

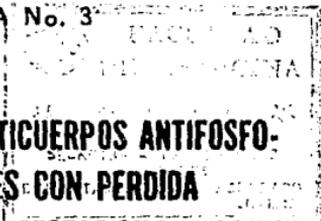
11217

104
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO LA RAZA
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y
OBSTETRICIA No. 3



**CUANTIFICACION DE AUTOANTICUERPOS ANTIFOSFO-
LIPIDOS EN PACIENTES CON PERDIDA
REPETIDA DE LA GESTACION**



T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALIDAD EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A

DR. EDUARDO MARTINEZ LAZCANO

ASESOR: GERARDO VELAZQUEZ CORNEJO

Handwritten signature

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN FEBRE



1994



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 está 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.

C O L A B O R A D O R E S .

- 1.- DR. ELIAS S. CANALES PEREZ.
Jefe del Servicio de Biología de la Reproducción del HGO No.3
- 2.- DR. CARLOS SALAZAR LOPEZ ORTIZ.
Médico de Base. Adscrito al Servicio de Biología de la Reproducción del HGO No.3
- 3.- DR. JUAN CARLOS HINOJOSA CRUZ.
Médico de Base. Adscrito al Servicio de Biología de la Reproducción del HGO No.3
- 4.- DR. FRANCISCO FIORELLI.
Médico de Base. Adscrito al Servicio de Biología de la Reproducción del HGO No.3
- 5.- DR. MARCOS KABABIE ATRI.
Médico de Base. Adscrito al Servicio de Biología de la Reproducción del HGO No.3
- 6.- DR. L. J. JARA QUEZADA.
Médico de Base. Adscrito al Servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza (HECMR).
- 7.- Q.F.B. LOURDES IRIGOYEN CORIA.
Jefe del Laboratorio de Inmunología del HECMR.
- 8.- Q.F.B. LEONOR MARTINEZ BAEZ.
Laboratorista del Laboratorio de Inmunología del HECMR.

AGRADECIMIENTO ESPECIAL.

Con todo el respeto que se merece, para el Dr. Gerardo Velazquez Cornejo, Asesor de mi Tesis, por su gran paciencia y motivación a este trabajo.

Para el Dr. Elías S. Canales Perez, por las facilidades brindadas para la realización de este trabajo.

Para la Q.F.B. Leonor Martínez Baez, por su valiosa colaboración.

A MIS PADRES

Porque gracias a su esfuerzo, paciencia
y amor; hemos logrado llegar a una de_
las metas trazadas.

A GINA

Porque este re-encuentro perdure toda_
la vida.

C O N T E N I D O .

I. INTRODUCCION.....	1
II. MATERIAL Y METODOS.....	8
III. RESULTADOS.....	12
IV. CONCLUSIONES.....	19
V. COMENTARIO.....	20
VI. RESUMEN.....	23
VII. BIBLIOGRAFIA.....	24

CUANTIFICACION DE AUTOANTICUERPOS ANTI-
FOSFOLIPIDOS EN PACIENTES CON PERDIDA _
REPETIDA DE LA GESTACION.

Introducción:

La pérdida repetida de la gestación, se estima que tiene una frecuencia de 1% en las parejas que intentan tener hijos y plantea un problema frustrante para la paciente y su médico.

En aproximadamente el 60% de estas parejas, los estudios cromosómicos de los padres, las anomalías uterinas y cervicales, la valoración hormonal materna y los cultivos del aparato genital; permiten determinar la causa de estas pérdidas.(1). La incidencia de las etiologías de la pérdida repetida de la gestación se puede observar en el cuadro No.1.

Etiología de la pérdida repetida de la
gestación.

<u>Etiología</u>	<u>Incidencia</u>
Genética	2.7 - 7.7%
Anatómica	15.4 - 27%
- Incompetencia cervical	9.0 - 12%
- Utero tabicado	más del 16%
- Miomatosis uterina	más del 18%
Infeciosa	rara
Hormonal	5.1 - 35%
- Difusión tiroidea	1.7%
- Fase lutea deficiente	5.1 - 35%
<u>Inmunológica</u>	<u>casi 40%</u>

Clinical Obstetrics and Gynecology.-
Vol.32, No. 3, September 1989.

Los factores inmunológicos, son ahora reconocidos como agentes etiológicos de las pérdidas gestacionales repetidas. El interés _ de las causas autoinmunes de la pérdida repetida de la gestación _ ha aumentado con el descubrimiento de su asociación con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos.

El estudio de los anticuerpos antifosfolípidos (aPL) inicia en 1907, cuando Wasserman introdujo una prueba diagnóstica para sífilis; usando un extracto de hígados de fetos con sífilis congénita, así_ como el antígeno para detectar un anticuerpo, reagina, en el suero de pacientes con sífilis.(2).

En 1941, Pangborn demostró, que el componente antigénico activo fue un fosfolípido al que denominó cardiolipina.

Esto se ha fortalecido desde 1952, cuando Conley y Hartmann describieron a dos pacientes con LES, quienes tenían prueba para - - sífilis falsa positiva y demostraron un inhibidor de la coagulación único (inmunoglobulina), y fue Feinstein y Rapaport que lo denominaron anticoagulante lúpico (LA) en 1972.

Se conocen tres tipos principales de anticuerpos antifosfolípidos específicamente:

- a.- Anticuerpos anticardiolipinas. (ACA).
- b.- Anticoagulante lúpico. (LA).
- c.- Prueba serológica falsa positiva para sífilis, (VDRL).

Cuadro Núm.2. Incidencia aPL en pacientes con pérdida repetida de la gestación idiopática.

Autor	Año	Núm.Total.	aPL		Test.
			No.	%	
Carreras (197)	1981	24	2	8	LA
True (183)	1985	23	16	69	ACA
Cowchock (198)	1986	61	8	13	ACA
Clauvel (200)	1986	14	7	50	LA
Lockwood (199)	1986	55	15	27	ACA
Edelman (201)	1986	120	12	10	LA
Pattison (202)	1987	27	22	81	ACA
Howard (203)	1987	29	14	48	LA
Petri (204)	1987	44	5	11	ACA
Unander (205)	1987	99	42	42	ACA
Barbul (206)	1987	63	11	17	LA
Kalunian (72)	1988	23	13	57	ACA
Derksen (109)	1988	19	13	68	LA
Wang (207)	1989	19	12	63	LA
Tincani (208)	1989	187	38	20	ACA+LA
Parke (209)	1989	20	10	50	ACA
T O T A L.		827	238	29	

Advances in Immunology.Vol. 49 1991.

Muchos autores han tratado de cuantificar los niveles de ACA en poblaciones normales, para definir un rango normal; sin embargo, éstos reportan que los niveles de ACA no se encuentran normalmente distribuidos: (valores indetectables). (2.9).

En la Universidad de UTAH, el 10% de las pacientes con pérdida repetida de la gestación, tienen LA. (1). En una revisión realizada por Scott y Branch (1987), 65 mujeres con LA positivo, con 242 embarazos no tratados, sufrieron pérdida fetal en 95% de sus embarazos. Los ACA se encuentran en un 13% de las pacientes con pérdida repetida de la gestación. Ambos anticuerpos LA y ACA son específicos para fosfolípidos cargados negativamente.(3,4,5). El LA y los ACA, están también asociados con trombocitopenia, trombosis y pérdida repetida de la gestación. Como se puede observar

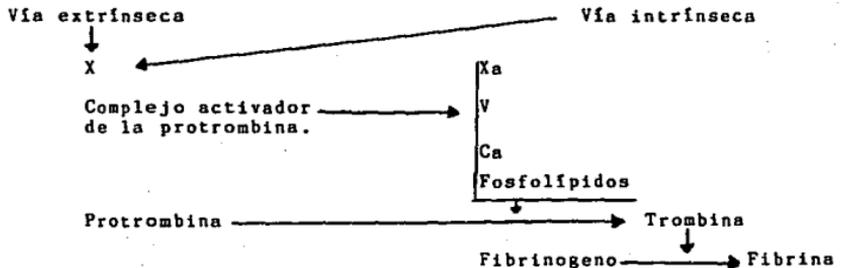
en Cuadro No.3. (2).

Cuadros asociados con APL en %

Trombosis	42%
- Arterial	
- Venosa	
Trombocitopenia	23%
Pérdida repetida de la gestación.	81%

Advances in Immunology Vol. 49.
1991.

Los aPL son una serie heterogenea de autoanticuerpos, en general IgG e IgM, adquiridos en forma espontánea, que se caracterizan por reaccionar in vitro con la fracción fosfolipidica del complejo activador de la protrombina. No inactivan los factores de la coagulación, pero in vitro interfieren su acción al actuar sobre los fosfolipidos. (10).(11).



Casos Clínicos Obst. and Gynecol Pag.
1990.

La mujer gestante, parece ser particularmente vulnerable a los efectos adversos de los aPL. Se han descrito asociaciones de éstos

anticuerpos con aborto de repetición, principalmente del primer trimestre; a muertes fetales intrauterinas recurrentes del segundo o del tercer trimestre; a retrasos del crecimiento intrauterino y a toxemia gravídica. Los primeros casos de la asociación entre ACA y las pérdidas fetales, fueron descritos entre 1975 y 1980, en mujeres que presentaban abortos o muertes fetales intrauterinas de repetición; desde entonces, se estima una relación estrecha entre ACA y las pérdidas repetidas de la gestación. (6,7,8 y 9).

Los mecanismos fisiopatológicos por los que se produce la interrupción de la gestación en presencia de aPL, no están totalmente dilucidados, pero lo que sí parece estar claro, es que la patología fundamental asienta a nivel de la placenta y de la interfase materno placentaria más que a nivel fetal; y así lo que inducirían estos anticuerpos es una vasculopatía decidual en forma predominante de necrosis fibrinoide y procesos de trombosis vascular e infartos placentarios (10). como se ilustra en la fig. 1 y 2 .

El examen de laboratorio más utilizado para la detección y cuantificación de los anticuerpos anticardiolipinas, es el método de ELISA.

Es de interés hacer resaltar, que las pacientes que tienen estos anticuerpos, pueden llegar a tener embarazos de término, como lo demuestran Scott y cols en 1987, en una serie de 36 pacientes

con un índice de pérdida de 93% antes del tratamiento, y que fueron llevadas a un 70% de viabilidad fetal con tratamiento a base de ácido acetil salicílico y prednisona. En los últimos años se ha venido utilizando la heparina y la administración de inmunoglobulina intravenosa; sin tener resultados aún bien definidos.(4).

Por lo anterior, resulta importante identificar a las parejas que están afectadas por este problema, considerando que son susceptibles de tratamiento y que este tratamiento ha mostrado que puede incrementar de manera significativa la tasa de viabilidad fetal.

El objetivo del presente estudio, fue buscar la presencia de los aPL en paciente con pérdida repetida de la gestación, en quienes no se había logrado detectar una causa obvia.

Dos vías en las cuales el anticoagulante lúpico produce

efecto trombótico en vivo.

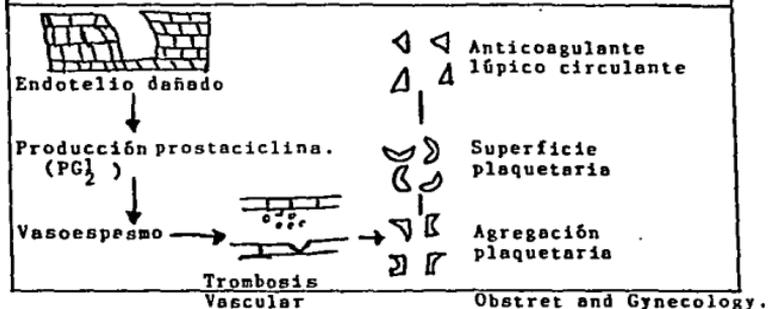
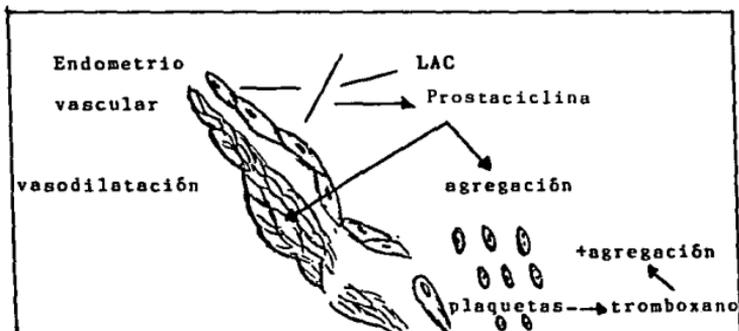


Figura 2



Mecanismo propuesto de el anticoagulante lúpico ten - dientes a la trombosis y problemas reproductivos caracterizados por vasculopatía decidual e infartos pla centrios.

Material y Métodos:

Durante el período comprendido entre el 20 de agosto al 29 de septiembre de 1992, se estudiaron un total de 61 pacientes.

Las pacientes fueron divididas en dos grupos.

El primer grupo o grupo "problema", estuvo integrado por 36 pacientes del servicio de Biología de la Reproducción, del Hospital de Gineco-Obstetricia No.3 del Centro Médico La "Raza", las cuales reunían los criterios de inclusión que se muestran en el cuadro No.5.

Cuadro No.5

GRUPO PROBLEMA

CRITERIOS	DE	INCLUSION
-----------	----	-----------

Edad	de 18 a 35	años.
------	------------	-------

Antecedente de dos o más pérdidas de la gestación.

Causa no determinada de las pérdidas.

Se utilizó una muestra de suero de cada paciente, la cual fue procesada en el Laboratorio de Inmunología del Hospital de Especialidades del Centro Médico La "Raza".

El segundo grupo llamado grupo "Control", incluyó un total de 25 pacientes, las cuales fueron captadas en el Servicio de Perinatología I y II del Hospital de Gineco Obstetricia No.3 del Centro Médico La "Raza", reuniendo los siguientes criterios de inclusión. Cuadro No.6

GRUPO "CONTROL"

CRITERIOS	DE	INCLUSION
-----------	----	-----------

Edad	de 18 -	35 años.
------	---------	----------

Embarazadas en control en la Unidad.

Sanas.

A este grupo, también se le efectuó la cuantificación de aPL del mismo modo que para el grupo problema.

Las muestras fueron procesadas con la técnica de ELISA, que _ requiere el siguiente material de Laboratorio: (cuadro No.).

- 1.- Cardioliipina en etanol (sigma).
- 2.- Solución de trabajo: Diluir la cardioliipina en 1:50 en etanol.
- 3.- Tanque de nitrógeno gaseoso.
- 4.- Suero fetal bovino.
- 5.- Conjugado anti IgG e IgM de humano, marcado con fosfatasa al calina.
- 6.- Solución amortiguadora de fosfatos al 7.4.
- 7.- P-Nitrofenil fosfato (PNP) en 10 ml. de solución.glicina.2 pastillas de 5 mg.
- 8.- Hidróxido de sodio 2 N.
- 9.- Solución amortiguadora de glicina 0.1 NpH.

10.9			
Glicina	(0.1)	M.	750 mg.
Cloruro de magnesio	(1mM)		20.3 mg.
Cloruro de Zinc	(1mM)		13.6 mg.
Agua bidestilada			100 ml.
- 10.- Tiras de poliestireno (inmunolon) II.
- 11.- Portatiras de poliestireno.
- 12.- Lector de ELISA.

La valoración de los anticuerpos ACA, se basa en el método inmunoenzimático. La cardioplipina (antígeno), se pega a las tiras de la microplaca en atmósfera reducida (nitrógeno), posteriormente se adiciona el suero del paciente y el sistema (antígeno-anticuerpo), se revela con una antiinmoglobulina marcada con fosfatasa alcalina y un sustrato revelador de color que es el p-nitro fenilfosfato. Los pasos más importantes de la técnica son los siguientes:

- 1.- Agregar 50 microlitros en cada pozo de solución de trabajo de cardioplipina. Secar con gas nitrógeno.
- 2.- Bloquear los sitios reactivos con 350 microlitros de suero fetal bovino inactivado al 10% durante 2 hrs. a temperatura ambiente.
- 3.- Agregar 200 microlitros de las muestras del suero de pacientes (1:50) y los controles. Incubar durante 1 hora a temperatura ambiente.
- 4.- Hacer 3 lavados con suero fetal bovino.
- 5.- Adicionar 200 microlitros del conjugado antiinmoglobulina humana IgG e IgM (1:1000) e incubar a 1 hr. a temperatura ambiente.
- 6.- Repetir el paso No.4.
- 7.- Agregar 200 microlitros del sustrato revelador e incubar a 1 hr.

- 8.- Parar la reacción con 50 microlitros de hidroxido de sodio 2 N.
- 9.- Leer a 405 nm de absorbencia.
- 10.- Reportar en unidades arbitrarias por ml.

Valores de referencia normales.

Anticuerpos. Antifosfolípidos (aPL)	Unidades arbitra- rias./ml. UA.
IgG	0 - 1.9
IgM	0 - 2.4

Harris. 1991.

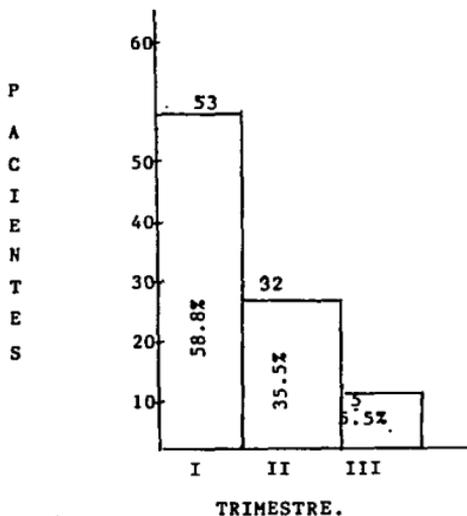
RESULTADOS: Las características generales del grupo problema se señalan en el cuadro No.8.

Grupo Problema.

Característica	Min.	Max.	Total.	%
Edad (años)	20	35		27.4
No.de gestaciones	2	6	121	3.3
No.de pérdidas	1	5	90	74.38

Como se puede observar en la Gráfica No.1. el mayor número de pérdidas ocurrieron en el primer trimestre, 53 (58.8%).

Distribución de las pérdidas gestacionales en el grupo problema de acuerdo a la edad del embarazo.



8 (22.2%) de las 36 pacientes resultaron con elevación de los aPL (ACA): 2 de las 8 con IgG; 4 de las 8 con IgM y 2 de las 8 con ambas inmunoglobulinas. Como se observa en el cuadro No.9.

Pacientes con aPL elevados.

Anticuerpos ACA	No.de pacientes
IgG	2
IgM	4
Ambas	2
Total	8
Porcentaje	22.2%

Estas 8 pacientes tuvieron 24 gestaciones, de las cuales 20 se perdieron, por lo que mostraron un porcentaje de pérdida de 83.3%. Cuadro No.10

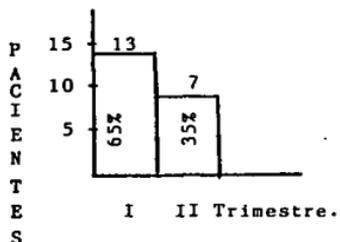
Pacientes con aPL elevados.

Característica	Min.	Max.	Media.
No.total de gestaciones	24		
	2	6	3
No.total de pérdidas	20		
Porcentaje de pérdidas	83.3%		

13 (65%) de las 20 pérdidas gestacionales correspondieron al primer trimestre: 7 (35%) de las 20 al segundo y no se observaron pérdidas en el tercer trimestre. Como se puede observar en la Grá

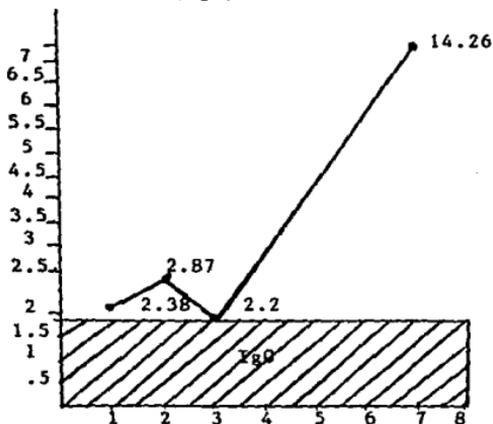
ficha No. 2.

Distribución de las pérdidas gestacionales en el grupo problema en 8/36 pacientes de acuerdo a la edad del embarazo.



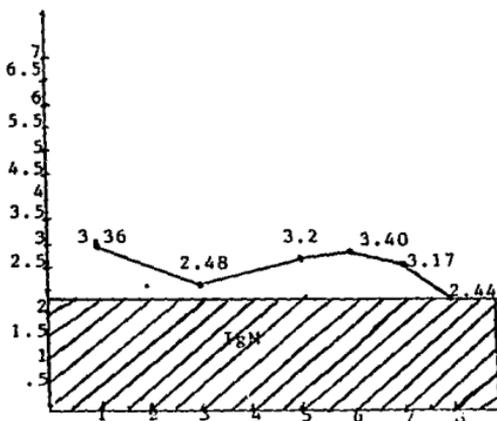
Niveles sericos elevados de
ACA en pacientes con pérdi-
da repetida de la gestación.(3)

(IgG)



Niveles sericos elevados de ACA
en pacientes con pérdida repetida
de la gestación. (4)

(IgM)

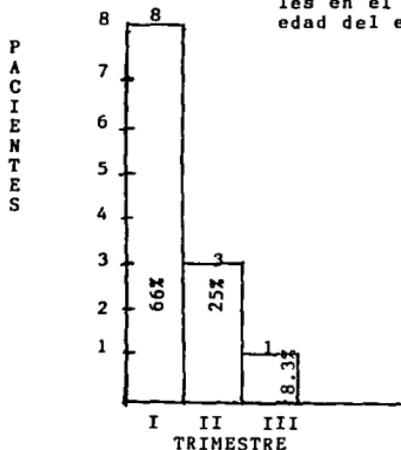


Las características generales del grupo control, se señalan en el cuadro No.11.

GRUPO CONTROL.

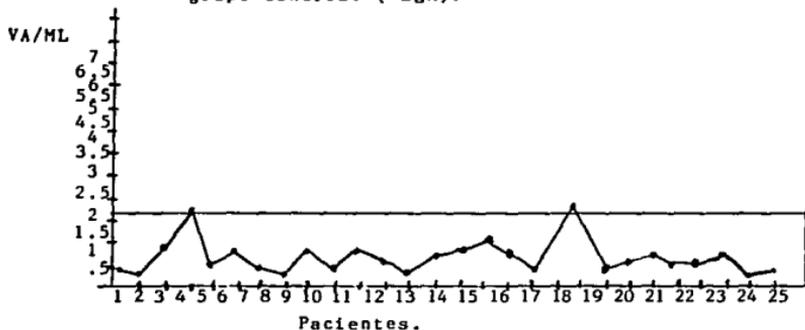
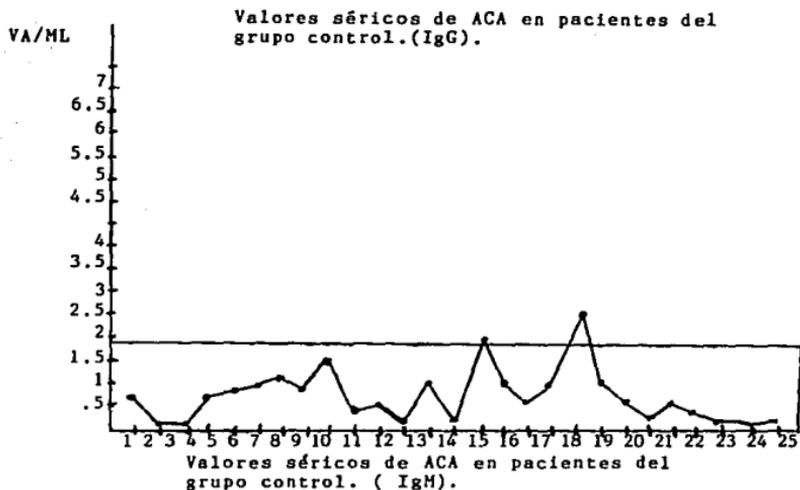
Característica	Min.	Max.	Total	%
Edad (años)	20	34		26.4
No.de Gestaciones	1	8	83	3.32
No.de pérdidas gestacionales.	0	2	12	14.45

De las pérdidas mencionadas, el 66% correspondieron al primer trimestre, es decir 8 pérdidas; 25% para el segundo, es decir 3 pérdidas y un 8.3% para el tercer trimestre, es decir 1 pérdida gestacional. Como se puede observar en la Gráfica No.5



Distribución de las pérdidas gestacionales en el grupo control, de acuerdo a la edad del embarazo.

Sólo dos pacientes de las 25 del grupo control resultaron con elevación de los ACA (IgG e IgM), como se ilustra en las gráficas No.6



CONCLUSIONES:

- 1.- Es importante la incidencia de autoanticuerpos antifosfolípidos, entre las pacientes con pérdida repetida de la gestación. 8 de 36 (22.2%).
- 2.- El porcentaje de pérdida repetida de la gestación, entre estas pacientes (8 de 36) es muy alta 83.3%, es decir 20 de 24 gestaciones.
- 3.- Se concluye igualmente que hay una relación estrecha entre niveles elevados de anticuerpos antifosfolípidos y pérdida repetida de la gestación; dado que las pacientes sin anticuerpos elevados tuvieron una tasa de pérdida 2.9 y las pacientes control de 0.48.
- 4.- La pérdida gestacional asociada a anticuerpos anticardiolipinas, ocurre principalmente en el primer trimestre de gestación.

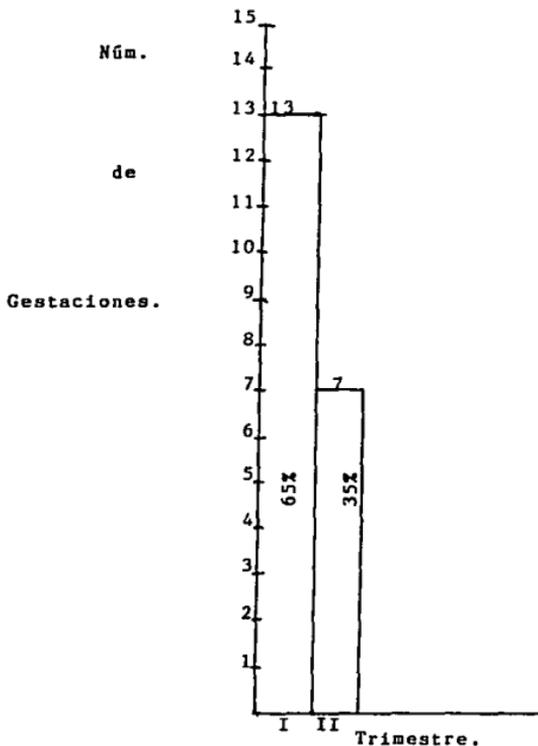
COMENTARIO:

La pérdida repetida de la gestación, está determinada por múltiples etiologías, dentro de las cuales la inmunológica ocupa aproximadamente un 40%, de acuerdo a lo establecido por Dudley en 1989 (1). Patrick Mac Neil, en 1991 encontró una estrecha relación entre la presencia y elevación de los aPL (ACA) y la presencia de pérdida repetida de la gestación, como se ha corroborado en el presente estudio. En revisiones de 1981 a 1989, se le da una incidencia del 29% a la asociación entre aPL y pérdida repetida de la gestación, siendo en un porcentaje del 81% atribuida a los anticuerpos anticardiolípidinas; como lo reporta Pattison y col en su estudio de 202 pacientes (2), lo cual es comparable a los resultados obtenidos en nuestro estudio en donde se tiene una incidencia del 22.2%, de la asociación mencionada.

Igualmente a los aPL se les ha asociado a cuadros de trombosis y trombocitopenia en un 42 y 23% respectivamente como se reporta por Patrick Mac Neil y cols (2); en nuestro estudio sólo una paciente tenía historia de trombosis venosa profunda, en embarazos previos que terminaron en pérdida del primer trimestre.

Es importante mencionar que la mayor incidencia de pérdida gestacional, se observa en el primer trimestre en este estudio, lo cual difiere de lo reportado en la literatura, en donde se menciona una incidencia mayor en el segundo y tercer trimestres. (2,3,4), como se puede observar en la Gráfica siguiente:

DISTRIBUCION DE PERDIDA GESTACIONAL DE LAS PACIENTES CON ELEVACION DE ACA, EN GRUPO PROBLEMA, DE ACUERDO A EDAD GESTACIONAL.



Las bases fisiopatológicas por las cuales los aPL llegan a producir la pérdida repetida de la gestación, no están aún bien dilucidadas; sin embargo se menciona que existe una lesión del endotelio vascular a nivel de la unidad materno-placentaria, lo que condiciona la formación de trombosis que interfieren con la circulación fetoplacentaria. Scott 1987 (5) y Lubbe 1985.

RESUMEN:

Durante el período comprendido del 20 de agosto al 29 de septiembre de 1992, se estudiaron un total de 61 pacientes, las cuales fueron divididas en dos grupos: 36 pacientes con pérdida repetida de la gestación, sin una causa obvia de su padecimiento constituyeron el grupo problema, y 25 pacientes embarazadas normales integraron el grupo control.

En el grupo problema, se tuvo un total de 90 pérdidas gestacionales de 121 embarazos para un porcentaje del 74.38%. En comparación con el grupo control, en donde se obtuvo un 14.45% de pérdidas gestacionales. Por otro lado, 8 de las 36 pacientes que integraron el grupo problema tuvieron elevación de ACA, para un porcentaje del 22.2% en comparación con el grupo control, en donde sólo dos pacientes de 25 tuvieron elevación de ACA. El porcentaje de pérdida gestacional fue de 83.3% para las pacientes con elevación de los ACA del grupo problema; en comparación con las dos pacientes del grupo control que tenían ACA elevados, las cuales no tuvieron pérdidas gestacionales.

Por último, el mayor número de pérdidas gestacionales, de las pacientes del grupo problema con elevación de los ACA, se presentó en el primer trimestre de la gestación con un 65%, es decir 13 de 20 pérdidas.

B I B L I O G R A F I A .

- 1.- Donald J.Dudley, MD."NEW APPROACHES TO RECURRENT PREGNANCY LOSS". *Clinical Obstetrics and Gynecology*.32;3: Sep.89.520-531.
- 2.- Patrick Mac Neil. "IMMUNOLOGY AND CLINICAL IMPORTANCE OF ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES". *Advances in Immunology*.49: 1991. 193-281.
- 3.- Hamid A.Hadi. "LUPUS ANTICOAGULANT AND ANTICARDIOLIPIN ANTIBODIES IN PREGNANCY: A REVIEW.I IMMUNOCHEMISTRY AND CLINICAL IMPLICATIONS". *Obstetrical and Gynecological Survey*. 45;11: 1990. 780-85.
- 4.- Hamid A.Hadi. "LUPUS ANTICOAGULANT AND ANTICARDIOLIPIN ANTIBODIES IN PREGNANCY: A REVIEW.II.DIAGNOSIS AND MANAGEMENT" *Obstetrical and Gynecological Survey*.45;11;1990.786-91.
- 5.- Scott. "IMMUNOLOGIC ASPECTS OF RECURRENT ABORTION AND FETAL DEATH". *Obstet Gynecol*. 70:4: 1987. 645-56.
- 6.- Parazzini. "ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES AND RECURRENT ABORTION". *Obstet Gynecol* 77:6;1991. 854-858.
- 7.- Infante-Rivard. "LUPUS ANTICOAGULANTS, ANTICARDIOLIPIN ANTIBODIES, AND FETAL LOSS". *The New England Journal of Medicine* 325; 15; 1991: 1063-6.
- 8.- Kiyamu.Toyoshima. " CORRELATION BETWEEN TRIMESTER OF FETAL WASTAGE AND ANTICARDIOLIPIN ANTIBODY TITER".*Int.Fetil*.36:2 1991. 89-92.
- 9.- C.J.Lockwood. " THE PREVALENCE AND BIOLOGIC SIGNIFICANCE OF LUPUS ANTICOAGULANT AND ANTICARDIOLIPIN ANTIBODIES IN A GENERAL OBSTETRIC POPULATION". *Am.J.Obstet Gynecol*.161:2;1989.
- 10.- Barbui. "ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES IN EARLY REPEATED ABORTIONS: A CAS-CONTROLLED STUDY". *Fertility and Sterility*.50;4 1988. 589-92.