONGITUDINAL EN LOS
RECIEN NACIDOS HIJOS DE MADRE
CON SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO**

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO EN LA
**ESPECIALIDAD EN
NEONATOLOGIA**
P R E S E N T A :
DRA. LILIA EDNA SANCHEZ MONROY

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

asesor

DR. HECTOR ALFREDO BAPTISTA GONZALEZ



DIRECCION DE ENSEÑANZA



INPer

MEXICO, D.F.

1999

268518

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**EVALUACION LONGITUDINAL EN LOS RECIEN NACIDOS
HIJOS DE MADRE CON SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO.**

Ernesto Castellazo Morales
DR. ERNESTO CASTELLAZO MORALES
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

Hector A. Baptista Gonzalez

ASESOR :
DR. HECTOR A. BAPTISTA GONZALEZ

Moises Morales Suárez

PROFESOR DEL CURSO :
DR. MOISES MORALES SUÁREZ

MÉXICO, D.F.

1999

INDICE

	página
1. Resumen.....	3
2. Introducción.....	5
3. Justificación.....	14
4. Objetivos.....	16
5. Diseño del estudio.....	17
6. Material y Métodos.....	18
7. Resultados.....	19
8. Discusión.....	24
9. Conclusiones.....	28
10. Bibliografía.....	31

RESUMEN

Mediante un modelo de estudio prospectivo, longitudinal, y descriptivo, se estudió a un grupo de neonatos vivos nacidos en el Instituto Nacional de Perinatología hijos de madre con síndrome de anticuerpos anticardiolipina .

Se recolectaron datos clínicos (antropometría, edad gestacional, enfermedades asociadas), así como las concentraciones séricas de los anticuerpos anticardiolipina y antinucleares en ambos casos (madre e hijo), al nacimiento, al mes, a los 3 y seis meses de vida extrauterina, esperando establecer la correlación entre la sero reactividad para los ACA que en el neonato se asocia a la disarmonía en el crecimiento o alteraciones hematológicas (plaquetopenia, hemorragia), encontrando lo siguiente: 16 neonatos positivos al nacimiento, siete se negativizaron al mes de vida al igual que sus madres para ambos anticuer

pos, ocho neonatos negativizaron a los 3 meses y sus mamás de igual manera, sólo un caso persistió positivo tanto la madre como el hijo hasta los seis meses. 22 fueron los neonatos de término eutróficos con presencia de hiperbilirrubinemia multifactorial, lo contrario a los neonatos pretérmino donde se observó con predominio del retardo en el crecimiento intrauterino seguido de hiperbilirrubinemia multifactorial e hipoglucemia asintomática, sólo un paciente de éstos se encontró con encefalomalacia multiquística.

INTRODUCCION

En 1952, se identificó la presencia de un inhibidor circulante de la coagulación sanguínea, en dos pacientes con lupus eritematoso sistémico, denominándose anticoagulante lúpico. A la fecha se ha documentado ampliamente la persistencia de tal asociación (1,2)

Los anticuerpos antifosfolípidos son un grupo heterogéneo de anticuerpos dirigidos contra la asociación fosfolípido-proteína presente en las membranas biológicas (1). Se incluyen como anticuerpos antifosfolípidos al anticoagulante lúpico, a los anticuerpos anticardiolipina, el anti-B2-glico - proteína 1, entre otros (1).

El síndrome de anticuerpos anticardiolipina fué descrito originalmente por Huges, que lo definió como la expresión clínica de trombosis venosa o

arterial y pérdidas fetales recurrentes con alteraciones diversas de laboratorio como anemia o plaquetopenia (3).

A esta enfermedad se le reconocen los siguientes nombres:

- Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.
- Síndrome de Huges.
- Síndrome de anticuerpos anticardiolipina.

CLASIFICACION

Se reconocen dos tipos de síndrome de anticuerpos anticardiolipina: el primario y el secundario (4,5,6).

El primario se refiere a aquellos pacientes que no tienen padecimiento autoinmune definido para establecer el diagnóstico.

El secundario ocurre cuando existe un padecimien-

to autoinmune identificado (por ejemplo lupus eritematoso) y como parte de la enfermedad, se han identificado la presencia serológica de los anticuerpos anticardiolipina.

FISIOPATOGENIA

Los efectos de los anticuerpos dirigidos contra los Fosfolípidos aniónicos o contra el complejo fosfolípido-proteína (beta-2-glicoproteína 1). Sin embargo, se acepta que participan diferentes anticuerpos antifosfolípidos, en la expresión clínica de la enfermedad, que actúan a diferentes sitios de acción como son:

- Endotelio vascular: se inhibe la producción endógena de la prostaciclina, igualmente se ha demostrado que actúa sobre la trombomodulina que es una proteína de superficie de las células

endoteliales. También se ha reportado la acción sobre otras proteínas como la antitrombina III o sobre el activador del plasminógeno (6,7,8).

- o Inhibidores naturales de la coagulación: existen reportes de efecto sobre la proteína C.
- * Plaquetas: es posible el mecanismo de activación o agregación plaquetaria, inclusive impedir su relación normal con las células endoteliales (8,9).

Las citopenias hematológicas ocurren frecuentemente en este síndrome, se especula que pueden causar anemia hemolítica, mostrar positividad a la prueba de directa de Coombs, neutropenia o trombocitopenia (7,10).

Todos estos efectos hematológicos pueden presentarse durante el embarazo e inclusive ocurrir localmente a nivel del trofoblasto, lo que afectaría al producto en gestación causando retardo en el creci-

miento intrauterino e inclusive la muerte. Debido a las alteraciones del crecimiento, al nacer es muy común observar dificultad respiratoria, nacimientos pretérmino o hiperbilirrubinemia (11,12,13),

MANIFESTACIONES CLINICAS

Existe desacuerdo sobre los criterios clínicos y de laboratorio para establecer el diagnóstico de certeza del síndrome de anticuerpos anticardiolipina. Sin embargo, los criterios más aceptados son los de Harris (14,15), quién afirma que se requiere de un dato clínico de trombosis (venosa o arterial) o bien de pérdidas fetales recurrentes, trombocitopenia con más de un estudio serológico de anticuerpos anticardiolipina positivos (>20 GLP o MPL) o una prueba de anticoagulante lúpico positivo que dure más de ocho semanas (16,17,18)

MORTALIDAD Y MORBILIDAD FETAL Y NEONATAL

La acción de los anticuerpos anticardiolipina durante la gestación, puede ocurrir a nivel del trofoblasto, lo que afectaría directamente al feto, provocando retardo en el crecimiento intrauterino, nacimiento pretérmino (19), ocasionalmente se han reportado anomalías congénitas como coartación aórtica, atresia de colon y fístula traqueoesofágica (19,20), así como isquemiap 8 e infarto cerebral (3,21).

Estas manifestaciones se han observado en hijos de madre con síndrome de anticuerpos anticardiolipina, quienes fueron tratadas con aspirina, esteroides, heparina o gamaglobulina polivalente endovenosa.

No existe un consenso terapéutico que demuestre

que el tratamiento solo o en combinación presente ventajas sustanciales en la sobrevida fetal o en la reducción de las complicaciones al tratamiento (22).

CARACTERISTICAS DE LA SOBREVIDA NEONATAL

Hay reportes (23), sobre la tasa de sobrevida fetal y neonatal en los hijos de madre con síndrome de anticuerpos anticardiolipina, inclusive se ha evaluado las diferentes modalidades terapéuticas en términos de sobrevida. Sin embargo, la literatura es escasa cuando se evalúan las complicaciones médicas o quirúrgicas en este tipo de pacientes.

No ha sido posible documentar la existencia de Material bibliográfico acerca del seguimiento de los hijos de madre con síndrome de anticuerpos anticardiolipina.

En un estudio de origen español (24), se evaluó a un grupo de 38 neonatos hijos de madre con síndrome de anticuerpos anticardiolipina, mediante un modelo de escasos controles, no se observó diferencia entre ambos grupos en las variables de edad gestacional, peso al nacer, dificultad respiratoria, hemorragia ventricular, sepsis, trombosis, anomalías congénitas o enterocolitis necrosante. Aunque solamente 29 de 36 mujeres se identificaron los anticuerpos anticardiolipina, no se efectuó estudio serológico en los neonatos.

Estos resultados hacen pensar en la hipótesis de que una vez lograda la sobrevida fetal, fuera del retardo en el crecimiento intrauterino junto con las complicaciones hematológicas asociadas a este, no hay evidencias de repercusión clínica o serológica neonatal.

JUSTIFICACION

La expresión clínica del síndrome de anticuerpos anticardiolipina en la mujer en edad reproductiva, es muy florida y hasta severa, por las secuelas a corto y largo plazo.

No se tiene información acerca del impacto en la salud fetal y neonatal, mucho menos del seguimiento a largo plazo, que incluya la evaluación serológica madre-hijo. Así mismo en el Instituto Nacional de Perinatología , se tiene contemplado en el manual de normas y procedimientos para la mujer con síndrome de anticuerpos anticardiolipina, sin embargo, no se contempla acción específica alguna para los hijos de estas pacientes.

Esto hace necesario conocer el comportamiento clínico y serológico en los neonatos, hijos de madre

con anticuerpos anticardiolipina, para plantear las acciones médicas preventivas y terapéuticas pertinentes en beneficio de los recién nacidos.

OBJETIVOS

- Describir las condiciones hematológicas y serológicas al nacimiento de los hijos de madre con síndrome de anticuerpos anticardiolipina.
- Describir la evolución serológica en los primeros seis meses de edad en los hijos de madre con síndrome de anticuerpos anticardiolipina.
- * Comparar la evolución hematológica de los hijos de mujeres con SACA, dependiendo de la presencia de anticuerpos anticardiolipina en el suero neonatal.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se designó el modelo de estudio siguiente:

- * Descriptivo.- por no tener variables experimentales
- * Prospectivo.- por captarse de novo los pacientes.
- * Longitudinal.- por tener tres momentos diferentes de evaluación.

MATERIAL Y METODOS

Se recolectaron las muestras séricas de neonatos atendidos en la unidad de cuidados inmediatos al recién nacido en el Instituto Nacional de Perinatología en el período comprendido de abril de 1997 a noviembre de 1998.

Para seleccionar a los pacientes se utilizaron los siguientes criterios de inclusión:

Materno:

- * Diagnóstico de síndrome de anticuerpos anticardiolipina.

Neonatal:

- * Hijos de madre con diagnóstico de síndrome de anticuerpos anticardiolipina.
- * Neonatos nacidos en el INPer.
- * Edad gestacional mayor a las 28 semanas determinado por método de Capurro/ FUM (fecha de última menstruación).

- * Peso superior al nacer de 800gr.
- * Hijos de mujeres que reúnen criterio de síndrome de anticuerpos anticardiolipina.

Se excluyeron a los casos en que fueron aplicables
Los siguientes criterios:

- * Neonatos que no hayan nacido en el INPer aún si la madre tuvo control prenatal en el instituto.
- * Neonatos o lactantes que no participan en el seguimiento pediátrico: se refiere al rechazo por parte de los padres o tutores a continuar en la evaluación.

Se obtuvieron muestras de sangre (4 ml.) de la madre por punción en vena periférica posterior al parto, y del neonato la primera muestra se tomó del extremo fetal del cordón umbilical (2 ml.) y mediante punción en vena periférica al mes, a los 3 y 6 meses de vida en caso de tener serología positiva.

Las muestras de sangre total se recolectaron en el caso de la madre en tubos de recolección de sistema al vacío, y en los neonatos en tubos de polipropileno sin gel separador o aditivos como la heparina.

Una vez tomada la muestra, inmediatamente se separó el suero mediante centrifugación a 3500 r.p.m. durante 10 minutos, preparándose dos alícuotas las cuales fueron congeladas a menos de 70 °C hasta el momento en que fueron estudiadas simultáneamente.

En la cuantificación de las anticardiolipinas (ACA) se empleó un reactivo de marca comercial (Diasorin) mediante la técnica de microELISA se realizó las determinaciones de anticuerpos cuyo principio se basa en la incubación de los pocillos en microplacas recubiertas con cardiolipina junto con calibradores controles y las muestras de suero en estudio. Durante la incubación, los anticuerpos presentes en la muestra

del paciente se unen a los pocillos recubiertos. Posteriormente estos últimos se someten a un lavado a fin de eliminar los anticuerpos no ligados, luego se añade la IgG total específica (IgM, IgA, IgG) anti humana marcada con peroxidasa de rábano y se deja incubar en los pocillos. A continuación se añade un cromógeno y se determina la concentración de los autoanticuerpos mediante un lector espectrofotométrico de placas a 450nm.

Para los anticuerpos antinucleares se empleo un igualmente un reactivo de la marca comercial (Diasorin), por técnica de microELISA, se realizó las determinaciones de anticuerpos incubando los pocillos de la misma manera que los ACA, añadiéndose también un cromógeno determinando la concentración de los autoanticuerpos mediante un lector espectrofotométrico de placas a 450nm.

En una hoja de recolección de datos, se concentró

la información sobre las siguientes variables: edad gestacional, sexo, peso al nacer, niveles de anticuerpos anticardiolipina y antinucleares, y enfermedades asociadas, niveles de anticuerpos anticardiolipina y antinucleares, para la madre se tomo en cuenta el número de gestaciones, abortos, número de hijos vivos y antecedentes de trombosis previas o actuales así como su tratamiento.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 32 neonatos, de los cuales 16 (50%) fueron femeninos y 16 (50%) masculinos, de éstos 10 (31.3%) eran pretérmino encontrándose 4 (12.5%) pacientes de 36 semanas de edad gestacional en su mayoría, y en menor edad gestacional de 33 semanas (3 pacientes) siendo solo el 9.3% del total de pacientes.

En el caso de los neonatos de termino se reportaron 22 (68.7%) pacientes, con edades gestacionales entre las 37 (7 pacientes 21.8%), 38 y 39 semanas en mismo número y solo 1 (3%) de 40 semanas de edad gestacional.

Entre las patologías asociadas que se presentaron en los pacientes pretérmino predominó el retardo en el crecimiento intrauterino (21.8%), y sólo 2 (6.2%) fueron eutróficos ,y 1 (3%) hipertrófico, en el 12.6% se presentó hiperbilirrubinemia multifactorial (4 pa -

cientes), y 2 (6.2%) neonatos desarrollaron dificultad respiratoria, así como se encontró en un paciente encefalomalacia multiquística, del total de pretérminos solo 3 fueron sanos.

En los pacientes de término la mayoría fué eutrófico (43.7%), y 7 de ellos con retardo en el crecimiento intrauterino y un hipertrófico, la hiperbilirrubinemia se desarrolló en 7 (21.8%) de ellos, con presencia de hipoglucemia asintomática se reportaron 4 (12.5%) neonatos, además de que un paciente desarrolló policitemia al igual que otro trombocitopenia (3.1%), del total de estos pacientes 9 (28.1%) estaban sanos.

La edad materna fué entre los 20 y 42 años, predominando entre los 29 y 37 años de edad, y en cuanto a la presencia de antecedentes de trombosis se encontró que 3 (9.3%) mamás del total presentaban ya tromboflebitis y en una infarto cerebral siendo

tratadas con acenocumarina y heparina. Las mamás que desarrollaron trombosis posteriores se reportan 3 (9.3%) del total de ellas con tromboflebitis siendo tratadas con heparina.

En cuanto a los resultados serológicos en los neonatos encontramos que 16 (50%) de éstos fueron positivos tanto para ACA como antinucleares (ANA), negativisándose los anticuerpos entre el primero y tercer mes, sólo un caso (6.2%) de éstos continúa positivo hasta los 6 meses para las ACA y para los ANA que van disminuyendo progresivamente.

Los resultados serológicos para las madres 18 del total de ellas (56.2%) se reportaron positivas para ACA y ANA, de las cuales 7 de éstas (38.8%) se negativizaron al mes, pero aún persisten positivas para ANA 7 pacientes a los 3 meses de haber tomado la primera muestra, y en 3 (16.6%) pacientes a pesar de haber pasado ya los 6 meses continúan

positivas para ambas determinaciones, coincidiendo sólo en un caso a ambos hasta los 6 meses.

Dos neonatos fallecieron, el primero un pretérmino de 33 semanas de gestación quien presentó al nacimiento dificultad respiratoria severa, sobreviviendo sólo 72 horas de vida extrauterina, y el segundo fué también un pretérmino de 33 semanas quien presentó dificultad respiratoria (Enfermedad de membrana hialina) propia de la misma prematurez que tenía, puesto que sus niveles serológicos de ACA y ANA tanto para la madre y el hijo estaban negativos en ambos casos, la causa de la muerte del segundo fue una sepsis nosocomial e insuficiencia cardiaca.

DISCUSIÓN

El síndrome de anticuerpos anticardiolipina SACA, se presentó en mujeres en edad reproductiva, causando en ella enfermedad tromboembólica (arterial o venosa), trombocitopenia autoinmune ó anemia hemolítica autoinmune, en el caso de estar embarazada presentar pérdidas fetales recurrentes sin causa aparente, pudiéndose presentar en forma primaria o secundaria a una enfermedad autoinmune como el lupus eritematoso sistémico.

Berron y cols. Observaron que los hijos de éstas madres presentan en su mayoría retardo en el crecimiento intrauterino, esto es secundario a que se puede presentar trombosis placentaria, con alteraciones a nivel del trofoblasto pudiendo ocasionar trombosis placentaria ocurriendo pérdida fetal ó disminuyendo el aporte nutricional presentándose entonces el retardo en el crecimiento del producto. En el pre-

sente estudio se obtuvieron los niveles séricos de ACA y ANA y el seguimiento de ambos durante los primeros 6 meses de vida encontrando positividad persistente en 3 madres hasta después de los 6 meses de haberse obtenido la primera muestra y sólo una de ellas coincidiendo con la serología positiva de su bebe hasta después de éstos meses, de las 16 en total que fueron positivas la mayoría negativizó en el primer mes de tomada la muestra y el resto hasta el tercer mes. Se sabe que la sobrevivencia de estos anticuerpos circulantes es de hasta 180 días pero en este último caso que persiste la positividad se continuará con el seguimiento ya que hasta el momento no hay ningún estudio reportado en la literatura sobre esto.

En cuanto a las patologías asociadas sólo en dos casos de los pacientes pretérminos presentaron dificultad respiratoria (enfermedad de membrana hialina)

lina),falleciendo ambos a las 72 horas y 2 meses de vida extrauterina con serología para ACA y ANA negativos tanto como para madre e hijo, pero con - retardo en el crecimiento intrauterino, y el resto de los prematuros sin patología asociada.

De las madres sólo una tenía infarto cerebral pa - renquimatoso y dos tromboflebitis de miembros inferiores ya tratados con acenocumarina y heparina, y durante el seguimiento 2 de ellas presentaron trombocitopenia autoinmune tratadas con prednisona y Otra con tromboflebitis continuando con tratamiento a base de acenocumarina.

Sólo un neonato presentó un defecto congénito al nacimiento (polidactilia), no coincidiendo con lo reportado por Emily y cols en su estudio.

CONCLUSIONES

- * La edad gestacional promedio encontrada en este estudio fué entre las 33 y 40 semanas, predominando las 36, 37 y 38 semanas de edad gestacional .
- * 22 neonatos fueron de término y sólo 10 pretérmino, encontrando que los de término fueron eutróficos en 14 casos y sólo 7 neonatos con retardo en el crecimiento intrauterino, no siendo así en los neonatos pretérmino pues en este grupo 7 fueron bajos de peso para su edad gestacional.
- * La hiperbilirrubinemia multifactorial fue la segunda causa de patología presentada en ambos grupos.
- * Sólo hubo un caso de persistencia a la positividad de ACA y ANA tanto para madre e hijo después de los siete meses de haber sido tomada la primera muestra, con 16 casos reportados positivos 7 de

éstos se negativizaron al mes, y el resto (6 casos), fue a los 3 meses. Tres mamás persistieron con ACA positivo a los seis meses pero no sus bebés, a excepción del binomio que persistió positivo a pesar de este tiempo.

- * Sólo un neonato presentó defecto congénito (polidactilia).

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Berrón P. Síndrome antifosfolípido. Acta Ped. Méx. 1995; 16:128-130.
- 2.- Said PB, Martínez M. Fisiopatología del síndrome antifosfolípido. Sangre.1993;38:131-138.
- 3.- Evans RE, Dillon M. Antiphospholipid syndrome presenting as episodic limb ischaemia. Arch Dis Child.1996;75:342-343.
- 4.- Verrier J, Brian J. Antiphospholipid antibodies in a healthy population: Methods for estimating the distribution. J Rheumatol 1995;22:55-61.
- 5.- Seaman D, Vincent L. Antiphospholipid antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus. Pediatrics 1996;96:1040-45.
- 6.- Komtiainen S, Mettinen A. Antiphospholipid antibo-

- dies in Children. Acta Paediatr 1995;85:614-15.
- 7.- Kari E, Sletness F. Antiphospholipid antibodies in pre-eclamptic women: relation to growth retardation and neonatal outcome. Acta Obstet Gynecol Scand 1992;71:112-17.
 - 8.- Hage M, Liu R. Fetal renal vein thrombosis, hydrops fetalis and maternal lupus coagulant. Prenat Diagn 1994;14:873-77.
 - 9.- Melanie A, Patricia J. Pregnancy complicated by antiphospholipid antibodies. South Med J. 1991;84:266-69.
 - 10.- Julkunen H, Haaja M. Isolated congenital heart block. Obstet Gynecol 1993;82:11-16.
 - 11.- Henk J, Hein W. A prospective controlled multicentric risk of pregnant women with antiphospholipid antibodies. Am J Obstet Gynecol 1992;167:26-32.
 - 12.- Rai R, Clifford K. High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent

- miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Human Reprod* 1995;10:3301-04.
- 13.-Berot S, Ostensen M. Can maternal antiphospholipid antibodies predict the birth of a small for gestational age child. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:425-28.
- 14.-Richard K, Silver M. Fetal stroke associated with elevated maternal anticardiolipin antibodies. *Obstet Gynecol* 1992;80:497-99.
- 15.-Jeffrey K, Pollard MD. Outcome of children born to women treated during pregnancy for the antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol*. 1992;80:365-68.
- 16.-Tabbutt S. William R. Multiple thromboses in a premature infant associated with maternal phospholipid antibody syndrome. *J Perinatol* 1994;14:66-70.
- 17.-Joseph A, Spinnato A. Intravenous immunoglo-

- bulin therapy for the antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1993;172:690-94.
- 18.-Nahass G. Antiphospholipid antibodies syndrome. *J Am Acad dermatol* 1997;36:149-61.
- 19.-Emily VS, Balu A. Clinical characteristic of antiphospholipid antibody syndrome in children. *J Ped* 1996;129: 339-45.
- 20.-Velasco O, Berron P. Valores de anticuerpos anti-cardiolipina como referencia para una población pediátrica. *Acta Ped Mex.* 1995;16:105-8.
- 21.-Martínez C, Quintana S. Manual de hemostasia. Ed. Prado 1996; 351-362. 1ª. Ed. México.
- 22.-Laskinn C, Bombardier C. Prednisone and aspirin in women with antibodies and unexplained recurrent fetal losses and treatment. *J Reprod Med* 1997;42:49-55.
- 23.-Reece EA, Garofalo J. Pregnancy outcome. In

fluence of treatment . J Reprod Med 1997; 42:
49-55.

24.-Botet F, Romera G. Neonatal outcome in women
treated for the antiphospholipid syndrome during
pregnancy. J Perinatol Med 1997;25:192-96.