

11217

**TITULO: PERDIDA GESTACIONAL RECURRENTE.
¿ UN PROBLEMA MULTIFACTORIAL ?**

**AUTOR: BARAJAS AVALOS LETICIA
RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

**TRABAJO: PROTOCOLO DE INVESTIGACION
FINAL.**

**ASESOR: DR. MAURICIO R. GUTIERREZ
CASTAÑEDA**

**SEDE: HOSPITAL GENERAL DR. FERNANDO
QUIROZ GUTIERREZ
I.S.S.S.T.E
MEXICO,D.F.**

284568



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.

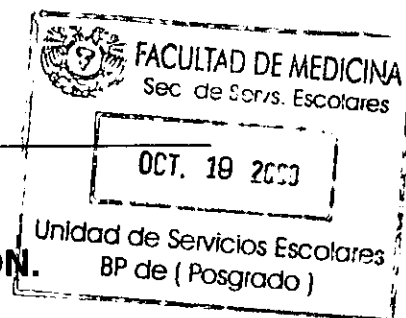
I. S. S. S. Y. E.
SUBDIRECCION GENERAL MEDICA
H.G. DR. FERNANDO QUIROZ GTZ.

NOV. 14 1997

**DRA MARIA EUGENIA ESPINOZA PEREZ.
COORDINADORA DE ENSEÑANZA.**

COORD. DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION

**DR RODOLFO PRADO VEGA
SECRETARIO DE LA COMISION DE INVESTIGACION.**



**DR RAFAEL RODRIGUEZ LEDEZMA
COORDINADOR DEL SERVICIO DE GINECOLOGIA Y
OBSTETRICIA.**

**DR MAURICIO R. GUTIERREZ CASTAÑEDA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GINECOLOGIA Y
OBSTETRICIA
ASESOR DE TRABAJO DE INVESTIGACION.**

RESUMEN

La pérdida gestacional recurrente (P.G.R.), es un trastorno clínico multifactorial, que resulta en una situación frustrante tanto para las parejas como para el médico. El objetivo fue evaluar a 39 parejas con P.G.R. para establecer la responsabilidad de cada factor y proceder a tratamiento específico, considerando como éxito el conseguir un embarazo con producto viable. El protocolo incluyó historia clínica, histerosalpingografía, ultrasonografía, cariotipo, anticuerpos para TORCH y antifosfolípidos, pruebas endócrinas específicas, cultivos vaginales y biopsia de endometrio.

23% de las pérdidas gestacionales se deben a factor único; 64.2% es multifactorial y 12.8% no tienen factor aparente. Los factores infeccioso, endócrino, anatómico y autoinmunitario fueron los más constantes. Se logró embarazo con producto viable en el 69% de los casos.

Concluimos que la P.G.R. es un problema de orden multifactorial y que amerita un enfoque diagnóstico-terapéutico multidisciplinario.

PALABRAS CLAVE: RECURRENTE/MULTIFACTORIAL/EXITO.

SUMMARY

The fetal recurrent loss (P.F.R.), it is a clinical disturbance associated with multiple factors, that it are in a frustrating situation so much for the couples like for the doctor. The objective was to evaluate 39 couples with P.F.R. in order to establish the responsibility of each factor and proceed to treatment I specify, considering as success the get a pregnancy with viable product. The protocol included clinical history, histerosalpingography, ultrasound, analysis cromosomal, antibodies for TORCH and antiphospholipids, test endocrine specifics, genitals cultivation and biopsy of endometrial.

23% it of the fetal losses is due to only factor; 64.2% it is due to multiple factors and 12.8% they don't have apparent factor. The infectious factors, endocrine, anatomical and autoimmunity was the more constants. Pregnancy with viable product in the 69 was achieved% of the cases.

We concluded that the P.F.R. it is a problem that is due to multiple factors and that it require a diagnosis-therapeutic integral focus.

KEY WORDS : RECURRENT/ MULTIPLES FACTORS/ SUCCESS.

INTRODUCCIÓN.

Pérdida gestacional recurrente, aborto habitual, aborto espontáneo recurrente y pérdida gestacional repetitiva , son denominaciones que se usan como sinónimos para establecer un trastorno clínico específico y que conlleva el fracaso de la reproducción. Sin embargo parece lo más adecuado nombrar a esta entidad como pérdida gestacional recurrente (P.G.R.), para evitar los estigmas producidos por “aborto” y “habitual”.

¿ Qué constituye una pérdida gestacional recurrente ?, clásicamente la definición de PGR ha incluido la aparición de tres o más pérdidas gestacionales, sin embargo las definiciones en las publicaciones son variables, no hay estandarización en los estudios de PGR. Algunos adoptan la definición estricta de tres o más pérdidas consecutivas, otros incluyen nacidos vivos entre uno y otro evento y algunos otros recomiendan incluir a la pareja con dos o más pérdidas, criterio que compartimos y a partir del cual se realiza el presente trabajo.

Para su estudio consideraremos a la PGR como una falla en la evolución normal de la gestación y que para su estudio se divide en temprana, intermedia, tardía y neonatal temprana.

En el proceso de la reproducción humana existen múltiples procesos que pueden interferir negativamente en ella, condicionando la entidad de PGR; estableciendo entonces la necesidad de conocer la responsabilidad de los diversos factores involucrados, ya sea en forma única o múltiple, debiendo valorar los procedimientos diagnósticos y terapéuticos en este grupo de pacientes para poder disminuir el tiempo de estudio , el gasto innecesario de recursos, así como el abandono por parte de los pacientes.

La pérdida gestacional recurrente constituye un suceso molesto para las parejas que esperan respuestas y soluciones y que se constituye en un problema complejo para el médico tratante ya que existen recomendaciones cambiantes y conflictivas, para convertirse finalmente en una situación frustrante tanto para las parejas como para el médico.

La magnitud de las pérdidas fetales en la especie humana es considerable, se acerca a las tres cuartas partes de los óvulos fecundados y al 15% de los embarazos clínicamente

reconocidos, por tanto en el fracaso de la reproducción humana, han de intervenir no solo el azar, sino también algunos componentes específicos. Sin embargo durante años solo ha podido descubrirse la causa de las pérdidas repetidas del embarazo en una minoría de las parejas, pero con avances recientes en los eventos fisiopatológicos que condicionan la PGR, han mejorado los protocolos de estudio y tratamiento, sin dejar de ser caros y controvertidos, que con mucha frecuencia se basan en hipótesis innovadoras y resultados anecdóticos, mas bien que una ciencia sólida y resultados de estudios bien definidos.

Las pérdidas gestacionales hasta ahora inexplicables, hoy día pueden aclararse por multiplicidad de factores que actúan en forma aislada o asociados y que en la medida que sean corregidos o tratados nos permitirá disminuir la pérdida fetal y perinatal, además de actualizar nuestros conocimientos respecto a la PGR.

El peligro de que una mujer no tratada que tiene abortos espontáneos siga sufriendo pérdidas fetales varía de un 40 a un 70%, el estudio específico y tratamiento adecuado en este tipo de pacientes aumentará nuestra cifra de embarazos viables entre un 70 y 90%.

De acuerdo al concepto de Glass y Golbus en 1978 y Gerhard en 1981, en el que establecieron la gran diversidad de factores involucrados, la gravedad de estos y el momento del desarrollo que influían, se creó la entidad de pérdida gestacional recurrente, para así crear un concepto integral de estudio de parejas con este problema y tratar de disminuir las pérdidas inexplicables y mejorar nuestra posibilidad de éxito, que se vería representada por la obtención de un embarazo con producto viable.

De manera pragmática los médicos deben saber cuando iniciar el estudio de parejas con PGR, que aunque como se ha visto no hay una guía concisa, creemos que es de utilidad el abordaje diagnóstico a partir de los diversos factores involucrados, individualizando el protocolo de estudio y/o tratamiento y considerándolo un problema multidisciplinario.

MATERIAL Y METODOS.

Se captaron a través de la consulta externa del Hospital General " Dr Fernando Quiroz Gutiérrez " del I.S.S.S.T.E. a 39 parejas con diagnóstico de pérdida gestacional recurrente, a las que se hubiera confirmado por clínica, ultrasonido, determinaciones hormonales o estudio histopatológico las pérdidas gestacionales. Se incluyeron a mujeres entre los 20 y 45 años, sin embarazo y que no hubieran iniciado ningún protocolo de estudio y /o tratamiento en alguna otra institución. Se le solicitó su consentimiento para iniciar a realizar los estudios.

Se eliminaron a aquellas parejas que no realizaran el protocolo en forma completa, y se excluyeron a aquellas que a pesar de iniciar el estudio ya no deseaban una nueva gestación.

El estudio comprendió de marzo de 1995 a marzo de 1997, el protocolo incluyó:

- a. Historia clínica intencionada, se incluyó prueba del dilatador de Hegar.
- b. Histerosalpingografía.
- c. Ultrasonografía endovaginal.
- d. Cariotipo a la pareja.
- e. Inmunoglobulina G y M para TORCH.
- f. Anticuerpos Anticoagulante lúpico y anticardiolipinas.
- g. Progesterona, prolactina, hormona folículo estimulante y luteinizante, perfil tiroideo.
- h. Glucemias, Curva de tolerancia a la glucosa y hemoglobina glucosilada
- i. Cultivos vaginales con búsqueda intencionada de Chlamydia y Micoplasma.
- j. Biopsia de endometrio.

Una vez identificado el factor se procedió a tratamiento específico:

- a. Factor genético ----- Consejo genético.
- b. Factor infeccioso----- Antimicrobianos / seguimiento IgG e IgM. Específicos y Cultivos de control

- c. F. Anatómico----- Agonistas GnRh (acetato de goserelina).
Metroplastia, miomectomia o cerclaje de acuerdo al caso.**
- d. Factor endócrino----- Antitiroideos/ levotiroxina
Progesterona IM / VO / VV.
Agonistas dopaminérgicos.
Dieta e insulina**
- e. Factor autoinmune----- Ácido acetilsalicílico/prednisona.**
- f. Factores ambientales----- Disminución de actividad física.
Asesoría genética.
Eliminar tóxicos.**

Una vez embarazada la paciente, el control prenatal se llevó a cabo por el servicio de Perinatología, llevando la vigilancia de acuerdo a la necesidad en particular hasta la resolución del embarazo , la vía de dicha resolución, fue de acuerdo a las condiciones obstétricas existentes y no considerando el diagnóstico de pérdida gestacional recurrente como tributario directo de cesárea.

El manejo del recién nacido estuvo a cargo del servicio de Neonatología o de habitación conjunta de acuerdo a las condiciones del neonato.

Los resultados se analizaron bajo datos porcentuales y estimación de promedios aritméticos, tratando de demostrar la predominancia de algún factor y la eficacia de su corrección, procediendo entonces a esquematizar en gráficas de pastel, de barras, etc.

RESULTADOS.

La edad de presentación promedio fué de 32.6 años, el grupo de edad más afectado fue el comprendido entre los 36 y 39 años en un 28%, seguido de un 26% de los 32 a los 35 años; de los 24 a los 27 un 18%, de 28 a 31 15%, de 40 a 43 el 8% y por último de 20 a 23 años el 5%.

En lo que respecta al número de pérdidas gestacionales, encontramos dos pérdidas en el 45.5%, tres pérdidas en el 36.5%, cuatro pérdidas en el 15.5% y con 5 pérdidas gestacionales se encontraron 2.5%.

La etapa de presentación de la pérdida gestacional en el 72% fué temprana, intermedia en el 10%, tardía en el 5% y de forma neonatal temprana en el 13% (por prematuridad extrema).

Como factor desencadenante se encontró factor único en el 23% de las parejas, fué multifactorial en el 64% y no hubo causa aparente en el 13% de la población estudiada.

El porcentaje de los factores involucrados en la pérdida gestacional fué de la siguiente manera; el factor infeccioso y endócrino fueron los más frecuentes, representados con un 38.4% cada uno; seguido en el 28.2% del factor anatómico, el factor autoinmunitario en el 23% y finalmente factor genético en el 7.6% de los casos. Como otros factores (actividad física, tóxicos, edad, etc.), encontramos un 25.5% de los casos; sin factor aparente o como factor inexplicable se representa 12.8% de los casos.

Dentro del factor infeccioso, que estuvo presente en 18 de las 39 pacientes, las causas más frecuentes estuvieron representadas por citomegalovirus en el 17.4%, toxoplasma en el 10.2% y Herpes virus en el 7.6% de los casos.

Dentro del factor endócrino, que en total fueron 15 de las 39 pacientes, la diabetes mellitus estuvo presente en el 15.2% de los casos, las tiroidopatías con un porcentaje similar de 15.2% y por último la disfunción de fase lútea en el 7.6% de los casos.

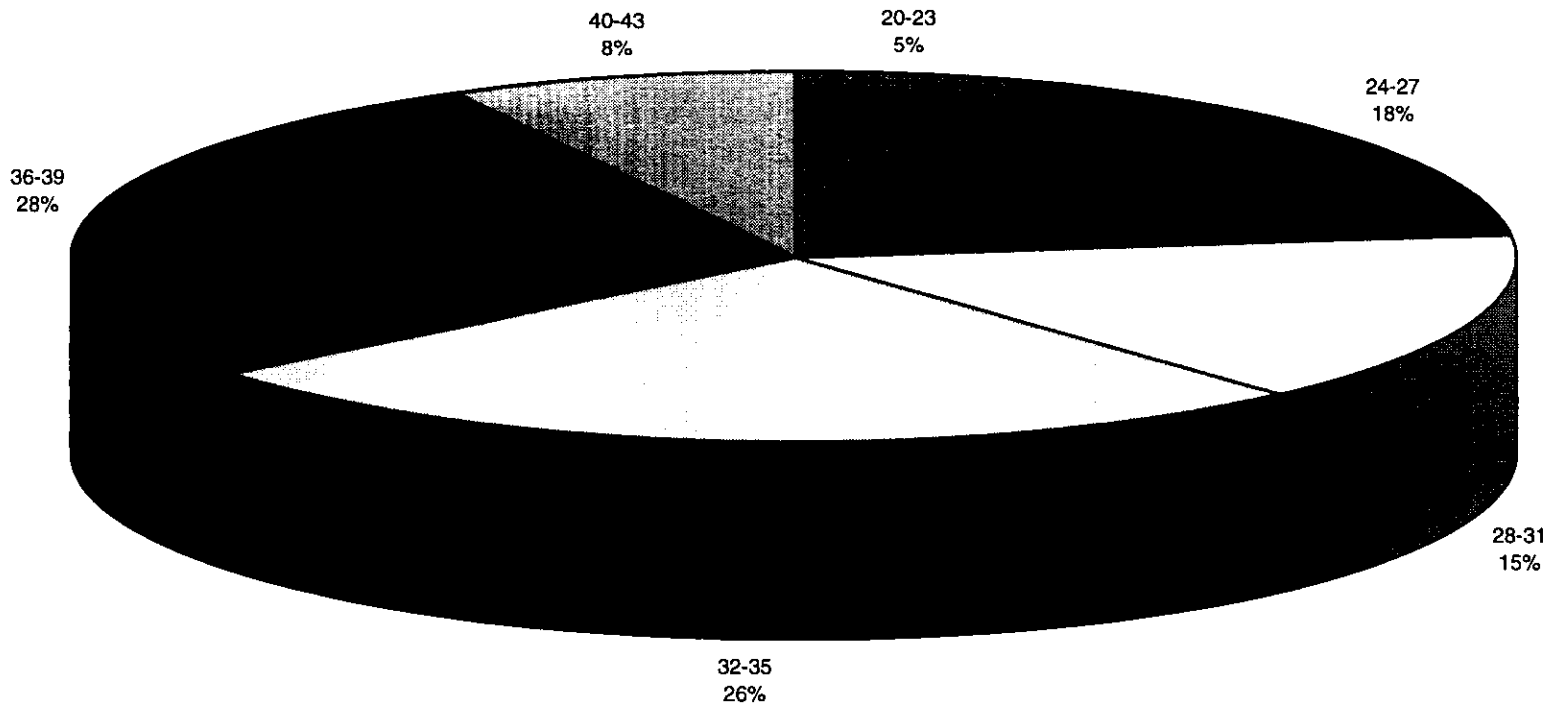
En relación a factor anatómico la incompetencia istmico-cervical se presentó en un 20.5% de las mujeres estudiadas y los defectos congénitos uterinos y la miomatosis se evidenció en el 5.1% de los casos.

Respecto al éxito obtenido por embarazo se presentó de la siguiente forma: de los 39 pacientes, 32 se embarazaron, de los cuales 27 fueron embarazos a término con producto viable, y cinco fueron de pretérmino, tres productos vivos y dos muertes neonatales por prematuridad extrema, lo que representa un 69% de productos viables y un 5% en que se presentó la recurrencia de la pérdida gestacional. El 8% se encuentra aún con embarazo en curso, ya en el último trimestre. Sin embargo se encuentra un 10%, la mitad de estas presentan factor genético positivo, por lo cual no permitiremos el embarazo hasta que el consejo genético lo determine, y la otra mitad está en espera de cumplir el período intergenésico óptimo.

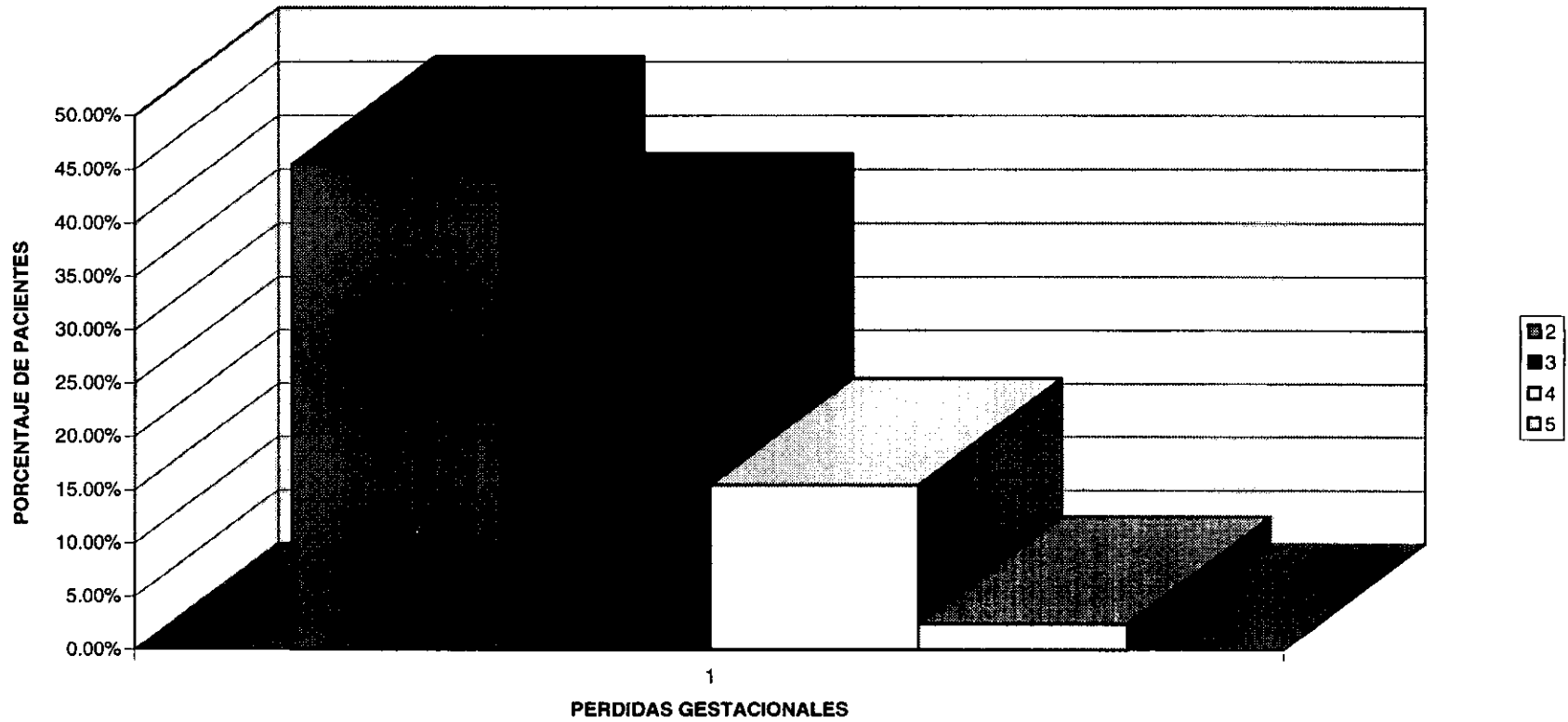
La vía de resolución del embarazo fue de acuerdo a las condiciones obstétricas prevalentes, sin considerar a la pérdida gestacional recurrente como un condicionante directo de cesárea. El 84% se resolvió por vía abdominal y el 16% por eutocia. Las indicaciones más frecuentes de cesárea fueron baja reserva feto-placentaria, parto disfuncional, desproporción cefalo-pélvica, inserción anómala de la placenta, cesárea iterativa y malposiciones fetales.

Por último las complicaciones maternas encontradas en el grupo de pacientes fue el siguiente: amenaza de parto pretérmino en el 23%, urosepsis en el 19%, cervicovaginitis en el 15%, amenaza de aborto en el 11%; oligoamnios, RCIU, RPM y preeclampsia grave con el 7% cada una; el síndrome de HELLP se presentó con el 4%.

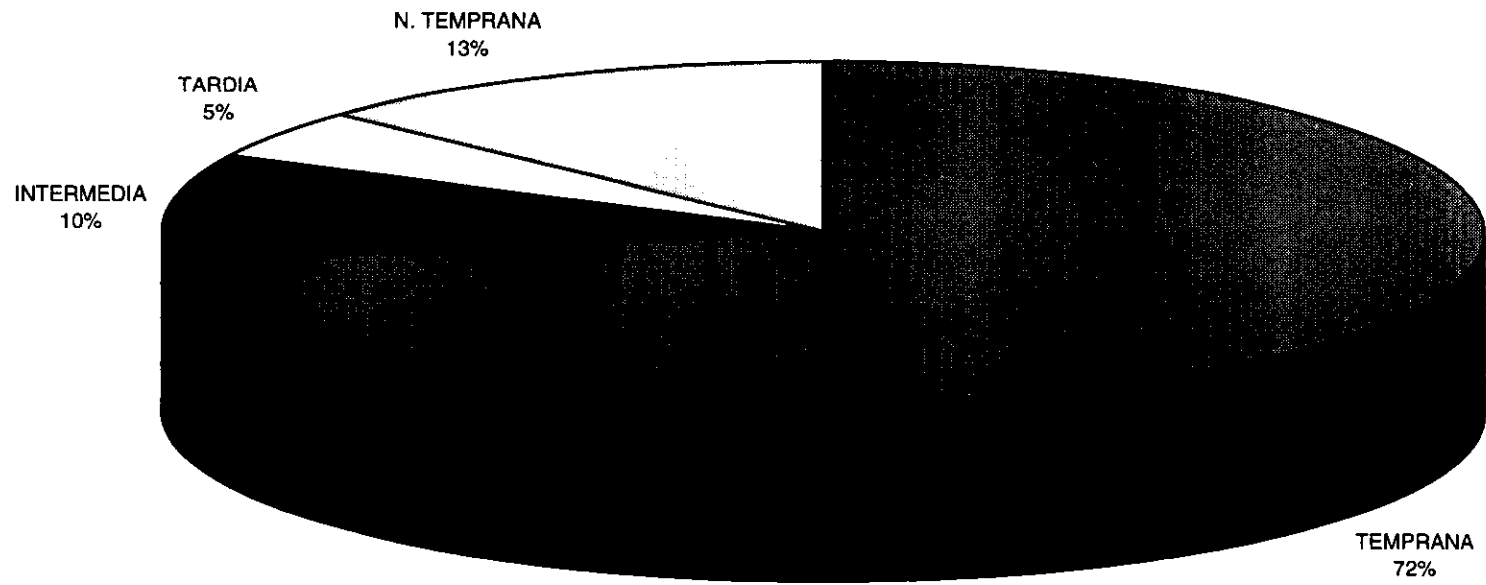
EDAD DE PRESENTACION



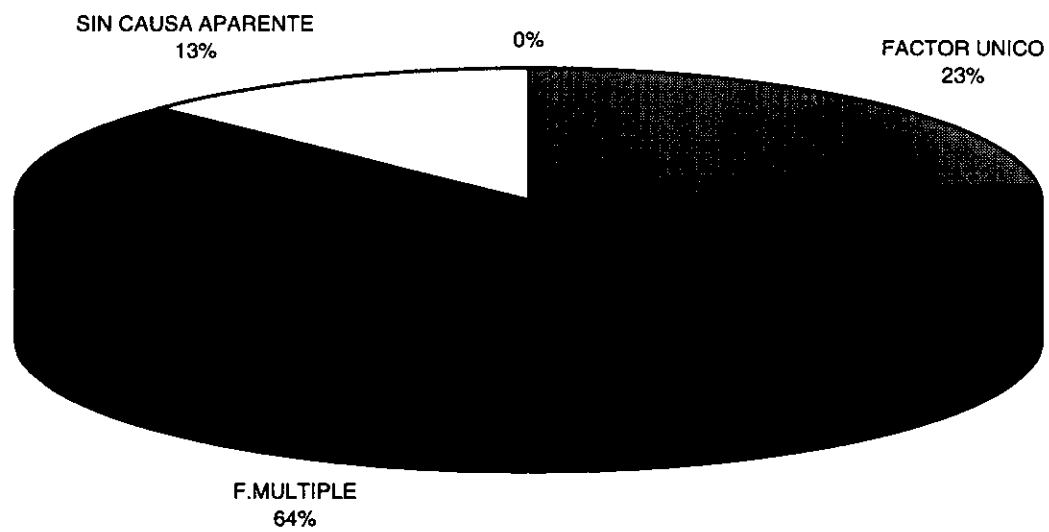
NUMERO DE PERDIDAS GESTACIONALES POR PACIENTE



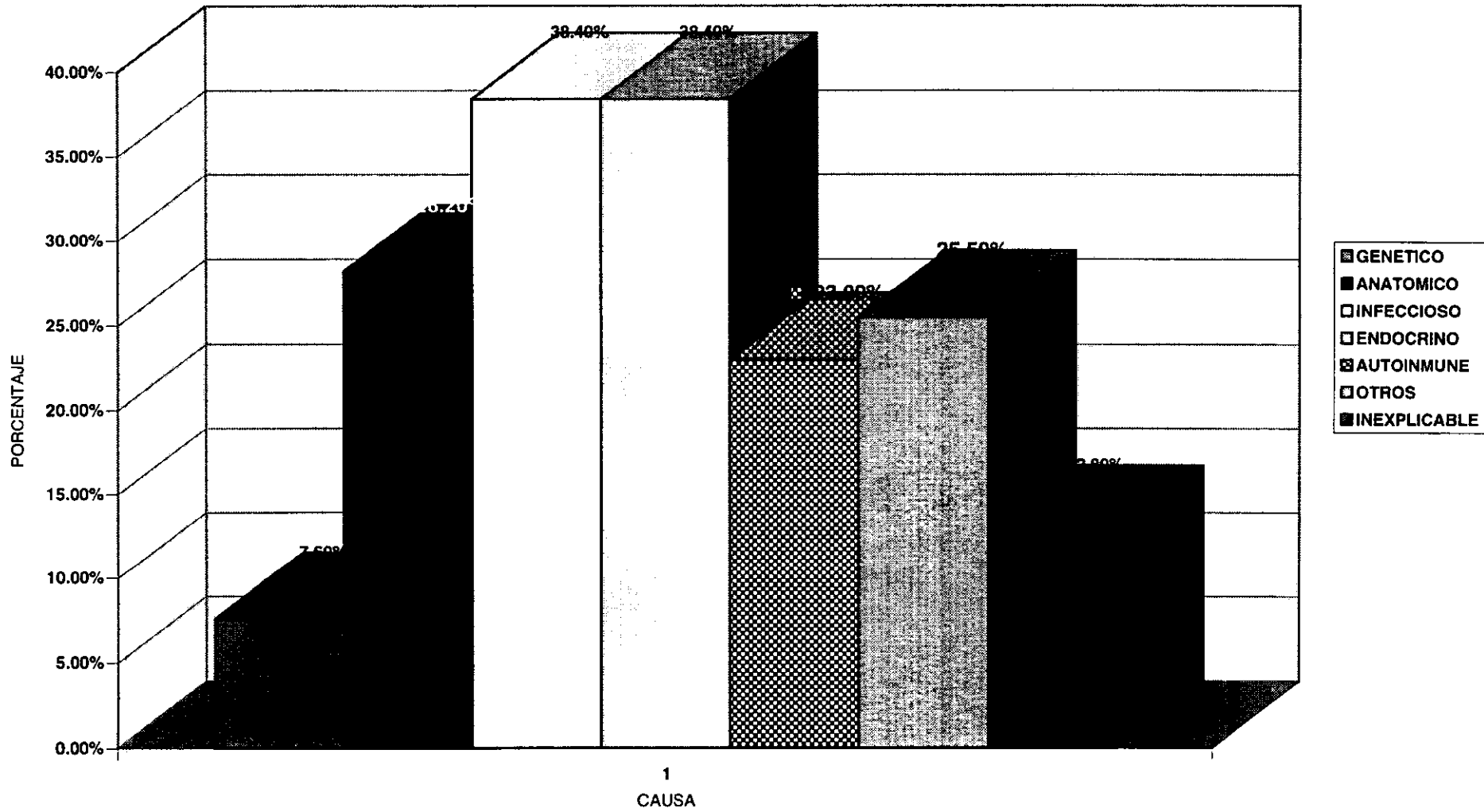
ETAPA DE PRESENTACION DE LA PERDIDA GESTACIONAL



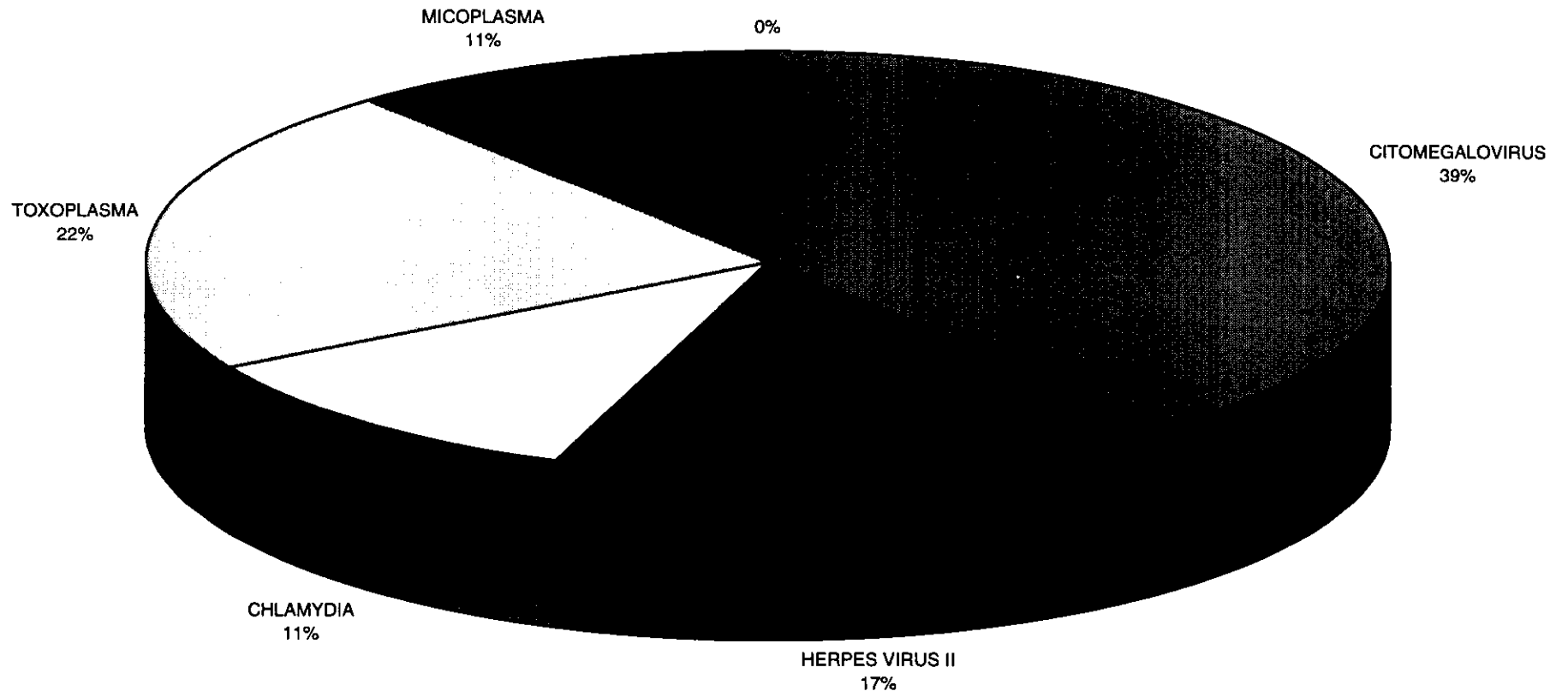
CAUSA DE LA PERDIDA FETAL



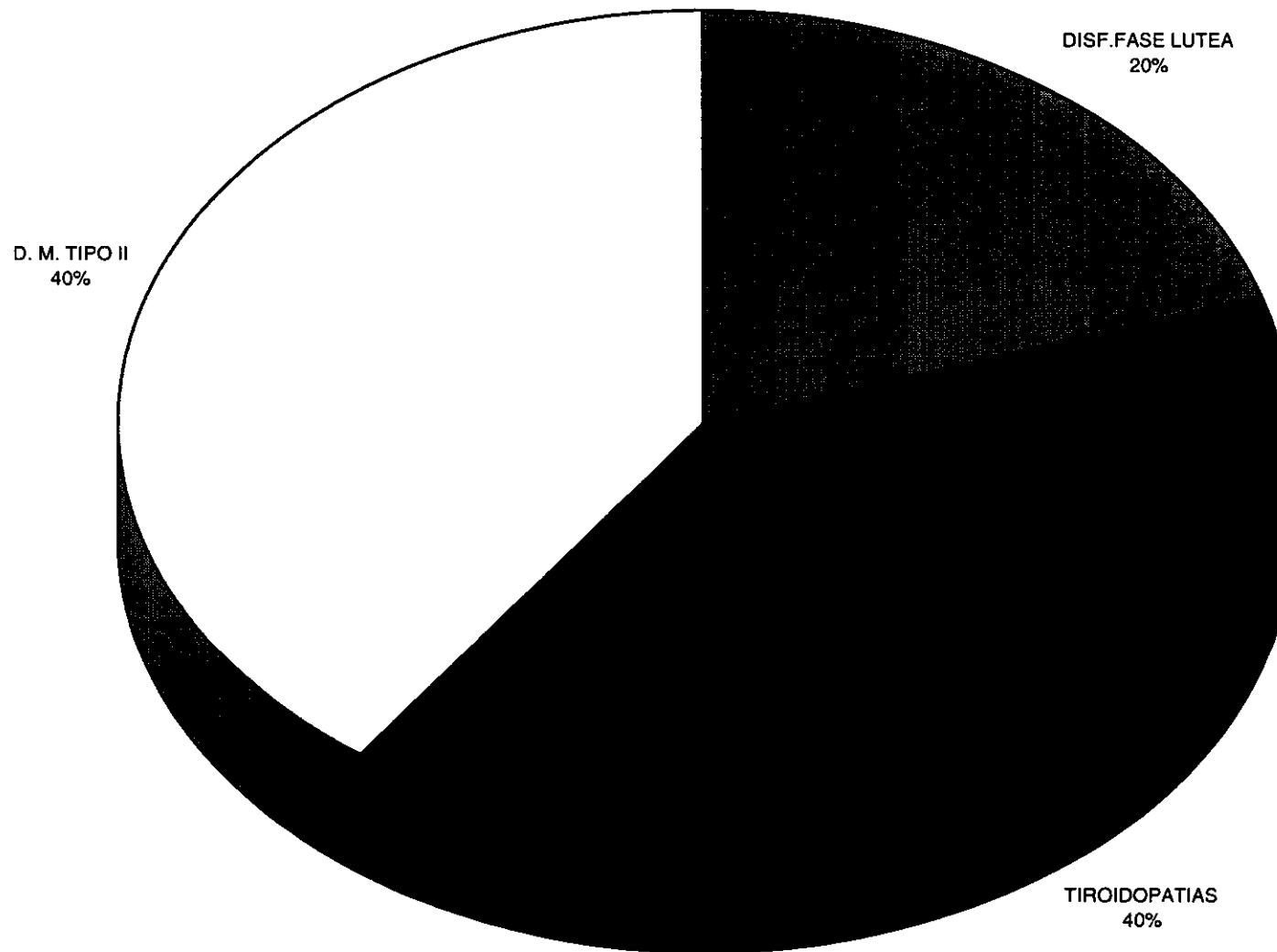
FACTORES DE PERDIDA GESTACIONAL



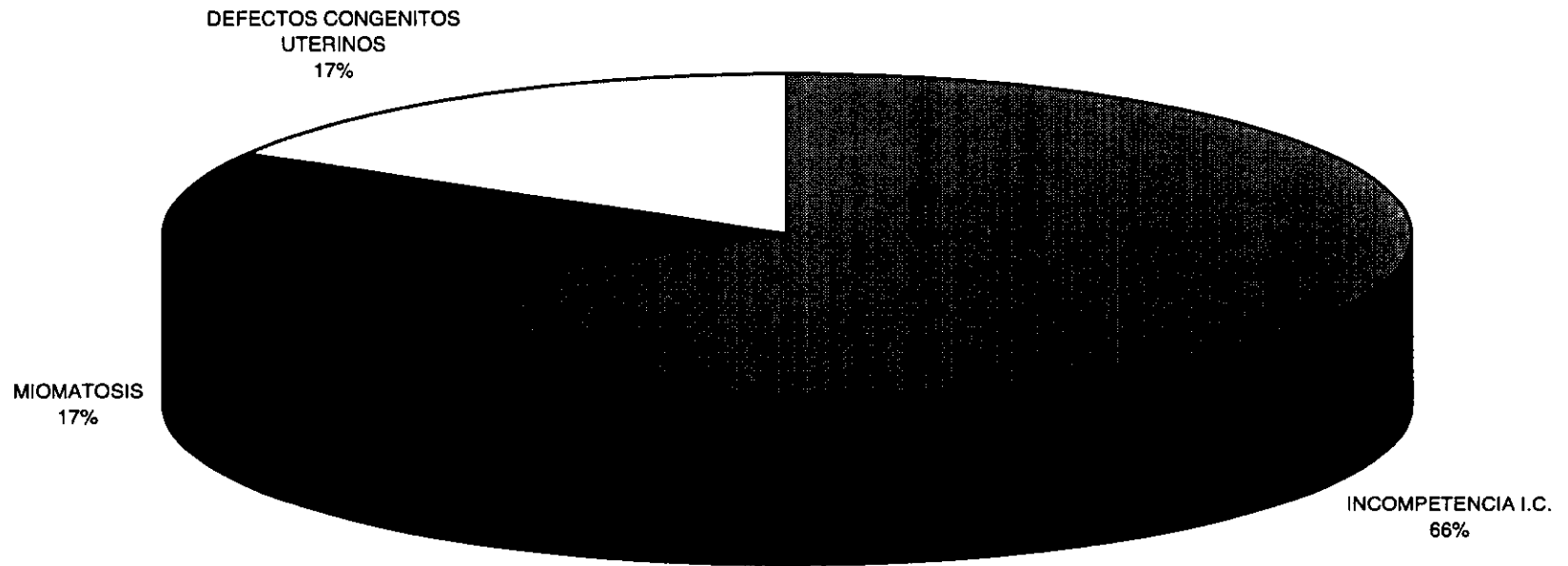
FACTOR INFECCIOSO



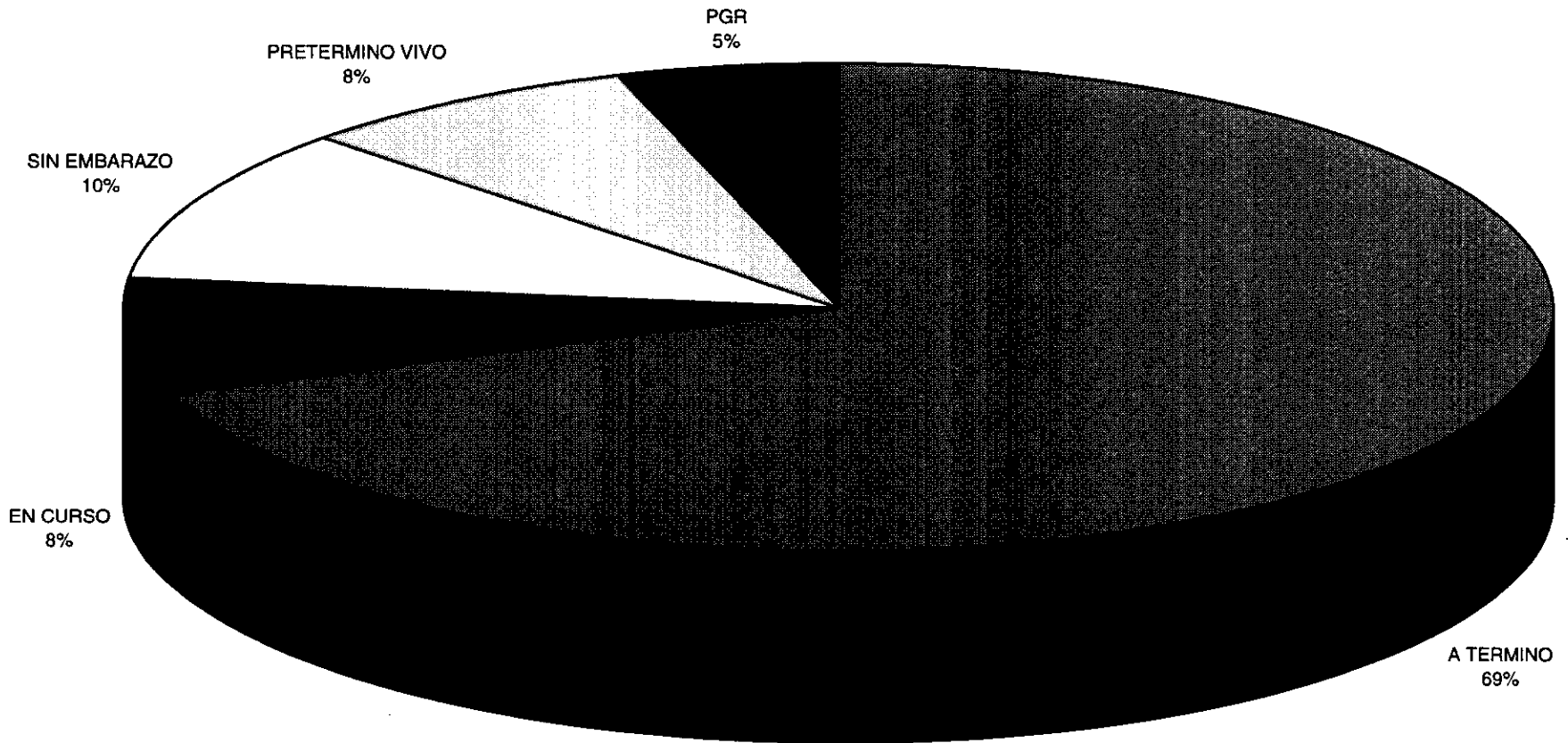
FACTOR ENDOCRINO



FACTOR ANATOMICO

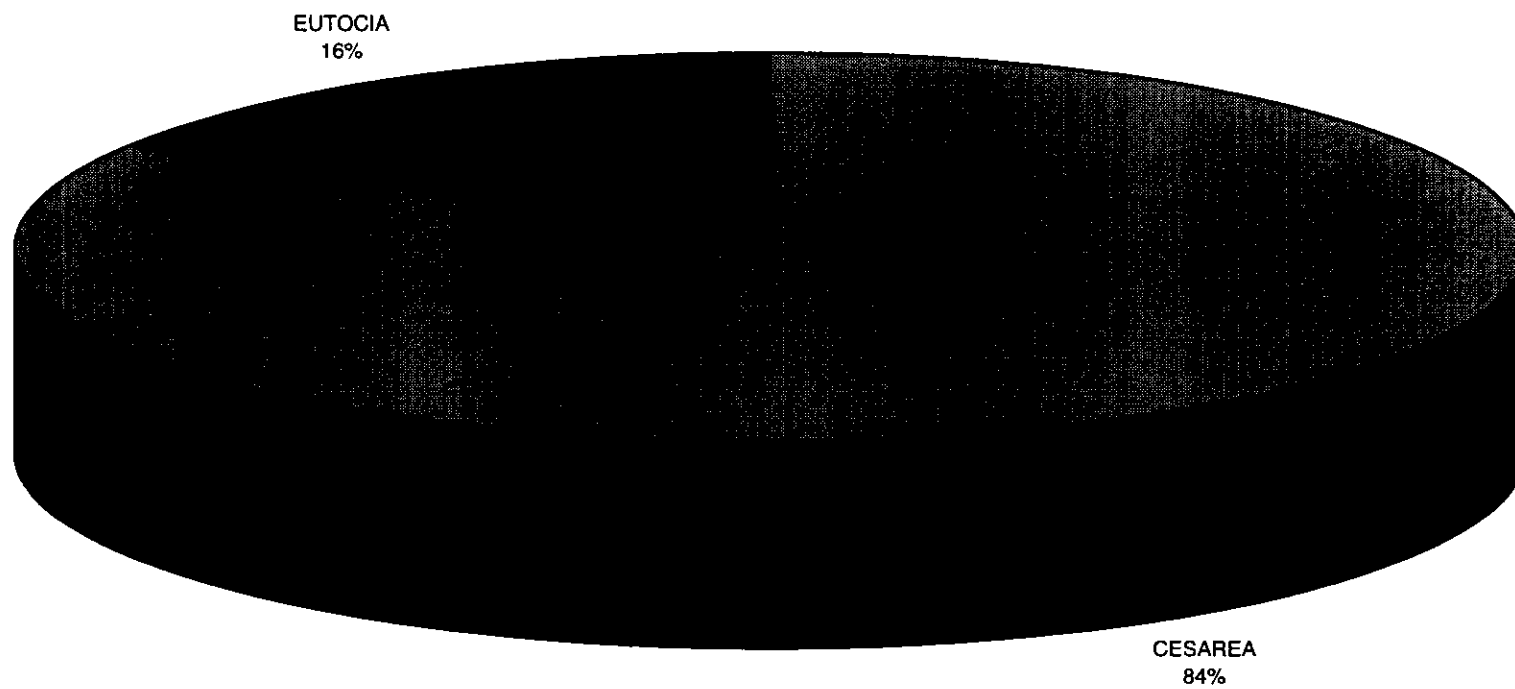


EXITO POR EMBARAZO

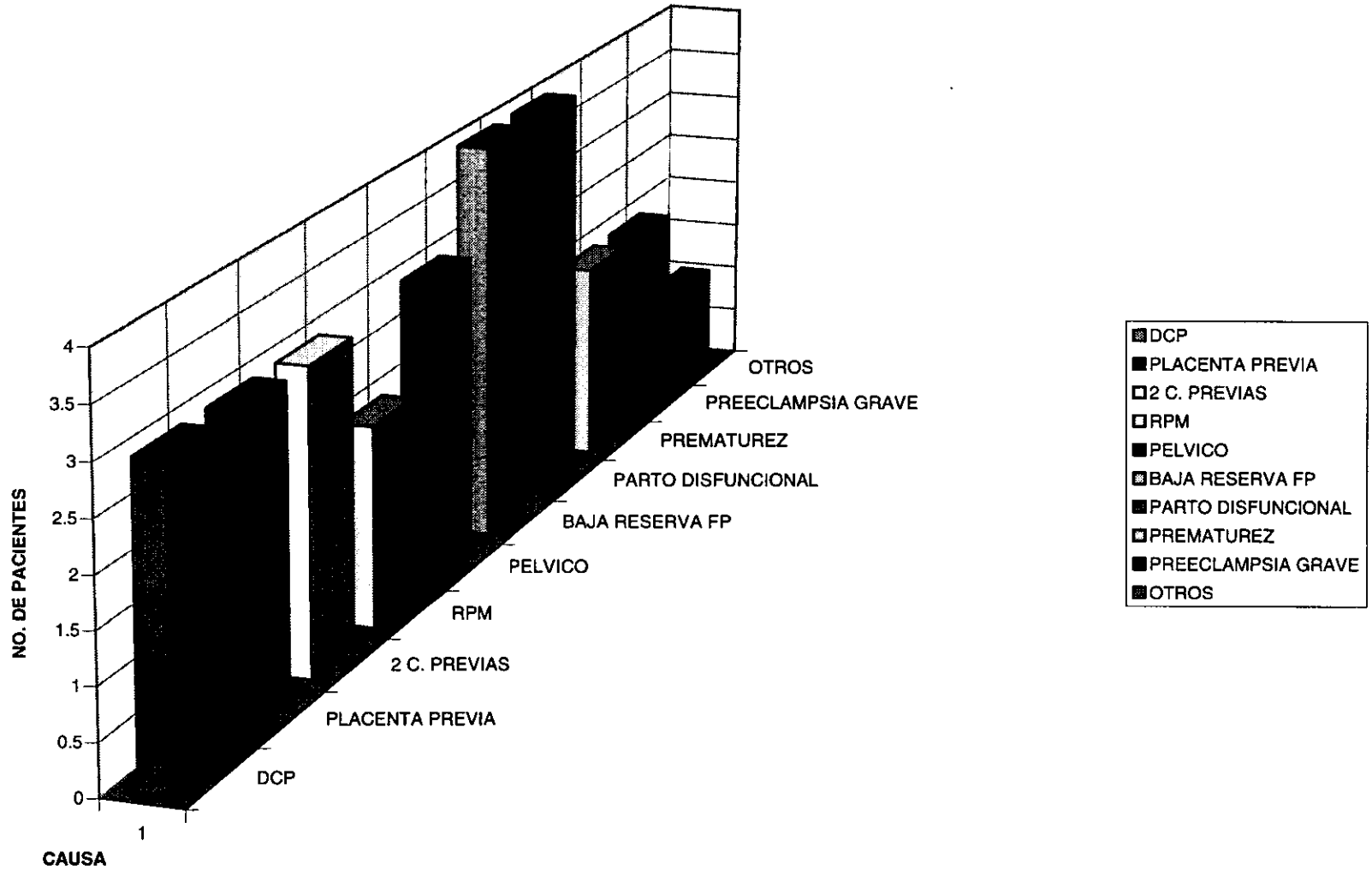


77% EXITO (PRODUCTOS VIVOS)

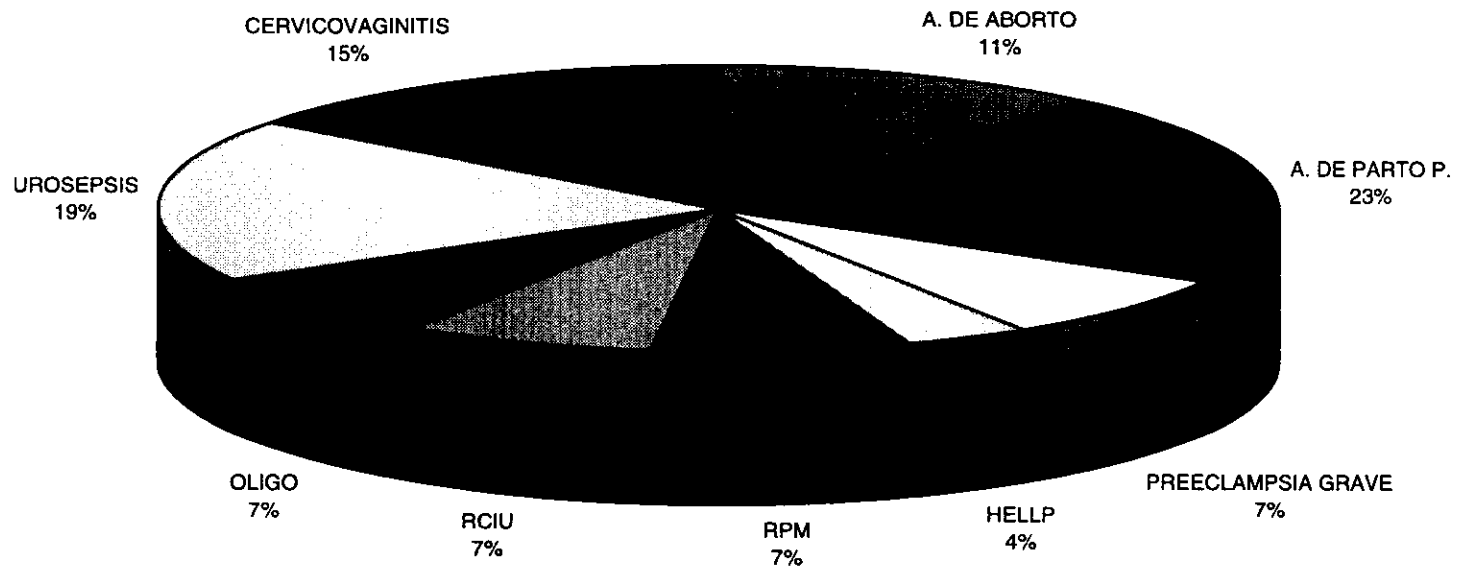
RESOLUCION OBSTETRICA



CAUSA DE CESAREA



COMPLICACIONES MATERNAS



DISCUSION.

Para iniciar la discusión de esta entidad tan compleja, primero estableceremos, que como se puede mostrar al final del trabajo, no existe un criterio diagnóstico bien establecido de pérdida gestacional recurrente, que si debe incluir tres o más pérdidas fetales, o bien que el concepto debería ser utilizado desde que se presentan dos pérdidas gestacionales. La complejidad aumenta si consideramos que no existe una clasificación especial para parejas con P.G.R., pues no se establece lo que es primario o secundario, consecutiva o intercalada con hijos vivos, y para concluir el desconcierto ni siquiera existe un límite de tiempo, pues a pesar de manejarse como pérdida gestacional lo ocurrido en el primer trimestre , muchos autores han considerado toda la primera mitad de la gestación, incluso para las repercusiones que tiene en un embarazo futuro las pérdidas después de la semana 20, se incluyen pérdidas de la segunda mitad del embarazo y aquellas que se presentan en la etapa neonatal temprana por prematurez. Concepto que nosotros compartimos y que por ello el trabajo incluye desde pérdida fetal temprana hasta la etapa neonatal. Terminaremos esta parte de la discusión estableciendo nuestro desacuerdo con los autores que postulan iniciar un protocolo de " valoración mínima" por tranquilidad de la pareja en aquellos casos con antecedentes de dos pérdidas fetales, nosotros consideramos que deben ser estudiados en forma individualizada y exhaustiva, ya que a menudo la diferencia la establece el balance entre lo económico y lo emocional.

Encontramos una mayor incidencia de P.G.R. en mujeres mayores de treinta años, lo cual representa dos aspectos interesantes: primero porque la acumulación de antecedentes obstétricos adversos requieren tiempo y esto hace que la edad en que las parejas buscan ayuda sea aproximadamente en la cuarta década de la vida; y en segundo lugar la misma edad condicionará mayor número de pérdidas gestacionales, aún en parejas con cariotipo normal.

Nuestro mayor número de pacientes se ubicaron entre dos y tres pérdidas gestacionales por pareja y esto es debido a las características del trabajo, ya que la intensidad es, y de acuerdo con el concepto actual, el realizar un protocolo de estudio para evitar pérdidas futuras, a partir de un cálculo de probabilidad pero sin caer en la tendenciosidad. Esto es, que si nosotros consideramos el concepto de Malpas en 1938, y el de Eastman en 1946, la probabilidad de pérdida gestacional después de dos pérdidas es de entre 75 y 83%, estudio que fue realizado sin los estándares epidemiológicos y retocados con la tendenciosidad del observador, ya que Poland y cols. en 1977 en un estudio con mejores criterios de inclusión, establecieron que el riesgo de pérdida subsecuente después de dos abortos solo era de entre el 30 y 50%.

Respecto a la etapa de aparición, el estudio reveló que el mayor número de pérdidas gestacionales se presentan en forma temprana. Este resultado apoya la teoría de que la pérdida gestacional es la complicación más frecuente del embarazo humano y ocurre al menos en el 75% de las parejas que lo intentan.

La parte central de nuestra discusión lo establece el motivo que dio origen a este estudio, que es el de determinar si la P.G.R. es un problema multifactorial; de acuerdo a nuestros resultados se establece que estamos ante un trastorno multifactorial que afecta aproximadamente del 1 al 5% de las parejas, sin embargo no se ha establecido con claridad el modo en que dichas causas condicionan la pérdida gestacional, excepción hecha de causas bien conocidas como las genéticas o cromosómicas, anatómicas, autoinmunitarias y algunas enfermedades tiroideas, que revelan una sólida asociación de causa-efecto.

Desde el punto de vista histórico tenemos algunas graves deficiencias; primero muchas causas propuestas de P.G.R. se identificaron por primera vez en forma tortuosa, ya que primero se agrupaban parejas con P.G.R. y luego se hacían intentos por encontrar circunstancias comunes entre dichas parejas que

podieran explicar las pérdidas gestacionales. En segundo lugar las gráficas realizadas en los últimos 20 años que reportan las causas reputadas de P.G.R. comparten pocas similitudes, en parte debido a las nociones cambiantes, en parte a la tendenciosidad de la selección y en parte a la mala estandarización de sujetos de estudio, lo que resulta en reportes falseados y no útiles como guía de investigaciones futuras, de ahí la urgencia por encontrar las causas reales de pérdida gestacional. Por señalar un error sistemático en los estudios sobre pérdida gestacional subsecuente solo señalaremos la frecuente omisión de edad materna en dichos estudios. Finalmente queremos enfatizar que mediante un diseño adecuado del estudio en el que se disminuya al mínimo el error consistente de la tendenciosidad podremos establecer la solidez de las relaciones propuestas de causa-efecto, pudiendo entonces obtener conclusiones actuales, verídicas y pertinentes.

El progreso continuará conforme mejoren los estándares epidemiológicos; las nuevas causas de P.G.R. están en valoración constante para disminuir el número de casos de pérdida recurrente sin explicación.

Las nociones respecto a la causalidad bien comprobadas, arriba comentadas, que incluyen factores anatómicos, autoinmunitario y endócrino apoyan los hallazgos de nuestro estudio, en el que además agregamos en un gran porcentaje el factor infeccioso.

Se sabe que la posibilidad de un parto exitoso de un niño sano es de aproximadamente 50%, inclusive después de tres pérdidas gestacionales, sin tratamiento específico; cualquier ventaja atribuible a un tratamiento propuesto debe contribuir a la elevación de esta tasa, sin que necesariamente se establezca un valor porcentual de 85 a 90% como la tasa histórica general indica. De acuerdo a nuestro protocolo de tratamiento específico por factor causal, nosotros obtuvimos una tasa de éxito de 77%, lo que puede sugerir que el abordaje diagnóstico-terapéutico multidisciplinario es adecuado, sin embargo no

podemos establecer condiciones definitivas ya que aún es un número pequeño de pacientes y necesitaremos una mejor distribución aleatoria de las parejas.

Dadas las muchas incertidumbres mencionadas en este estudio ¿ cual sería un enfoque racional de investigación en parejas con P.G.R. ? señalaremos cuatro prioridades útiles para decidir como y cuando iniciar el estudio con P.G.R.: a) recuérdese la solidez de la relación de las diversas causas de P.G.R. b) a mayor edad de la mujer mayor el riesgo de pérdida, inclusive con estudio cromosómico normal. c) el resultado final del embarazo previo, tiene relación con el riesgo futuro de pérdida gestacional, el peor cuadro ocurre cuando todos los embarazos previos han concluido en pérdida gestacional. d) a mayor edad gestacional en que ocurre la pérdida mayor probabilidad de otra pérdida gestacional.

Finalmente debe considerarse indispensable una actitud amable y paciente por parte del médico encargado de atender a parejas con P.G.R., tratando de establecer una mejor confianza y una adecuada vía de comunicación. Esto permitiría una valoración en forma individualizada que elimine la angustia y desesperación de las parejas y la tentación de parte del ginecoobstetra de iniciar tratamientos empíricos. Recordemos el concepto básico de " *primum non nocere* ".

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Alan m. Peaceman, md, and karen a. Rehnberg,b.a. the effect of immunoglobulin g fractions from patients with lupus anticoagulant on placental prostacyclin and thromboxane production. Am J Obstet Gynecol,1993; 169: 1403-6.**
- 2. Alan M. Peaceman, MD, Richard K. Silver, MD;Scott N. McGregor, DO, and Michael L. Socol, MD. Interlaboratory variation in antiphospholipid antibody testing. Am J Obstet Gynecol, 1992;166: 1780-7.**
- 3. Alan M. Peaceman, MD, and Karen A. Rehnberg, B.A. The immunoglobulin G,fraction from plasma containing antiphospholipid antibodies causes increased placental thromboxane production. Am J Obstet Gynecol 1992,167:1543-7.**
- 4. Bletry-O ,Laraki R; Cosserat J., Wechsler B; Prette J.C. Role of antiphospholipid antibodies in fetal loss. Presse Med 1992,Nov 14; 21(38): 1813-9.**
- 5. Camps Garcia MT; Gutiérrez Rueda A; Guil Garcia M, Sedeno Díaz J; Garcia Portales R. et al. anticardiolipin antibodies in women with habitual abortion. A case control -study. An Med Interna 1992, Dec; 9 (12) 585-90.**
- 6. Creasy-Resnik. Medicina materno- fetal. Principios y práctica 1987. Panamericana.**
- 7. Charles Grose, MD, and Carl P. Weiner, MD. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: Two decades later Am J Obstet Gynecol 1990; 163:447-50.**

8. Deborah A. Ferrari, B.S. Pamela, A. Gilles, PhD, Norman W. Klein, PhD, David Nadler, MS, Benjamin S. Weeks, PhD, et al. Rat embryo development on human sera is related to numbers of previous spontaneous abortions and nutritional factors. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:228-36.

9. David H. Tom, MD, PhD, Lorene M. Nelson, PhD and Thomas L. Vaughan MD, MPH. Spontaneous abortion and subsequent adverse birth outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 111-6

10. Donna Pratt, MD, Marilyn Novotny, MS, George Kaberlein, BS., Alan Dudkiewicz, PhD, and Norbert Gleicher, MD. Antithyroid antibodies and the association with non-organ specific antibodies in recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol*, 1993; 168:837-41

11. D. Ware Branch, MD and George M. Rodgers, MD, PhD. Induction of endothelial cell tissue factor activity by sera from patients with antiphospholipid syndrome: a possible mechanism of thrombosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:206-10.

12. Donald, J. Dudley, MD, Murray D. Mitchell, DPhil and D. Ware Branch, MD. Pathophysiology of antiphospholipid antibodies: absence of prostaglandin-mediated effects on cultured endothelium. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:953-9

13. E. Nigel Harris, MPhil, MD, and Joseph A. Spinnato, MD. Should anticardiolipin test be performed in otherwise healthy pregnant women? *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1272-7.

14. Eyal Schiff, MD, Gilad Ben Baruch, MD, Orit Moran, MD, Iris Yahal, MBA, Gabriel Oelsner, MD, et al. Prediction of residual trophoblastic tissue in first trimester abortion and low levels of human chorionic gonadotropin B-subunit. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 797-80.

15. Giancarlo Mari, MD and Nathan Wasserstrum, PhD, MD. Flow velocity waveforms of the fetal circulation preceding fetal death in a case of lupus anticoagulant . Am J Obstet Gynecol 1991; 164: 77-8.

16. Henk J. Out, MD, Hein W. Bruinse MD, Godelieve CML, Christians MD, Marja Van Uliet, et al. A prospective controlled multicenter study on the obstetric risks of pregnant women with antiphospholipid antibodies. Am J Obstet Gynecol 1992;167: 26-32.

17. James A. MacGregor, MD, CM Janice I. French, CNM, MS, Ruth Parker, CNM , MSN, Deborah Draper, PhD, Elisa Patterson, CLM, MS, et al. Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections: results of a prospective controlled evaluation. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 157-67.

18. James T. Christmas, MD, Laurent V. Vanner, MS, Robert M. Daniels, MD, Joanne N. Bodurtha, MD, MPH, Patricia M. Hays, et al. The effect of fetomaternal bleeding on the risk of adverse pregnancy outcome in patients with elevated second trimester maternal serum alpha-feto-protein levels. Am J Obstet Gynecol 1994; 171:315-20.

19. Jacob H. Rand, MD, Xiao-Xuan Wu, MD, Seth Guller PhD, Joan Gil MD, Arabilda Guha, PhD, et al. Reduction of annexin-V (placental anticoagulant protein-I), on placental villi of women with antiphospholipid antibodies and recurrent spontaneous abortion. Am j Obstet Gynecol, 1994;171:1566-72.

20. Joanne Y. H. Kwak, MD, Alice Gilman-Sach, PhD, Kenneth D. Beaman, PhD, and Alan E. Beer, MD. Reproductive outcome in women with recurrent spontaneous abortions of alloimmune and autoimmune causes: preconception versus postconception treatment. Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 1787-98.

21 James E. Hddow, MD, Neal S. Rote, PhD, Dorene Dostand-Johnson MS, Glenn E. Palomaki, BS, Andrea J. Pulkkinen, MS, et al. Lack of and association between late fetal death and antiphospholipid antibody measurements in the second trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1991 ; 165: 1308-12.

22. J. Milliez, MD, F. Lelong, MD, N. Bayoni, MD, D. Jannet, MD, M. El Medjadji MD, et al. The prevalence of autoantibodies during third-trimester pregnancy complicated by hypertension or idiopathic fetal growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 51-6.

23. Joseph G. Pastorek II. MD and Michael R. Soules, MD. *Clinicas obstetricas y ginecologicas I / 1991. Transtornos inmunitarios durante el embarazo. Deficiencia de la fase luteinica. Interamericana.*

24. Katharine D. Wenstrom, MD, John Owen, MD, Larry R. Boots, PhD, and Mary B. DuBard MA. Elevated second-trimester human chorionic gonadotropin levels in association with poor pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1038-41.

25. L. Wilkins-Haug, MD, PhD, D.J. Roberts, MD and C.L. Morton PhD. Confined placental mosaicism and intrauterine growth retardation: a case-control analysis of placentas at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1995;175: 44-50.

26. Many A.; Pazner R; Carp H.; Langevitz T; Martinowitz V. Treatment of patients with antiphospholipid antibodies during pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1992 oct-dec;28 (3-4) 216-8.

27. Monique E. Lamy, MD, Kipanga N. Mulongo, MD, Jean Francois Gadsseux, MD, Gilbert Lyon, MD, Veronique Guady MD, et al. Prenatal diagnosis of fetal cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:91-04.

28. Michael H. Rosove, MD, Khalil Tabsh, MD, Nathan Wasserstrum, MD, PhD, Paul Howard, MD, Beura H. Hahn, MD, et al. Heparine therapy for pregnant women with lupus anticoagulant or anticardiolipin antibodies. Obstet Gynecol 75: 630. 1990.

29. Michael D. Lockshin, MD, Maurice L. Druzin, MD, and Tasneem Qamar, MA. Prednisone does not prevent recurrent fetal death in women with antiphospholipid antibody. Am J Obstet Gynecol 1989,160: 439-43.

30. Neal S. Rote, PhD, Dorene Dostand Johnson, MS, and D. Ware Branch, MD. Antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss: correlation between the activated partial thromboplastin time and antibodies against phosphatidylserine and cardiolipin. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 575-84.

31. Neil J. McHugh, Paul A. Reilly and Linda A. McHugh. Pregnancy outcome and autoantibodies in connective tissue disease. J. Rheumatol 1989; 16: 42-46.

32. Oded Langer, MD, Deborah A. Rodriguez MD, Elly M. J. Xenakis, MD, Melinda B. McFarland MD, Michael D. Berkus, MD, et al. Intensified versus conventional management of gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1994; 170:1036-47.

33. Oded Inbar, MD, Miri Blank, PhD, David Faden, MP, Angela Tincani, MD, Margarlit Lorber, MD, et al. Prevention of fetal loss in experimental antiphospholipid syndrome by low-molecular-weight heparine. Am J Obstet Gynecol 1993,169:423-6.

34. Pérez Peña Efrain. Infertilidad, esterilidad y endocrinología de la reproducción. Un enfoque integral. Segunda edición 1995. Salvat.

35. Pérez Peña Efrain. Infertilidad,esterilidad y endocrinología de la reproducción. Un enfoque integral. 1981 Salvat mexicana.

36. Rosemarie B. Hakim,PhD, Ronald H. Gray. MD, Msc and Howard Zacur, MD, PhD. Infertility and early pregnancy loss. Am J Obstet Gynecol 1995; 172:1510-7.

37. Richard K. Silver, MD, Luba Adler, MS,Andrew R. Hickman and Joseph R. Hageman, MD. Anticardiolipin antibody-positive serum enhances endothelial cell platelet-activatin factor production. Am J Obstet Gynecol 1991; 165: 1748-52.

38. Roy M. Pitkin, MD and James R. Scott, MD. Clínicas obstetricas y ginecológicas 3/ 1994. Aborto recurrente. Interamericana.

39. Roy M. Pitkin, MD and James R. Scott, MD. Clínicas obstetricas y ginecologicas 4/ 1986. Pérdida repetida del embarazo. Interameicana.

40. Sthoeger ZM. Mozes E; Tartakowsky B. Anticardiolipin antibodies induced pregnancy failure by impairing embryonic implantation. Proc NATL Acad Sci USA 1993,jul 15. 90 (14) 6464-7.

41. Sam E. Alexander, MD, Sezer Aksel, MA; Richard R. Yeoman PhD, and Julianne M. Hazeltan, BS. Gonadotropin and ovarian hormone dinamics in luteal phase defects. Am J Obstet Gynecol 1992,166: 652-7.

42. Steven S. Witkin, PhD, and William J. Ledger, MD. Antibodies to chlamydia trachomatis in sera of women with recurrent spontaneous abortion. Am J Obstet Gynecol 1992; 167: 135-9.

43. Susan Cowchock, MD, J. Bruce Smith, MD and Benjamin Gocial, MD. Antibodies to phospholipids and nuclear antigens in patients with repeated abortions. Am J Obstet Gynecol 1986;155: 1002-10.

44. William e. Roberts, MD, Kenneth G. Perry, Jr, MD, Robert W. Naef III, MD, Joseph F. Washburne, MD, and John C. Morrison, MD. The irritable uterus: a risk factor for preterm birth ?. Am J Obstet Gynecol 1995; 172: 138-42.

45. Walter J. Morales, MD, PhD, and Thomas Talley, MD. Premature rupture of membranes at < 25 weeks: a management dilemma. Am j Obstet Gynecol 1993; 168: 503-7.

46. William H. Kutteh, MD, PhD, Ellen C. Lyda, BS, Suma M. Abraham, BS, Mary C. Wacholtz, MD, PhD. Association of anticardiolipin antibodies and pregnancy loss in women with systemic lupus erythematosus. Fertil Steril 1993;60: 449-55.