



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POST-GRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

CENTRO MEDICO NACIONAL

GENERAL DE DIVISION "MANUEL AVILA CAMACHO"

SINDROME DE ANTICUERPOS ANTI-  
FOSFOLIPIDOS PRIMARIO COMO CAUSA  
DE INFERTILIDAD. FRECUENCIA EN EL  
HOSPITAL GENERAL N°. 36 CENTRO  
MEDICO NACIONAL GENERAL  
MANUEL AVILA CAMACHO DEL IMSS

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

**GINECO - OBSTETRICIA**

PRESENTA

**DRA. MARIA ELENA CAMACHO MIRANDA**



**IMSS**

PUEBLA. PUE

1993



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

SINDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOLIPIDOS PRIMARIO COMO CAUSA DE INFERTILIDAD. FRECUENCIA EN EL HOSPITAL GENERAL No. 36 CENTRO MEDICO NACIONAL GENERAL MANUEL AVILA CAMACHO DEL IMSS.

## INDICE

ANTECEDENTES CIENTIFICOS .....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
HIPOTESIS.....	12
MATERIAL Y METODOS.....	13
RESULTADOS.....	14
DISCUSIONES.....	21
CONCLUSIONES.....	23
BIBLIOGRAFIA.....	25

## ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Recientemente se ha descrito el síndrome de anticuerpos antifosfolipidos primario caracterizado por la presencia fundamentalmente de trombosis recurrentes y/o pérdidas fetales de repetición y/o trombocitopenia, con un denominador común, la presencia de anticuerpos contra fosfolípidos de carga negativa como son el anticoagulante lúpico y anticuerpo anticardiolipina en plasma (5,6,7,14,16) vinculados con sucesos gestacionales adversos.

Su estudio ha abierto interesantes y nuevas perspectivas en la obstetricia moderna al permitir entrever posibilidades diagnosticas y terapéuticas en sucesos adversos gestacionales con frecuencia catalogados como idiopáticos, y que en realidad serian autoinmunes de tipo subclínico (5,6,7).

Los anticuerpos antifosfolipidos son autoanticuerpos IGG e IGM, adquiridos en forma espontánea que se caracterizan por reaccionar in vitro con la fracción fosfolípida del complejo activador de la protrombina (4,5,6,7,18,20).

Existen dos grupos de anticuerpos antifosfolipidos: los anticuerpos anticardiolipina y el anticoagulante lúpico (4,5,6,7), ambos tipos pueden detectarse mediante técnicas de radioinmunoensayo y método de ELISA aunque para la detección del anticoagulante lúpico la mayoría de los laboratorios siguen basándose en la capacidad de este anticuerpo para prolongar in vitro las pruebas de coagulación fosfolípidos dependientes

como son: T.P.,T.P.T., tiempo de cefalina o T.P. T. activado, tiempo de inhibición de la tromboplastina hística diluida, tiempo de caolín y tiempo de veneno de víbora de Russell diluido(5,6,7,9,10,17,21).

ANTICOAGULANTE LUPICO.- Es una inmunoglobulina IGG, IGM, detectada en algunos pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (33%) y en algunos otros sin datos de esta enfermedad; tiene actividad anticoagulante que resulta de su impedimento de la estimulación del complejo activador de protrombina: trombina, factores Xa y V, y calcio (14). La interacción del complejo activador de la protrombina con fosfolípidos conduce a la prolongación del tiempo de coagulación dependiente de estos últimos (14,15). Los pacientes con este anticoagulante tiene un riesgo mayor de trombosis, sin embargo son raras las complicaciones hemorrágicas. Además de una elevada incidencia de trombosis arteriales y venosas, este anticoagulante se vincula con hipertensión, anemia hemolítica, y neoplasias diversas (14).

ANTICUERPO ANTICARDIOLIPINA.- La cardiopina es un fosfolípidos con carga negativa doble unido a glicerol. Las mujeres con concentraciones elevadas de anticuerpos anticardiopina tienen síntomas clínicos similares a los del anticoagulante lúpico circulante. Se ha observado aborto, pérdidas gestacionales múltiples así como una mayor incidencia de complicaciones trombóticas y trombocitopenia (14).

La cardiolipina es parte del antígeno utilizado para el análisis de VDRL. Los anticuerpos contra antígenos lipídicos pueden tener participación en las anomalías de la coagulación, aquellos que participan en esta actividad anticoagulante se unen a diversos fosfolípidos de carga negativa que incluyen la cardiolipina. Es esta afinidad por los fosfolípidos lo que contribuye a la cifra de falsos positivos de VDRL que se ha convertido en un marcador inespecífico de identificación de estos anticuerpos en algunos pacientes ( 14,20).

Parece haber un vínculo estrecho entre la presencia de anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico, hay datos de que estas dos pruebas medidas es el mismo anticuerpo pero con diferente grado de sensibilidad y algunos otros han sugerido que el anticoagulante lúpico podría ser un subgrupo de anticuerpos anticardiolipina (16)

Se han descrito asociaciones de estos anticuerpos a aborto de repetición del primer trimestre, muerte fetal intrauterina recurrente del segundo y tercer trimestre, R.C.I.U., toxemia, corea gravídica y a un nuevo síndrome postparto de tipo autoinmune, caracterizado por fiebre puerperal, infiltrados pulmonares y afección cardíaca, así como trastornos neurológicos (5,6,7,8,16).

En estudios recientes se señala que la incidencia de anticoagulante lúpico en pacientes con aborto de repetición del primer trimestre de supuesta

causa inexplicable oscila entre el 9 y el 14 % de los casos (5,8), Se estima que en un 94 a 96.5% de embarazos donde esté presente el anticoagulante lúpico será inevitable la pérdida del embarazo ( 14,15 ). La asociación entre anticuerpo anticardiolipina y embarazo ha sido menos bien establecida , el índice de pérdidas fetales en estos casos parece ser también bastante elevado (5,8 ), en un estudio es reportado aproximadamente el 40 % de pérdida fetal ( 15 ), la presencia de este anticuerpo en suero se asocia tanto aborto de repetición, como a sufrimiento fetal y muerte fetal intrauterina ( 5 ), la incidencia de anticuerpos anticardiolipina en caso de aborto de repetición del primer trimestre de causa inexplicable se ha señalado entre el 8 y el 11 % ( 5,8 ).

El cuadro clínico usual de la embarazada con anticuerpos antifosfolípidos es asintomático ( 14 ), los mecanismos más evidentes de pérdidas de embarazos asociados con anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina son la insuficiencia placentaria o decidual y la tendencia a la trombosis y más raramente ataque inmunológico directo sobre el embarazo.

Los mecanismos fisiopatológicos por los que se produce la interrupción del embarazo en presencia de anticuerpos antifosfolípidos no están totalmente dilucidados, pero si se sabe que la patología fundamental asienta a nivel de la placenta y de la interfase materno-placentaria mas

que a nivel fetal ( 5,6,9,14 ), Para ambos anticuerpos se postula un mecanismo de acción similar dado que los dos son autoanticuerpos ( 5,6,9 ). La fisiopatología de las lesiones vasculares placentarias o deciduales asociada con anticuerpos anticoagulante lúpico ha sido atribuido a varios mecanismos, la propuesta con más aporte científico involucra la inhibición de la producción de prostaciclina. La prostaciclina es una prostaglandina producto del tejido vascular, es un vasodilatador potente e inhibidor de la agregación plaquetaria para el mantenimiento del tono vascular normal. Su antagonista natural es el tromboxano un prostanoide vasoconstrictor y proagregante plaquetario producido por las plaquetas.

El plasma de las pacientes con anticoagulante lúpico inhibe la producción de prostaciclina por el tejido vascular, de este modo el dominio del tromboxano puede predisponer a la vasoconstricción, a la agregación plaquetaria y trombosis vascular. El anticoagulante lúpico inhibe la producción de prostaciclina por bloqueo de las células endoteliales e interfiere con la liberación de precursores fosfolípidos de las prostaglandinas ( 6 ). Recientemente se ha propuesto que el anticoagulante lúpico puede producir trombosis vascular local e infarto por inhibición de las células endoteliales mediante la activación de la proteína C. La proteína C es una proteína circulante que es convertida en su forma activa por la trombina en presencia de un cofactor esencial de la membrana endotelial trombomodulina, una vez activada refuerza a un anticoagulante local por degradación de ciertos

factores de la coagulación V a y VIII a. Estudios recientes han demostrado que fracciones inmunológicas del anticoagulante lúpico inhiben la activación de la proteína C por medio de la trombomodulina de las células endoteliales (6). Teóricamente los anticuerpos antifosfolípidos podrían interferir con los procesos de señal de transducción a un número de sitios donde los fosfolípidos representan componentes esenciales del proceso ( 18 ).

## DIAGNOSTICO

La confirmación de anticuerpos antifosfolípidos puede hacerse solo a través del laboratorio. Estas dos pruebas deben hacerse en pacientes donde se sospeche trombosis relacionadas con anticuerpos antifosfolípidos y pérdida gestacional.

Anticoagulante Lúpico.- Es un antifosfolípido que impide la conversión de protrombina en trombina in vitro, al adherirse a la superficie de fosfolípidos del complejo activador de protrombina e inhibir por competición la unión y ensamblaje de otros factores de la coagulación sobre la superficie del complejo. Debe sospecharse la presencia de anticoagulante lúpico cuando el plasma inhibe la activación de protrombina. Si el plasma tiene elevadas concentraciones de anticoagulante lúpico, el T.P.T. y en ocasiones el tiempo de protrombina se prolongan. Se considera que el T.P.T. es más sensible que el T.P. en presencia de anticoagulante lúpico, la sensibilidad de ambas pruebas aumenta

cuando se utiliza plasma pobre en plaquetas en el análisis más bien que uno rico en ellas. La prueba que se considera actualmente para el diagnóstico del anticoagulante lúpico es el T.P.T. activado o el tiempo de veneno viperino de Russell. En el primero se utiliza plasma pobre en plaquetas y se informa de su prolongación cuando hay anticoagulante lúpico ( 14 ). El tiempo de coagulación del plasma caolín es un tipo específico de T.P.T. activado independiente de la tromboplastina tisular, uno de los análisis más sensibles y fáciles de realizar para la detección de anticoagulante lúpico. Sin embargo no es específico para dicho anticoagulante ( 14 ). Nuevas y más específicas pruebas para la detección del anticoagulante lúpico incluyen el procedimiento de neutralización plaquetaria y el más conocido de inhibición de la tromboplastina tisular. Este último pudiera no ser específico del anticoagulante lúpico y no tiene como prueba de muestreo con el T.P.T. activado.

Anticuerpo Anticardiolipina.- Puede encontrarse en el suero de una paciente por radioinmunovaloración sensible y específico de fase sólida, o por análisis de inmunoabsorcencia ligado a enzima e inespecífico ( ELISA ). Este método implica mezclar cardiolipina con suero diluido adecuadamente de la paciente. Si hay anticuerpos anticardiolipina se unen a los recipientes cubiertos por esta y su presencia se detecta añadiendo anticuerpos antihumanos con carga radiactiva o enzimática ( 14 ).

Otras pruebas.- Puede ser confusa la utilización de pruebas de coagulación o serológicas para la sífilis en el muestreo de pacientes con antecedentes de pérdida recidivante de embarazos (14).

## TRATAMIENTO

Los primeros intentos de tratamiento de las mujeres gestantes que tenían anticuerpos antifosfolípidos circulantes con los que se consiguieron fetos vivos, se basaron en la interrupción del embarazo antes del término ( 5). Pero la reciente introducción del tratamiento con dosis inmunosupresoras de prednisona, dosis bajas de aspirina y heparina ha convertido la detección de los anticuerpos antifosfolípidos en una nueva y tratable causa de aborto y muerte fetal recurrente (5,6,7,8,14,19). El esquema terapéutico más utilizado para pacientes con pérdida gestacional recidivante y anticuerpos antifosfolípidos incluye prednisona y aspirina. La base para el empleo de dosis inmunosupresoras de prednisona, más que reducir los niveles de anticuerpos circulantes es prevenir sus efectos ( 5 ). Debe iniciarse el tratamiento con corticoesteroides tan pronto como se diagnostica el embarazo o inclusive antes de este y la dosis se ajusta hasta que el T.P.T. activado retorne a lo normal, por lo general los estudios de coagulación muestran mejoría hasta una cifra normal después de 3 a 4 semanas de tratamiento.

La dosis actual de prednisona recomendada es de 40 a 60 mgs diarios en forma continua hasta la semana 24, seguidos por una dosis de sostén decreciente hasta de 10 mgs. Por día el resto de la gestación ( 5,14,19 ).

El objetivo de añadir aspirina a dosis bajas en el esquema de tratamiento es inhibir selectivamente la enzima tromboxanosintetasa con lo que se reduce el peligro de trombosis de vasos pequeños (5). La dosis de aspirina recomendada es de 60 a 100 mgs diarios ( 5,14,19 ) durante todo el embarazo, no hay informes de efectos secundarios maternos o neonatales con esta dosis de aspirina. De esta manera los índices de pérdidas fetales iguales al 90 % antes del tratamiento, disminuye y se obtiene del 60 al 70 % de fetos viables ( 5,6,9,11,14,19 ).

El tratamiento con esteroides es menos eficaz para suprimir los anticuerpos anticardiolipina que el anticoagulante lúpico. La preocupación más importante con el tratamiento esteroide es el riesgo de efectos adversos. Se han observado ciertas manifestaciones cushinoides, acné facial intenso insuficiencia suprarrenal e inclusive diabetes sacarina, debido a los efectos adversos a los corticoides algunos autores recomiendan la administración subcutánea de heparina sola o en combinación con la aspirina como alternativa de la prednisona.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Aunque actualmente la frecuencia mundial de infertilidad está considerada en un 5 y un 15 %, es un problema que rápidamente va en aumento debido a los cambios de la vida moderna en la cual se pospone cada vez más el tener el primer hijo, y se quiere tener los hijos deseados en el menor tiempo posible, el mayor uso de métodos anticonceptivos y el aumento en la incidencia de enfermedades de transmisión sexual.

En nuestro hospital no se cuenta con datos estadísticos en que se reporte la incidencia de parejas infértiles, sin embargo, durante el año de 1989 se reportaron un total de 1676 consultas en la clínica de esterilidad, y en 1990 se reportaron 1792 consultas, en las cuales se incluyen las parejas infértiles.

Dentro de la etiología de la infertilidad se encuentran los siguientes factores: uterino, endócrino, infeccioso, genético, espermático, las colagenopatias, y de causa desconocida en el que se incluye el factor inmunológico a el cual se le está dando mucha importancia últimamente.

En base a lo anterior, se ha despertado en nosotros, un especial interés por conocer a fondo este problema, siendo que este hospital es de gran concentración, y que por ende el porcentaje de parejas infértiles debe mantenerse

a nivel de la media nacional; con este fin se ha ideado un estudio para conocer la frecuencia de parejas infértiles y que evaluará el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario como causa de infertilidad, y así establecer un manejo terapéutico y disminuir la incidencia de parejas infértiles.

## HIPOTESIS

- I. Demostrar que en nuestro medio la frecuencia de infertilidad de tipo inmunológico es tan elevada como los reportes a nivel mundial.
  
- II. Demostrar la necesidad o no de acuerdo a los resultados obtenidos de la implementación de auxiliares diagnósticos para el correcto estudio del factor inmunológico.

## MATERIAL Y METODOS

El estudio consistió en un análisis prospectivo, longitudinal de pacientes que deberían haberse escogido excluyendo cualquier causa probable o comprobada de infertilidad según los criterios de inclusión y exclusión del protocolo de investigación, no llevándose a cabo esta norma por el personal de la clínica de infertilidad y esterilidad del servicio de ginecología del hospital general regional del Centro Médico Nacional MANUEL AVILA CAMACHO del IMSS de la ciudad de Puebla. Se determinaron las siguientes variables: nombre, número de afiliación, edad, edad del conyugue, prueba de Hegggar, prueba de detección de toxoplasmosis (en nuestra unidad prueba de Sabin y Feldman ), histerosalpingografía, ultrasonido pélvico, cariotipo, tiempo parcial de tromboplastina activado para detección de anticoagulante lúpico y titulación de anticuerpos anticardiolipina.

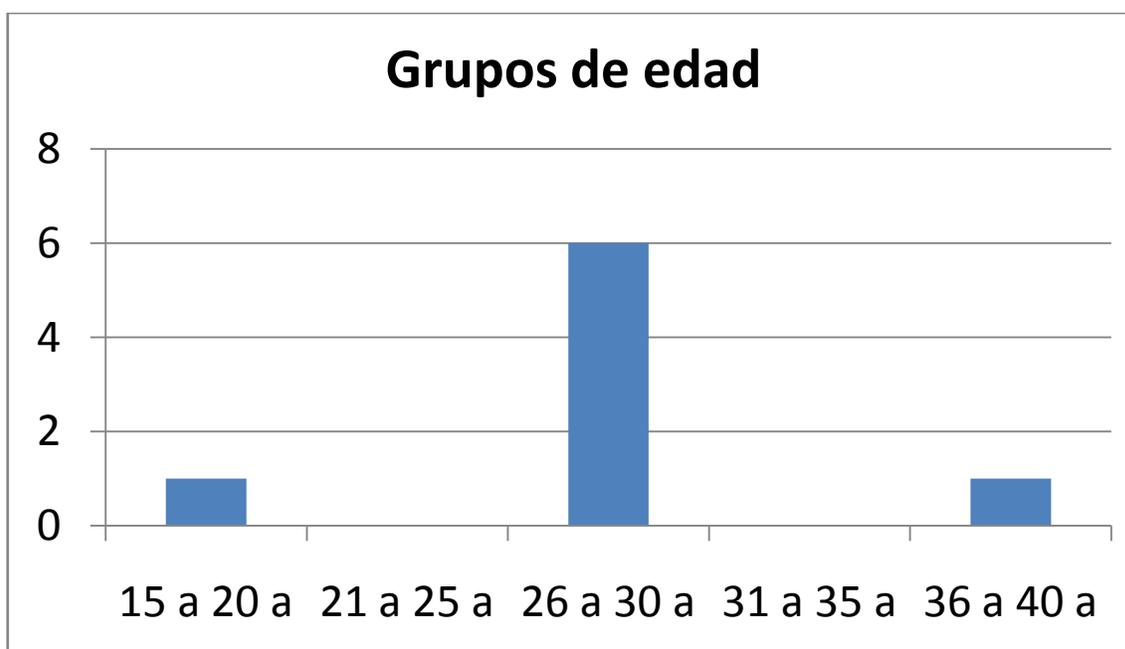
## RESULTADOS

Dadas las características de nuestra unidad solo se nos autorizó la subrogación de 13 titulaciones de anticuerpos anticardiolipina, por lo cual este es el universo de estudio, obteniéndose las siguientes variables:

De las 13 pacientes estudiadas solamente se encontraron en el archivo 8 expedientes que corresponden al 61 %.

El promedio de edad de las pacientes fue de 28.8 años con una mínima de 20 años y una máxima de 37 años .

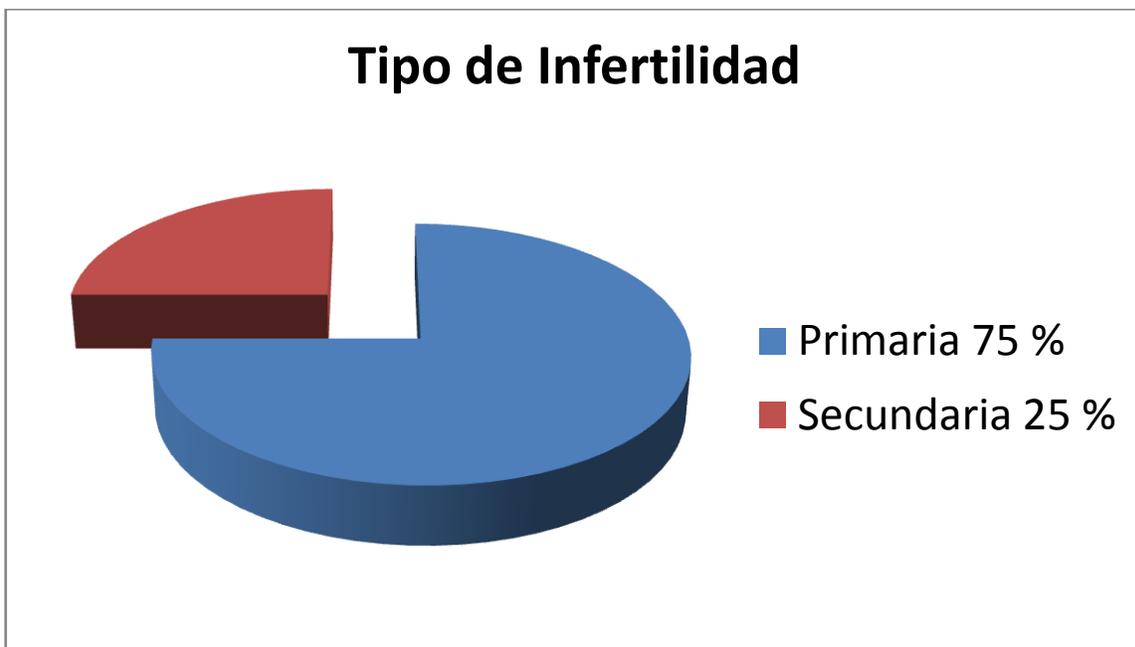
GRAFICA 1



La edad del conyugue solo que reportó en dos casos que corresponde a un 25 %.

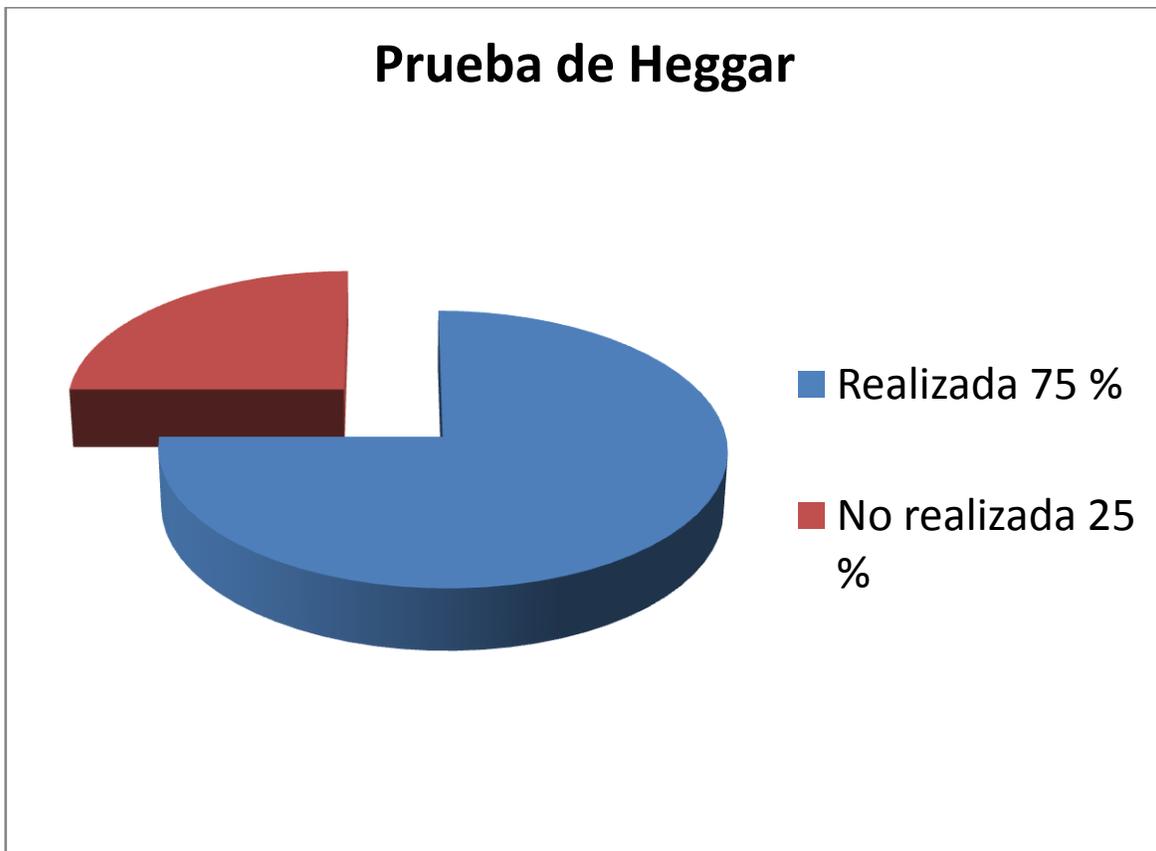
El tipo de infertilidad fue primaria en el 75 % de los casos y secundaria en el 25 % de los casos.

GRAFICA 2



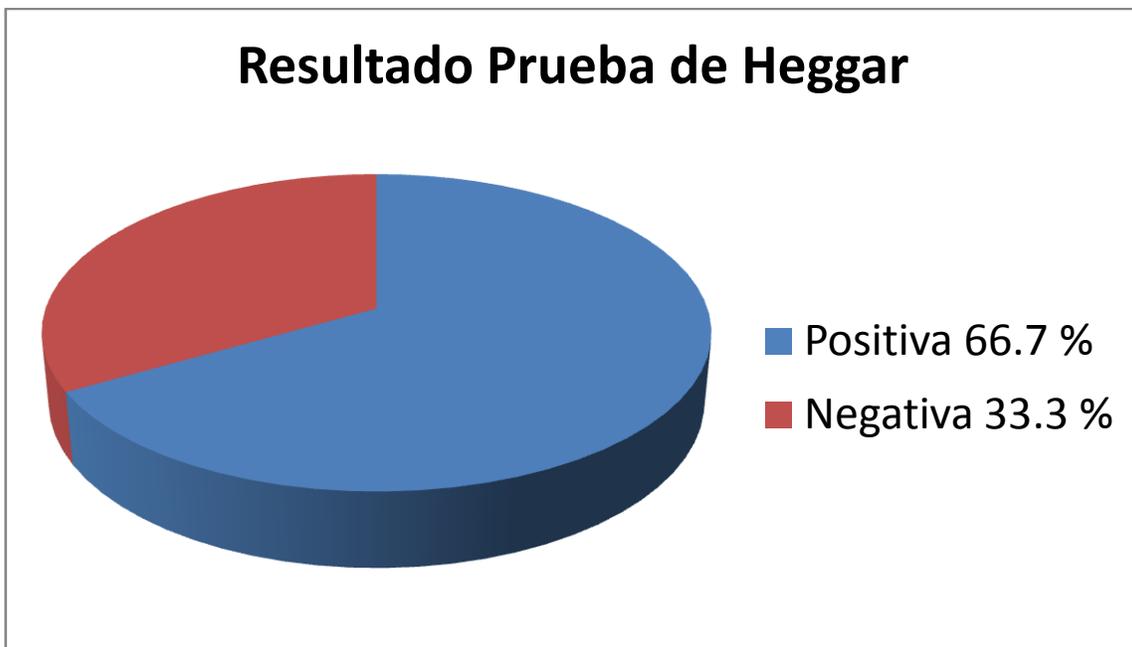
La prueba de Heggar se realizó en el 75 % de los casos y no se realizó en el 25 %.

GRAFICA 3



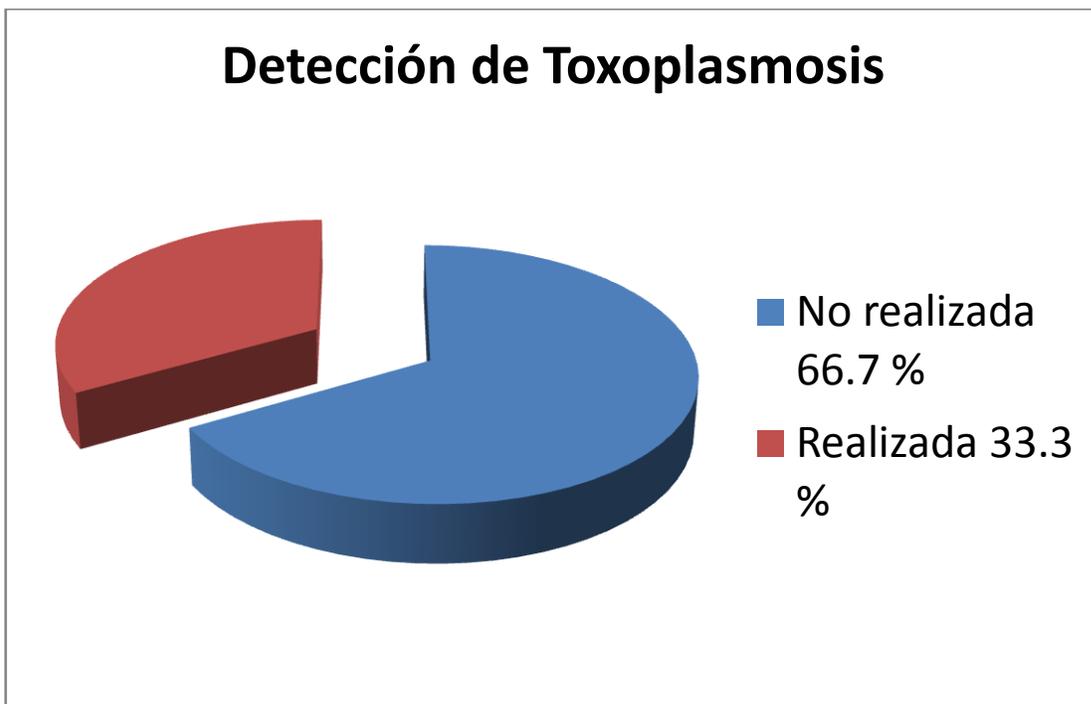
Fue positiva en el 66.6 % de casos y negativa en el 33.4 % de casos.

GRAFICA 4



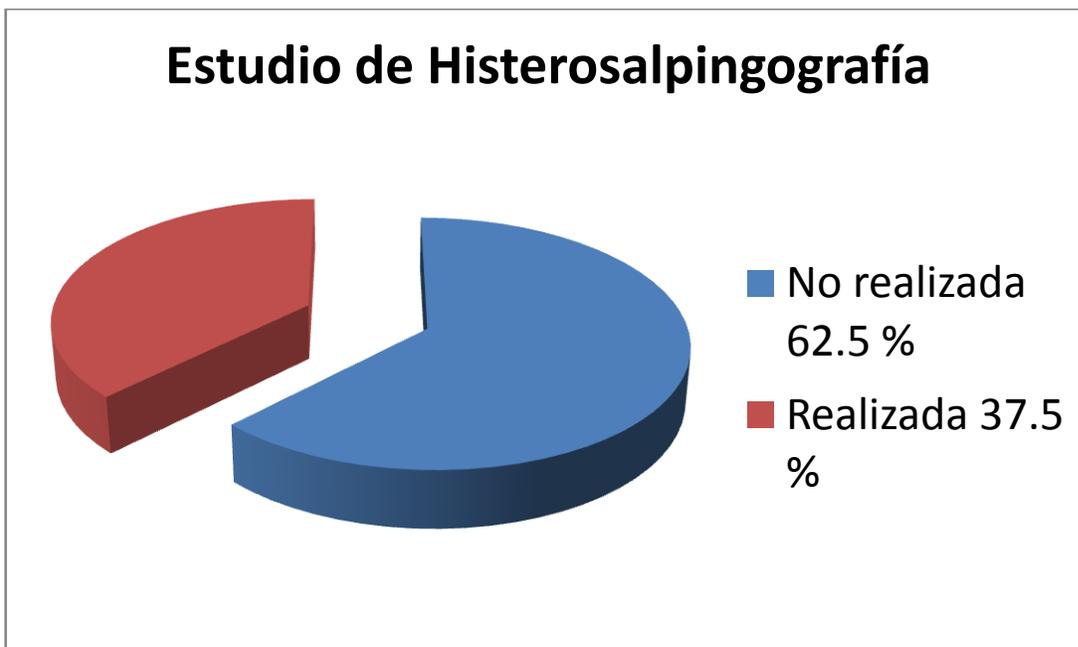
La detección de toxoplasmosis solo se realizó en el 25 % de los casos en los cuales fue negativa y no se realizó en el 75 % de los casos.

GRAFICA 5



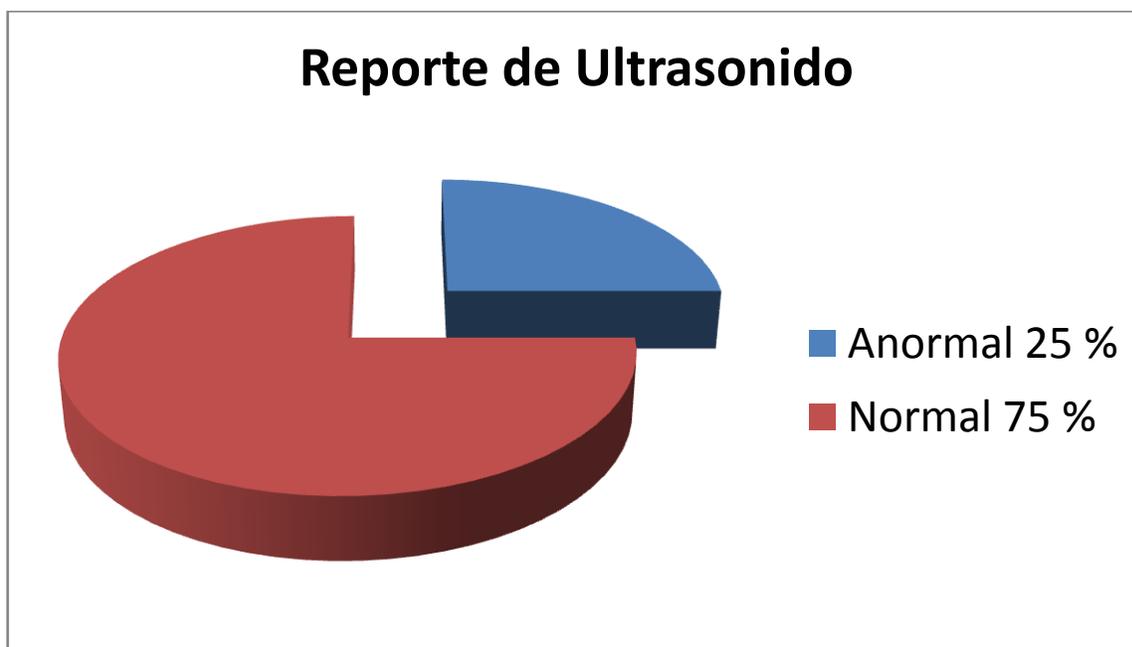
La histerosalpingografía solo se realizó en el 37.5 % de los casos en los cuales fue normal y no fue realizada en el 62.5 % de los casos.

GRAFICA 6



El ultrasonido pélvico fue realizado en el 100% de los casos de los cuales fue normal en el 75 % y anormal en el 25 % de los casos.

GRAFICA 7



El tiempo parcial de tromboplastina empleado fue solicitado en el 100 % de casos siendo normal en todos.

Los anticuerpos anticardiolipina fueron normales en el 100 % de los casos

El cariotipo fue normal en el 100 % de los casos.

## DISCUSION

En el presente estudio se pueden observar varios aspectos que vale la pena destacar, como es, la falta de un protocolo adecuado de estudio y manejo de la paciente infértil, esto como consecuencia de la falta de motivación del personal a cargo de la clínica de esterilidad e infertilidad, ya que a pesar de existir criterios de inclusión y exclusión estrictos para este estudio, éstos no fueron respetados y se incluyeron en los mismos pacientes con otras causas de infertilidad como son incompetencia istmicocervical y miomatosis uterina y consideramos que por lo mismo existe una gran incongruencia entre nuestros resultados y la literatura mundial ya que mientras en ésta la infertilidad de origen autoinmune tiene reportes de frecuencia más elevados, en nuestro estudio la frecuencia es de cero. No creemos que lo anterior sea como consecuencia de diferencias raciales, económicas o socioculturales, si no lo ya comentado, falta de un protocolo adecuado de estudio y manejo, y al falta de respeto de los criterios de inclusión y exclusión para las pacientes en este estudio.

También es conveniente hacer notar el mal manejo de expedientes, ya que de este estudio no fue posible localizar el 38.4 % de los mismos. Así como en los expedientes encontrados es notoria la existencia de historias clínicas incompletas y sin ningún plan de estudio y manejo, dejándose éstos al criterio del médico encargado y que como ése varia con frecuencia de médico a médico, solo se ocasiona aplazamiento en el manejo de la paciente aumentando la frustración de

ésta , teniendo en cuenta que este es un hospital de tercer nivel y al mismo tiempo un hospital escuela la existencia de las situaciones anteriormente mencionadas solo contribuyen a crear confusión y desorientación en todo el personal becario y es conveniente tener presente que muchos de nosotros vamos a ir a ejercer a otras latitudes del país y nos va tocar poner en alto o en bajo el nombre de nuestra Alma Mater.

Por lo que espero que este trabajo nos motive a todos los trabajadores de este hospital a corregir los defectos encontrados ya que al anotar los resultados tal y como fueron encontrados es con el fin de evidenciar la realidad de la clínica de infertilidad y esterilidad de este hospital, la cual con los médicos con los que contamos puede mejorar substancialmente.

## CONCLUSIONES

1. El presente estudio nos pone en evidencia la falta de un protocolo adecuado de estudio y manejo de la paciente infértil en esta unidad.
2. También es evidente que como consecuencia de lo anterior se incluyeron en el estudio paciente que no eran candidatas para el mismo como aquellas con ultrasonidos anormales por miomatosis y aquellas con prueba de Hegggar positiva.
3. Además de hacerse notar la forma inadecuada del llenado de las historias clínicas, en donde faltan datos tan importantes como es la edad del conyugue.
4. De acuerdo con los resultados es notoria la discordancia con los reportes mundiales, ya que nuestra incidencia de infertilidad autoinmune y cromosómica es de cero.
5. Es necesario en nuestro hospital la motivación del personal a cargo de la clínica de esterilidad e infertilidad, para la realización de historias clínicas más adecuadas.
6. También es necesario la implementación de adecuados protocolos de estudio y manejo de la paciente infértil para evitar el acúmulo de consulta y la frustración de la paciente.

7. Es necesario un adecuado manejo de expedientes por parte del archivo clínico para evitar el extravío de los mismos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Sistematización clínica en el estudio y tratamiento de la pareja estéril. Tomo I editor: DR FERNANDO RIO DE LA LOZA.
2. Sistematización clínica en el estudio y tratamiento de la pareja estéril. Tomo II editor: DR FERNANDO RIO DE LA LOZA.
3. Esterilidad e infertilidad humanas. ROBERTO I TOZINI. Editorial panamericana 1980. 410.
4. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas vol. 4 1986. 1200 – 1214.
5. Casos clínicos. Obstetricia y Ginecología. 1990. Salvat. 1 – 6.
6. Immunologic aspects of recurrent abortion and fetal death. Obstetric and Gynecology. Vol. 70, no. 4 Oct. 87. 645 – 655.
7. Recurrent adverse pregnancy outcome and antiphospholipid antibodies. A.J Obstet and Gynecol vol 163 no. 1 part 1 jul. 1990.
8. Antiphospholipid antibodies and pregnancy. N. Engl. J. Med. 313:315. 1985.
9. Lupus anticoagulant in women with multiple spontaneous miscarriage. Am. J. Haematol 26:175 – 178 ct 1987.

10. Obstetric complications associated with the lupus anticoagulant The New England Journal of medicine vol. 313 no. 21 Nov. 1985 1322 – 1326.
11. Antibody to cardiolipin as a predictor of fetal distress or death in pregnancy Patients with systemic lupus erythematosus. N. Engl. Med. 313:152. 1985.
12. Spontaneous abortion rate in ultrasonographically viable pregnancies. Obstet And gynecol 1988. Ene. 71 ( 1): 81 – 83.
13. Spontaneous fetal loss after demonstration of alive fetus in the first trimester. Obstet and gynecol vol. 70: 827 -830 dic. 1987.
14. Trastornos autoinmunitarios durante el embarazo, anticuerpos antifosfolípidos Y pérdida gestacional recidivante. Clínicas obst. Y ginecol. Vol. 1 pag 17 – 25 1991.
15. Lack of an association between late fetal death and antiphospholipid Antibody measurements in the second trimester. Am. J. Obstet and Gynecol nov. 1991 Vol. 165 no. 5 part 1 pag 1308 – 1312.

16. Anticardiolipin antibodies in patients with recurrent pregnancy wasrage. Treatment and uterine blood flow. *Obstetric and Gynecology* vol. 78 No. 4 oct. 1991 pag. 584 – 589.
17. Should anticardiolipin tests be performed in other wise healthy pregnant Women?. *Am. J. Obstet Gynecol* vol. 165 no. 5 part I nov 1991 pag 1272 – 1277.
18. Regulatory effect of antiphospholipid antibodies on signal transduction: A possible model for autoantibody induce reproductive failure. *Am J. Obstet And Gynecol* vol 167 no. 3 pag. 637 – 642 sep. 1992.
19. Tratamiento de la pérdida fetal en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos. *Year book 1991 Ann Rheu Dis* 48:798 – 802, 1989.
20. Relación entre los anticuerpos antifosfolípidos y la pérdida fetal recidivante en pacientes con lupus eritematoso sistémico y mujeres aparentemente sanas. *Year Book 1991. J. Rheumatol* 16:768 – 772 1989.
21. Anticuerpos antifosfolípidos en pacientes no seleccionadas con aborto Repetido. *Hum. Reprod.* 5:43 – 46 ene 1990. *Year Book* 1991.