

PREMIO FASGO 2015

SAF Y TRIPLE POSTIVIDAD.

¿UN NUEVO FACTOR DE RIESGO?

EVOLUCIÓN Y RESULTADOS CON TERAPÉUTICA CONVENCIONAL

REFERENCIA 0033

ÍNDICE

INTRODUCCION.....	Página 3
OBJETIVO.....	Página 16
MATERIALES Y METODOS.....	Página 16
RESULTADOS.....	Página 32
DISCUSION.....	Página 44
CONCLUSIONES.....	Página 45
BIBLIOGRAFIA.....	Página 48

INTRODUCCIÓN

El **Síndrome Antifosfolípido (SAF)** es una enfermedad autoinmune sistémica (no órgano-específica) caracterizada por la asociación de **trombosis** de vasos arteriales o venosos y **morbilidad durante en el embarazo**, con presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (AAF).¹⁻⁵

Las perturbaciones que el SAF produce en la salud reproductiva son motivo de discusión y análisis. Diversos eventos obstétricos adversos han sido atribuidos a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos. No sólo abortos a repetición; también se mencionan partos pretérmino, preeclampsia o eclampsia severa precoz, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y hasta fracasos en la fertilización in vitro. Cuando alguna de estas complicaciones no revela una causa demostrable, estaría justificada la búsqueda de anticuerpos antifosfolipídicos y eventual terapia médica como requisito para disminuir los resultados adversos y valorar la evolución de las pacientes tratadas.

DIAGNOSTICO DE SAF:

El diagnóstico de SAF se realiza con la presencia de un criterio clínico y un criterio de laboratorio (presencia de anticuerpos anticardiolipinas IgG y/o IgM, y/o anticuerpos anti β 2 glicoproteína I IgG y/o IgM y/o anticoagulante lúpico) en dos o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia.⁶⁻⁸

1. Criterios clínicos:

A) Trombosis vascular:

Evidencia de uno o más eventos trombóticos arteriales o venosos por trombosis de pequeños vasos, confirmados por radiología, ultrasonografía, Doppler o por anatomía patológica (sin evidencia de inflamación en la pared vascular).^{7,8}

B) Morbilidad en el embarazo:

- I. Una o más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal después de la décima semana de gestación.⁷
- II. Uno o más partos prematuros de un neonato morfológicamente normal antes de las 32 semanas de gestación, debido a preeclampsia severa, eclampsia o insuficiencia placentaria severa.^{11,12,13}
- III. Tres o más abortos espontáneos, consecutivos, inexplicados, antes de la décima semana de gestación y habiendo excluido causas maternas, anatómicas, hormonales o cromosopatía materna o paterna.^{9,10}
- IV. Desprendimiento normoplacentario mayor del 50%.¹⁴

2. Criterios de laboratorio:

- I. Anticuerpos anticardiolipina de isotipo IgG y/o IgM en sangre, presentes en títulos mayores a 40 unidades (GPL o MPL) en dos o más ocasiones, con al menos 12 semanas de diferencia, medidos con estudio estandarizado de enzimoimmunoensayo.⁶⁻⁸
- II. Anticuerpo antilúpico presente en el plasma, en dos o más ocasiones, con al menos 12 semanas de separación, detectados de acuerdo con las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, con los siguientes pasos:
 - a. Coagulación dependiente de fosfolípidos prolongada, demostrada por test de *screening*: KPTT, tiempo de dilución del veneno de víbora Russell, tiempo de dilución de protrombina.⁶⁻⁸
 - b. Falla para corregir la coagulación al agregar plasma normal (pobre en plaquetas).⁶⁻⁸

- c. Disminución de la corrección del tiempo de coagulación prolongado en el test de *screening* con el agregado de fosfolípidos.⁶⁻⁸
- d. Exclusión de otras coagulopatías, por ejemplo, inhibidor del factor VIII.⁶⁻⁸

III. Anticuerpos anti β 2 glicoproteína I IgG y/o IgM en sangre, en títulos mayores a 40 unidades (GPL o MPL) en dos o más ocasiones, con al menos 12 semanas de diferencia, medidos con estudio estandarizado de enzimoimmunoensayo.⁶⁻⁸

CLASIFICACION DEL SAF

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune definida por la presencia de positividad persistente de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) como anticoagulante antilupico (LA) y / o anticuerpos anticardiolipina (aCL) y / o anti β 2Glicoprotein I (a β 2GPI); en el plasma de los pacientes con trombosis y / o la morbilidad embarazo.

El SAF se clasifica en: primario, asociado, catastrófico y seronegativo.

1) SAF primario: es aquel en que los síntomas del SAF no se asocian a otra enfermedad.

2) SAF asociado: así llamado a partir del Consenso de Sydney 2004, anteriormente conocido como secundario. Se lo puede hallar asociado a:

a) Enfermedades autoinmunes:

- LES.
- Artritis reumatoidea.
- Esclerodermia.

- Dermatomiosis-polimiositis.
- Enfermedad mixta del tejido conjuntivo.
- Síndrome de Sjögren.
- Vasculitis
- Púrpura trombocitopénica idiopática.
- Anemia hemolítica autoinmune.
- Tiroiditis de Hashimoto.
- Miastenia gravis.
- Diabetes mellitus.

b. Enfermedades infecciosas

- Bacterianas: tuberculosis, lepra, sífilis, borreliosis.
- Parasitarias: *Pneumocystis carinii*, malaria.
- Virales: VIH, mononucleosis, hepatitis.

c. Enfermedades hematológicas y neoplásicas

- Síndromes mieloproliferativos crónicos.
- Gammapatías monoclonales.
- Linfomas.
- Tumores sólidos: timoma, cáncer de pulmón, riñón, ovario, cuello uterino y próstata.

d. Inducidos por drogas

- Clorpromacina.
- Procainamida.
- Quinidina.
- Hidralacina.

- Fenitoína.

e. Otras enfermedades

- Insuficiencia renal terminal.

- Enfermedad injerto *versus* huésped.

3) El SAF catastrófico¹⁵: descrito en 1992 por Asherson, se manifiesta como un síndrome agudo y severo caracterizado por múltiples oclusiones vasculares de aparición simultánea o en menos de una semana. Afecta a por lo menos tres diferentes órganos sistémicos, con confirmación histopatológica de oclusión de pequeños vasos de tejidos u órganos (con evidencia significativa de trombosis, puede coexistir vasculitis).

Se trata de una microangiopatía trombótica que representa menos del 1% de todos los SAF, aunque su mortalidad es cercana al 50%, generalmente por falla multiorgánica. La mayoría aparece en un SAF primario. Los órganos afectados con mayor frecuencia son riñón, pulmones, sistema nervioso central (SNC), corazón y piel.

Como factores predisponentes para su desencadenamiento, se mencionan: infecciones, especialmente respiratorias, el 35%; cirugía o traumas, el 13%; neoplasias, el 8%; suspensión de anticoagulación, el 8%; complicaciones obstétricas, el 6%; brote lúpico, el 5% y anovulatorios, el 3%.

Puede hallarse asociado a la presencia de artritis reumatoidea, síndrome de Sjögren, esclerodermia o empleo de tiazidas o captopril.

4) El SAF seronegativo¹⁶: comprende a aquellos pacientes que si bien presentan criterios clínicos de diagnóstico, sus criterios clásicos de laboratorio son informados reiteradamente como negativos.

Si estos pacientes presentaban criterios alternativos, debían ser considerados portadores del síndrome y autorizarse el tratamiento. El laboratorio debe repetirse cada 3

meses por el término de dos años y, recién entonces, si continuaban siendo negativos, se descartaba la enfermedad.

Los criterios alternativos mencionados son la presencia de:

1. Livedo reticularis.
2. Soplos.
3. Convulsiones.
4. Migraña juvenil.
5. Pérdida de memoria.
6. Sequedad de ojos.
7. Anticuerpos antitiroideos.
8. Anticuerpos antimitocondriales.
9. Disminución de C4.
10. Disminución de plaquetas.

SAF Y EMBARAZO:

Los mecanismos por los cuales este síndrome causa patología obstétrica parecerían estar relacionados con anomalías en el proceso de placentación y en la función placentaria. Esto se atribuye presuntamente a una vasculopatía caracterizada por ausencia de los cambios fisiológicos normales en los segmentos miométriales de las arterias espiraladas (ramas terminales de las arterias uterinas), como necrosis fibrinoide de la media y proliferación fibroblástica de la íntima¹⁷. La vasculopatía de las arterias espiraladas determina una disminución del flujo sanguíneo maternal de los espacios intervellosos así como el intercambio gaseoso y el aporte de nutrientes al feto.

Los anticuerpos antifosfolipídicos parecen tener un efecto local sobre el trofoblasto y las células villi, que llevarían a la reducción de la producción de anexina V (proteína placentaria anticoagulante) con la consiguiente inhibición de sus funciones anticoagulantes.¹⁸

A. PRIMER TRIMESTRE:

ABORTO RECURRENTE

Sabemos que entre un 7 y 25% de los abortos recurrentes no explicados por otras causas están asociados a la presencia de AAF.¹⁹

B. SEGUNDO TRIMESTRE:

MUERTE FETAL²⁰

La muerte fetal está habitualmente precedida por restricción en el crecimiento fetal intrauterino, oligohidramnios y anomalías cardíacas fetales, todos ellos signos de insuficiencia útero-placentaria.

C. TERCER TRIMESTRE:

MUERTE FETAL

PREECLAMPSIA SEVERA

INSUFICIENCIA ÚTEROPLACENTARIA

RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO

PREMATURIDAD

DESPRENDIMIENTO PLACENTARIO

La preeclampsia se define como presencia de hipertensión arterial, proteinuria y edema; ocurre entre un 18-48% de las pacientes con SAF²⁰, mientras que en estudios que

incluyen pacientes con preeclampsia no seleccionada, la prevalencia de AAF se encuentra entre un 12-17%.²¹

La insuficiencia placentaria aparece aproximadamente en un 30% de las pacientes con SAF.²²

La restricción en el crecimiento fetal intrauterino se presenta en el 12% de estas pacientes, siendo esto significativo ya que en embarazos normales sólo ocurre en el 2% de los casos.²³

El parto prematuro, otra complicación que padecen las pacientes con SAF y embarazo, se observa en el 12% de los casos, mientras que en la población normal sólo se registra en el 4%.²³

También podemos encontrar desprendimiento normoplacentario, que debe ser mayor al 50% para ser considerado un criterio clínico (modificación realizada en Sydney – Australia en el 2004).¹⁴

Con respecto a la fertilidad, ésta no parece estar relacionada con el SAF.²⁴

Durante todo el embarazo se puede presentar trombosis materna, arterial o venosa.

En el puerperio el tromboembolismo pulmonar y el stroke son las complicaciones más temidas^{25,26}. En este período también ha sido descrito lo que se conoce con el nombre de síndrome pulmonar post-parto, caracterizado por la presencia de enfermedad pleuropulmonar y cardiaca. La paciente presenta fiebre, edema pulmonar, hipertensión pulmonar, trastorno de la conducción cardiaca e insuficiencia renal.²⁷

Pacientes con SAF y trombosis previas deben ser cuidadosamente controladas durante todo el embarazo, ya que este por sí mismo supone un riesgo adicional para el desarrollo de trombosis tanto arterial como venosa.

TRATAMIENTO DEL SAF:

El tratamiento de pacientes con SAF es motivo de permanente controversia y revisión para tratar de alcanzar el manejo terapéutico óptimo²⁸.

La mayor parte de la información deriva de trabajos retrospectivos, dado que el escaso número de pacientes dificulta la proyección de adecuados estudios prospectivos²⁹.

El objetivo terapéutico **no** debe ser la reducción o eliminación de los anticuerpos específicos mediante terapias inmunosupresoras, puesto que no se ha demostrado la correlación entre el nivel de tales anticuerpos y las manifestaciones trombóticas³⁰.

Si, tal como lo mencionamos, casi todas las manifestaciones clínicas del SAF dependen de accidentes trombóticos^{31,32}, resulta natural que su manejo implique la utilización de *antiagregantes plaquetarios* y/o *anticoagulantes*³³.

Tratamiento Convencional:

- ASPIRINA: 100 mg/día.
- HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR: 40mg S.C./día

Tratamiento Adicional:

- GAMMAGLOBULINA: 300 a 400 mg/kg/día, 5 días por mes.5 meses
- PREDNISONA: 4 a 80 mg/día.
- HIDROXICLOROQUINA 200 mg c/12 h.

El tratamiento adicional, implica la utilización de Gammablogulina y/o Prednisona y/o Hidroxicloroquina, como adicional a el tratamiento de Heparina+Asprina. Esta medicación se utiliza en la actualidad solo ante el fracaso del tratamiento convencional.

Esquemas terapéuticos:

- Pacientes con Criterio Clínico para SAF que presenten niveles de Anticardiolipina y/o Anti-β2GP1 mayores de 40 unidades y/o AL positivo: ASPIRINA + HEPARINA.
- Pacientes con SAF, en las que fracasó el esquema anterior: ASPIRINA + HEPARINA + CORTICOIDES o HIDROXICLOROQUINA o GAMMAGLOBULINA.
- Pacientes con SAF asociado, generalmente a Lupus Eritematoso Sistémico (LES): ASPIRINA + HEPARINA + CORTICOIDES y/o HIDROXICLOROQUINA.

FACTORES DE RIESGO

El tratamiento convencional falla en alrededor de un 20% de las mujeres embarazadas con SAF. Hoy en día nuevos estudios han identificado factores de riesgo relacionados con malos resultados obstétricos con tratamiento convencional ³⁵. Bramham y cols encontró en sus investigaciones, que las mujeres con SAF trombóticos tienen mayores tasas de complicaciones en el embarazo, como parto prematuro, en comparación con aquellas mujeres con APS y sin antecedentes de trombosis ³⁶. Danowski y cols identificó al LES como un factor de riesgo independiente asociado con la pérdida del embarazo en pacientes de APS ³⁷. Capucci y cols, informó que un Doppler alterado a nivel de las arterias uterinas se asocia a complicaciones en el embarazo en pacientes SAF positivas y con enfermedades autoinmunes y/o enfermedad trombóticas. Simchen y cols ³⁸, confirmaron que las mujeres embarazadas con SAF y altos títulos de anticuerpos antifosfolípidos positivos son un grupo de riesgo. Más recientemente, Ruffati y cols evaluó la relación entre el perfil de laboratorio y las características clínicas de madres con SAF, identificando una asociación entre el perfil de anticuerpos *triple positivo*, antecedentes *de trombosis* arterial o venosa y / o la presencia

de una enfermedad autoinmune (LES), con malos resultados perinatales y complicaciones gestacionales.³⁵

Teniendo en cuenta estas investigaciones, hemos considerado que, los pacientes con SAF no deben ser estudiados como un grupo homogéneo, y deben ser estratificados de acuerdo a los factores de riesgo. Consideramos que la identificación de estos factores de riesgo asociados al fracaso del embarazo podría ser utilizado como una herramienta para clasificar estas mujeres en diferentes grupos de riesgo.³⁵

Teniendo en cuenta que el tratamiento adicional, se plantea solo ante el fracaso del tratamiento convencional, es necesario identificar un subgrupo de pacientes con *alto riesgo*, y evaluar si estos se verán beneficiados con la utilización del tratamiento adicional, sin la necesidad de esperar la falla de tratamiento convencional. Dentro de estos grupos de alto riesgo, el que resulta mas prometedor por lo expuesto en la bibliografía mundial, especialmente por la Dra. Ruffati, es el del grupo de *triple positividad* (siendo este el factor de riesgo de mayor impacto)³⁵⁻³⁷

_OBJETIVOS

MATERIALES Y MÉTODOS

OBJETIVOS:

Identificar el *impacto* de los diferentes Factores de Riesgo en los resultados perinatales de pacientes con SAF Obstétrico tratados con Aspirina y Heparina durante el embarazo.

DISEÑO:

Trabajo observacional retrospectivo

MATERIAL Y MÉTODOS

POBLACIÓN:

Se incluyeron 106 mujeres con SAF y embarazo que concurrieron a el Consultorio de Alto riesgo de nuestro Hospital entre los años 2007-2014.

Todas las pacientes con SAF fueron tratadas durante su embarazo con el tratamiento convencional, incluyendo dosis bajas de aspirina + heparina de bajo peso molecular. Sólo los pacientes con LES fueron también tratados con hidroxicloroquina si fue necesario.

Se evaluó el impacto de los siguientes *factores de riesgo*, en los resultados perinatales de pacientes con SAF y tratadas con el esquema convencional:

1) Perfil de anticuerpos antifosfolipido (dentro de este grupo se dividió a los pacientes en 3 grupos de riesgo)

a) Triple positividad: los 3 anticuerpos positivos (aCL positivo + a β 2GPI positivo + AL positivo)

b) Doble Positividad: 2 de los 3 anticuerpos antifosfolípidos positivos, en cualquier combinación.

c) Simple Positividad: un solo anticuerpo positivo para SAF.

2) Presencia de enfermedades autoinmunes (LES)

Otros factores de riesgo, como el impacto del antecedente de trombosis anterior, no fueron evaluados, por la baja prevalencia del evento.

CRITERIOS DE INCLUSION

1 .Pacientes con Diagnostico de SAF, que atendieron su embarazo en este centro, en los años 2007-2014.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Presencia de otras trombofilias
2. Enfermedades endocrinológicas
3. Alteraciones anatómicas
4. inicio tardío del tratamiento (luego de la 6ta semana)
5. otras condiciones clínicas asociadas (EPOC, Ins Renal, insuficiencia cardiaca, etc.)

MUESTREO

Se ingresaron a todas las pacientes que consultaron al centro de estudio y cumplieron con los criterios de inclusión, entre los periodos 2007-2014

Todas las pacientes fueron atendidas con el mismo protocolo de atención y seguimiento, utilizado en nuestro consultorio.

PROTOCOLO DE ATENCIÓN Y SEGUIMIENTO

Las pacientes incluidas en este trabajo fueron manejadas por un equipo multidisciplinario, formado por obstetra, hematólogo, inmunólogo y neonatólogo, con participación eventual de otros especialistas y el Servicio de Laboratorio, aplicando un protocolo predeterminado, en búsqueda de mejorar los resultados perinatales.

EL Protocolo de Atención y Seguimiento consiste en:

Control Materno Fetal

Precoz, frecuente y completo, con examen clínico-obstétrico exhaustivo, donde no sólo se cuantifica la curva ponderal, la altura uterina, tensión arterial y latidos fetales, sino que también se realiza un examen clínico riguroso, con el objeto de descubrir síntomas o signos, que permitan pesquisar patología concomitante, o una exacerbación de la enfermedad de base.

PRECOZ: de manera temprana, desde que se confirma la gestación (preferentemente en el primer trimestre), para permitir la ejecución de acciones de fomento, protección y recuperación de la salud y la detección de signos de enfermedad y factores de riesgo.

FRECUENTE: repetido a menudo, con periodicidad adaptada a valoración de riesgo.

COMPLETO: tomando en cuenta la salud integral de la gestante y atendiendo tanto al examen de la misma, como al crecimiento del producto, la atención nutricional y odontológica, inmunizaciones y educación para la salud.

El control deberá agotar por completo todas las variables.

La observación directa de cada paciente y eventual tratamiento, se cumplirá en forma minuciosa, exacta y precisa en búsqueda de descubrir indicios, señales o fenómenos reveladores que permitan indagar acerca de la aparición de enfermedades que aparezcan conjuntamente o agraven y/o aviven la principal, especialmente trombosis arterial o venosa.

Laboratorio General

Se realizará con periodicidad mensual. El examen de laboratorio general comprende:

1. Hemograma con recuento de plaquetas.
2. Glucemia
3. Uremia, uricemia, creatininemia.
4. Hepatograma,
5. Tiempo de Quick.
6. KPTT.
7. VDRL, inmunofluorescencia para Toxoplasmosis y Chagas
8. Orina completo, con sedimento y urocultivo.

Valoración Del Crecimiento Fetal

Se realizará mediante medición de altura uterina La medición seriada de la altura uterina es un método de rastreo simple, razonablemente exacto y de utilidad práctica, que permite valorar de manera indirecta el crecimiento global del feto.

Ecografía

Seriada en las semanas 8, 12, 16, 24, 28, 32, 36, 40.

Monitoreo Fetal Electronico Anteparto

A partir de las 28 semanas cada 7 días y a partir de las 32 cada 3 días.

Flujometría (Doppler)

Se realizará a partir de la semana 24 con periodicidad quincenal.

TRATAMIENTO

El tratamiento preconizado en este Protocolo, recurre a la administración de:

Aspirina: 100 mg. Vía oral cada 24 hs.

Heparina de b.p.m (Enoxaparina) 40 mg. Vía Subcutánea 1 ampolla cada 24 hs.

Ambas medicaciones se realiza desde el inicio del embarazo, es decir a penas la paciente toma conocimiento del mismo y consulta, suspendiéndose la Aspirina en la semana 36 y la Heparina 24 horas antes del trabajo de parto reanudandose 24 hs. después hasta completar los 10 días post parto.

FINALIZACIÓN DEL EMBARAZO

Se aguarda el inicio espontáneo del trabajo de parto. Con embarazo a término y cuello maduro, se indica inducción al parto. *La cesárea programada no es sugerida en este protocolo.*

VARIABLES ANALIZADAS

Fueron 106 embarazadas con Síndrome Antifosfolipídico que cumplieron con el Protocolo, en quienes se consignaron variables referidas a edad materna, antecedentes familiares, personales y obstétricos. En el embarazo actual: *Perdida de embarazo, Muerte intrauterina, complicaciones gestacionales y Recién Nacido vivo.*

Se consideraron 3 END POINTS:

- 1. PERDIDA DE EMBARAZO**
- 2. COMPLICACIONES GESTACIONALES**
- 3. RECIEN NACIDO VIVO**

Se compararon los End Points después del tratamiento en los diferentes grupos de riesgo

VARIABLES ANALIZADAS

DIAGNOSTICO GENERAL

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	SAF + A,REUMATOIDEA	1	,9	,9	,9
	SAF OBSTETRICO	83	78,3	78,3	79,2
	SAF OBS + AR	1	,9	,9	80,2
	SAF OBS + ENF MIXTA	1	,9	,9	81,1
	SAF OBS + LUPUS (LES)	7	6,6	6,6	87,7
	SAF OBS + LES + ESD	1	,9	,9	88,7
	SAF OBS + LES + PTI	1	,9	,9	89,6
	SAF OBS + SJORGREN	1	,9	,9	90,6
	SAF OBS REFRACTARIO	5	4,7	4,7	95,3
	SAF OBS+ TROMBOSIS	1	,9	,9	96,2
	SAF OBS TROMBÓTICO	1	,9	,9	97,2
	SAF TRO + LES + PTI	1	,9	,9	98,1
	SAF TROMBÓTICO	1	,9	,9	99,1
	SAF TROM. OBSTÉTICO	1	,9	,9	100,0
	Total	106	100,0	100,0	

ESD: Esclerodermia

PTI:Púrpura Trombocitopénica Idiopática

ANTECEDENTES OBSTETRICOS

GESTACIONES

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1	5	4,7	4,7	4,7
	2	20	18,9	18,9	23,6
	3	26	24,5	24,5	48,1
	4	24	22,6	22,6	70,8
	5	16	15,1	15,1	85,8
	6	9	8,5	8,5	94,3
	7	3	2,8	2,8	97,2
	8	3	2,8	2,8	100,0
	Total	106	100,0	100,0	

ABORTO MENOR 10 SEMANAS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	31	29,2	29,2	29,2
	1	18	17,0	17,0	46,2
	2	27	25,5	25,5	71,7
	3	21	19,8	19,8	91,5
	4	7	6,6	6,6	98,1
	5	1	,9	,9	99,1
	7	1	,9	,9	100,0
	Total	106	100,0	100,0	

ABORTO MAYOR A 10 SEMANAS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	70	66,0	66,0	66,0
	1	23	21,7	21,7	87,7
	2	8	7,5	7,5	95,3
	3	2	1,9	1,9	97,2
	4	1	,9	,9	98,1
	5	1	,9	,9	99,1
	6	1	,9	,9	100,0
	Total	106	100,0	100,0	

FETO MUETO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	57	53,8	53,8	53,8
	1	32	30,2	30,2	84,0
	2	16	15,1	15,1	99,1
	3	1	,9	,9	100,0
	Total	106	100,0	100,0	

PREMATUREZ

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	80	75,5	75,5	75,5
	1	23	21,7	21,7	97,2
	2	3	2,8	2,8	100,0
	Total	106	100,0	100,0	

NACIDOS A TÉRMINO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	61	57,5	57,5	57,5
	1	24	22,6	22,6	80,2
	2	18	17,0	17,0	97,2
	3	3	2,8	2,8	100,0
	Total	106	100,0	100,0	

RCIU

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	89	84,0	84,0	84,0
	1	17	16,0	16,0	100,0
	Total	106	100,0	100,0	

DPNI

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	104	98,1	98,1	98,1
	1	2	1,9	1,9	100,0
	Total	106	100,0	100,0	

BAJO PESO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	97	91,5	91,5	91,5
	1	9	8,5	8,5	100,0
	Total	106	100,0	100,0	

HTA GESTACIONAL

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	89	84,0	84,0	84,0
	1	17	16,0	16,0	100,0
	Total	106	100,0	100,0	

CESAREA ANTERIOR

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	68	64,2	64,2	64,2
	1	32	30,2	30,2	94,3
	2	6	5,7	5,7	100,0
	Total	106	100,0	100,0	

DBT GESTACIONAL

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	104	98,1	99,0	99,0
	1	1	,9	1,0	100,0
	Total	105	99,1	100,0	
Perdidos	Sistema	1	,9		
Total		106	100,0		

HTA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	98	92,5	92,5	92,5
	1	8	7,5	7,5	100,0
	Total	106	100,0	100,0	

DBT

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	106	100,0	100,0	100,0

HIPOTIROIDISMO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	96	90,6	90,6	90,6
	1	10	9,4	9,4	100,0
	Total	106	100,0	100,0	

TROMBOSIS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	101	95,3	95,3	95,3
	1	5	4,7	4,7	100,0
	Total	106	100,0	100,0	

HISTORIA FAMILIAR DE TROMBOSIS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	104	98,1	98,1	98,1
	1	2	1,9	1,9	100,0
	Total	106	100,0	100,0	

AUTOINMUNES

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	88	83,0	83,0	83,0
	LES	9	8,5	8,5	91,5
	2	2	1,9	1,9	93,4
	3	1	,9	,9	94,3
	4	2	1,9	1,9	96,2
	5	1	,9	,9	97,2
	6	1	,9	,9	98,1
	7	1	,9	,9	99,1
	8	1	,9	,9	100,0
	Total	106	100,0	100,0	

TRIPLE +

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	92	86,8	86,8	86,8
	1	14	13,2	13,2	100,0
	Total	106	100,0	100,0	

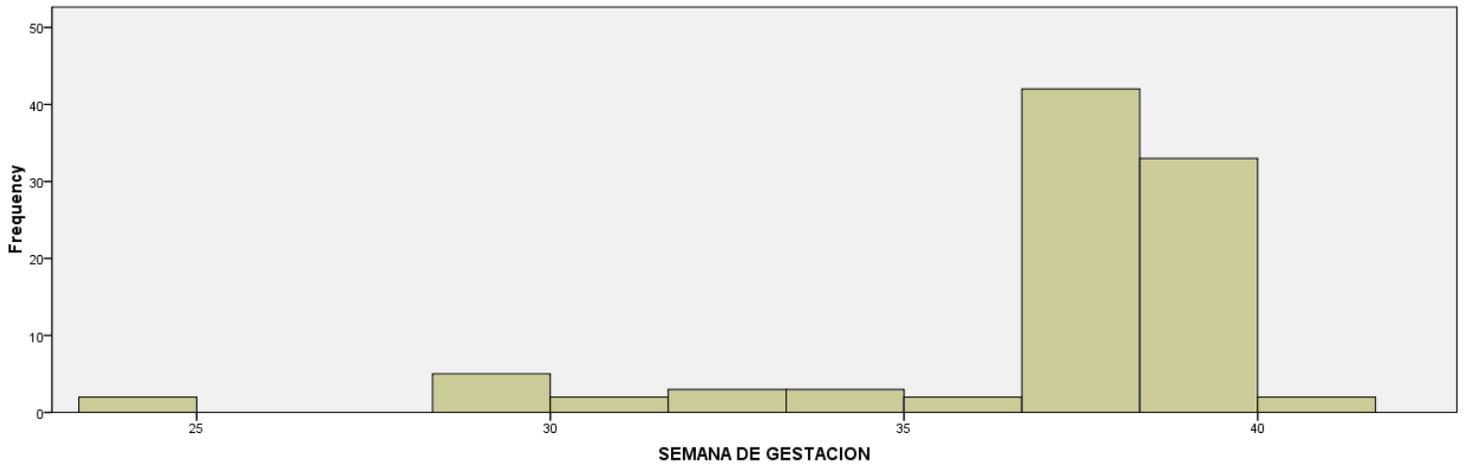
DOBLE +

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	95	89,6	89,6	89,6
	1	11	10,4	10,4	100,0
	Total	106	100,0	100,0	

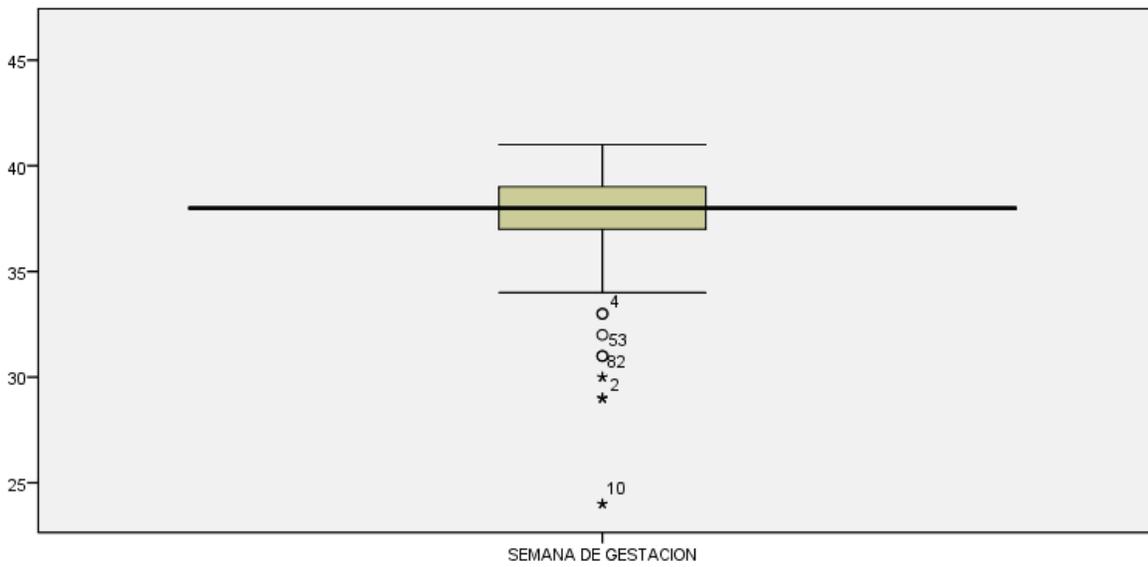
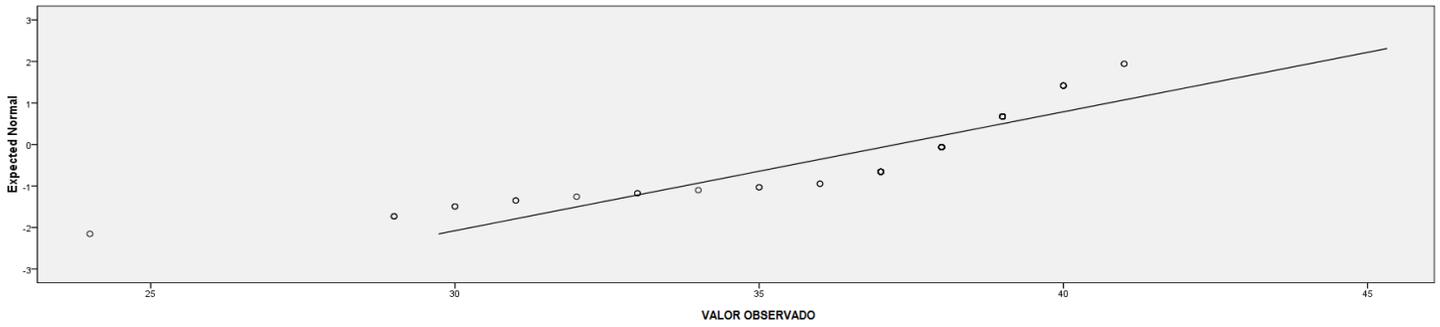
SIMPLE +

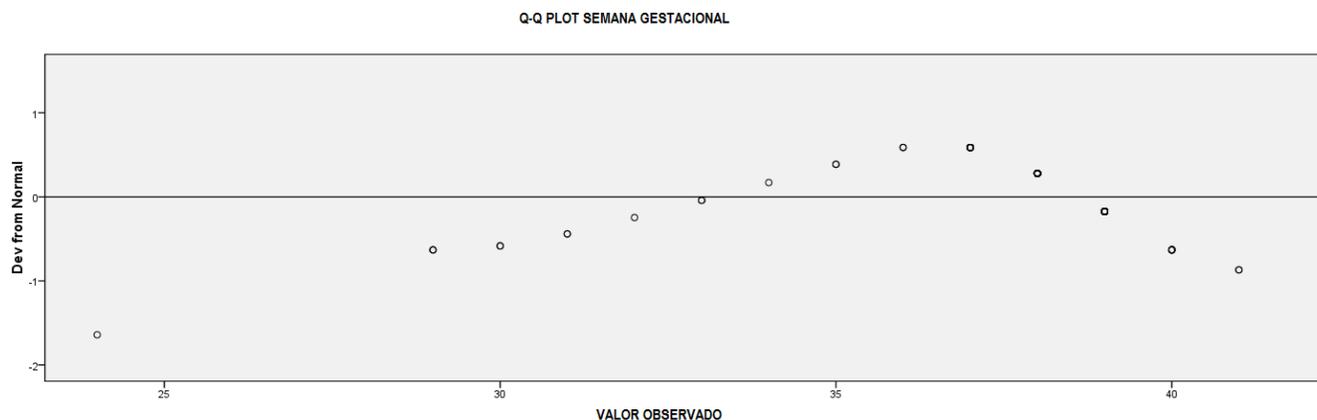
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	25	23,6	23,6	23,6
	1	81	76,4	76,4	100,0
	Total	106	100,0	100,0	

HISTOGRAMA



Q-Q PLOT SEGUN SEMANA GESTACIONAL





VARIABLES ANALIZADAS EN EL NUEVO EMBARAZO

FETO MUERTO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	no	99	93,4	93,4	93,4
	si	7	6,6	6,6	100,0
	Total	106	100,0	100,0	

COMPLICACIONES

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	87	82,1	82,1	82,1
	1	8	7,5	7,5	89,6
	2	5	4,7	4,7	94,3
	3	6	5,7	5,7	100,0
	Total	106	100,0	100,0	

1=prematureo, 2=HIE y 3=RCIU

ABORTO

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	95	89,6	89,6	89,6
	1	11	10,4	10,4	100,0
	Total	106	100,0	100,0	

RN VIVO

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	18	16,0	16,0	16,0
	1	88	84,0	84,0	100,0
	Total	106	100,0	100,0	

PERDIDA DE EMBARAZO

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	88	83,0	83,0	83,0
	1	18	17,0	17,0	100,0
	Total	106	100,0	100,0	

RESULTADOS

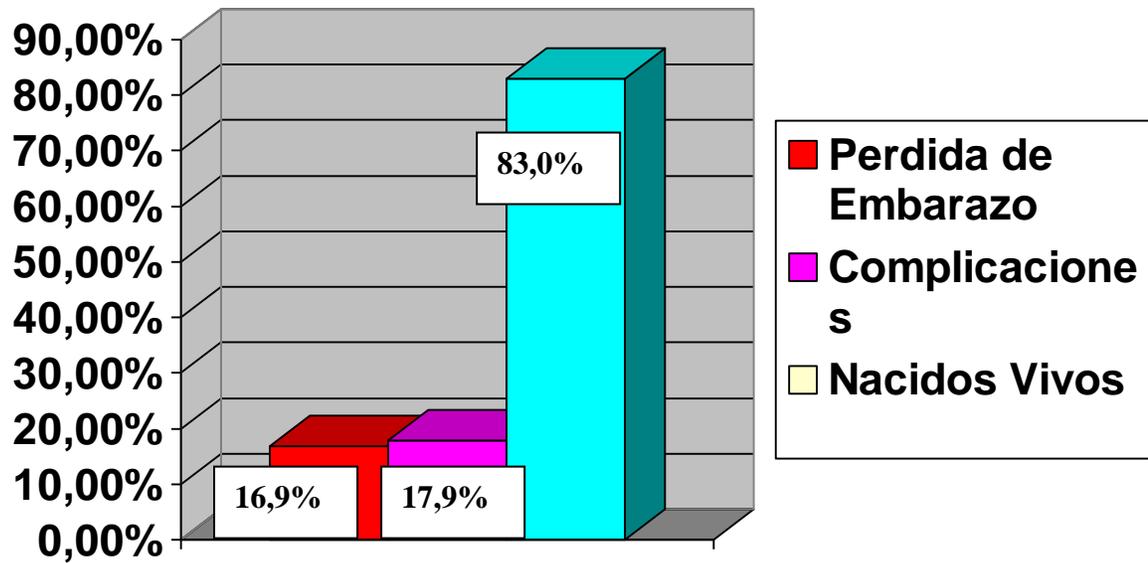
RESULTADOS:

En 106 mujeres con SAF y embarazo, tratados con AAS y HBPM:

Perdida de embarazo: 16,9% (18/106)

Complicaciones: 17,92% (19/106)

Nacidos Vivos: 83,0% (88/106)



GRUPO DE RIESGO IA:

A) Los pacientes del *grupo de riesgo IA*: Triple positividad de anticuerpos antifosfolipido, mostraron tener asociación con pérdidas de embarazo y complicaciones gestacionales. Los resultados fueron **estadísticamente significativos**

PERDIDA DE EMBARAZO

			perdida de embarazo		Total
			0	1	
TRIPLE +	0	Count	80	12	92
		% within perdida de embarazo	90,9%	66,7%	86,8%
	1	Count	8	6	14
		% within perdida de embarazo	9,1%	33,3%	13,2%
Total		Count	88	18	106
		% within perdida de embarazo	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	7,661^a		1,006		
Continuity Correction ^b	5,692	1	,017		
Likelihood Ratio	6,216	1	,013		
Fisher's Exact Test				,013	,013
Linear-by-Linear Association	7,589	1	,006		
N of Valid Cases ^b	106				

Prueba de Chi-cuadrado para Perdida de embarazo (p=0,006) y Fisher (p=0,013)
ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVO

COMPLICACIONES GESTACIONALES

			TRIPLE +		Total
			0	1	
complicacdicotomica	0	Count	71	6	77
		% within TRIPLE +	84,5%	54,5%	81,1%
	1	Count	13	5	18
		% within TRIPLE +	15,5%	45,5%	18,9%
Total		Count	84	11	95
		% within TRIPLE +	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	5,692 ^a	1	,017		
Continuity Correction ^b	3,907	1	,048		
Likelihood Ratio	4,691	1	,030		
Fisher's Exact Test				,031	,031
Linear-by-Linear Association	5,632	1	,018		
N of Valid Cases ^b	95				

Prueba de Chi-cuadrado para complicaciones gestacionales (p=0,017) y Fisher (p=0,031) ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVO

GRUPO DE RIESGO IB:

B) Los pacientes del *grupo de riesgo IB*: DOBLE positividad de anticuerpos antifosfolipido, mostraron **NO** tener asociación con pérdidas de embarazo y complicaciones gestacionales.

PERDIDA DE EMBARAZO

			perdida de embarazo		Total
			0	1	
DOBLE +	0	Count	79	16	95
		% within perdida de embarazo	89,8%	88,9%	89,6%
	1	Count	9	2	11
		% within perdida de embarazo	10,2%	11,1%	10,4%
Total		Count	88	18	106
		% within perdida de embarazo	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,013^a		1,911		
Continuity Correction ^b	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,012	1	,912		
Fisher's Exact Test				1,000	,593
Linear-by-Linear Association	,012	1	,911		
N of Valid Cases ^b	106				

Prueba de Chi-cuadrado para Perdida de embarazo (p=0,911) y Fisher (p=0,593) NO SIGNIFICATIVO

COMPLICACIONES GESTACIONALES

			DOBLE +		Total
			0	1	
complicacdicotomica	0	Count	68	9	77
		% within DOBLE +	80,0%	90,0%	81,1%
	1	Count	17	1	18
		% within DOBLE +	20,0%	10,0%	18,9%
Total		Count	85	10	95
		% within DOBLE +	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,583^a		1,445		
Continuity Correction ^b	,113	1	,736		
Likelihood Ratio	,667	1	,414		
Fisher's Exact Test				,681	,396
Linear-by-Linear Association	,576	1	,448		
N of Valid Cases ^b	95				

Prueba de Chi-cuadrado para Perdida de embarazo (p=0,445) y Fisher (p=0,681) NO SIGNIFICATIVO

GRUPO DE RIESGO IC:

c) Los pacientes del *grupo de riesgo IC*: SIMPLE positividad de anticuerpos antifosfolipido, mostraron **NO** tener asociación con pérdidas de embarazo y complicaciones gestacionales. Parecería estar asociado a una buena respuesta a tratamiento.

PERDIDA DE EMBARAZO

			perdida de embarazo		Total
			0	1	
SIMPLE +	0	Count	17	8	25
		% within perdida de embarazo	19,3%	44,4%	23,6%
1	Count	71	10	81	
	% within perdida de embarazo	80,7%	55,6%	76,4%	
Total	Count	88	18	106	
	% within perdida de embarazo	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	5,235^a		,022		
Continuity Correction ^b	3,933	1	,047		
Likelihood Ratio	4,692	1	,030		
Fisher's Exact Test				,033	,028
Linear-by-Linear Association	5,185	1	,023		
N of Valid Cases ^b	106				

Prueba de Chi-cuadrado para Perdida de embarazo (p=0,22) y Fisher (p=0,33) NO SIGNIFICATIVO

COMPLICACIONES GESTACIONALES

			SIMPLE +		Total
			0	1	
complicacdicotomica	0	Count	15	62	77
		% within SIMPLE +	71,4%	83,8%	81,1%
	1	Count	6	12	18
		% within SIMPLE +	28,6%	16,2%	18,9%
Total	Count	21	74	95	
	% within SIMPLE +	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,626^a	1	,202		
Continuity Correction ^b	,921	1	,337		
Likelihood Ratio	1,511	1	,219		
Fisher's Exact Test				,217	,168
Linear-by-Linear Association	1,609	1	,205		
N of Valid Cases ^b	95				

Prueba de Chi-cuadrado para COMPLICACIONES GESTACIONALES (p=0,202) y Fisher (p=0,217) NO SIGNIFICATIVO

GRUPO DE RIESGO II:

d) Los pacientes del *grupo de riesgo II*: pacientes con enfermedades autoinmunes, mostraron **NO** tener asociación con pérdidas de embarazo y complicaciones gestacionales.

			perdida de embarazo		Total
			0	1	
autoinmuniadlupica	0	Count	73	15	88
		% within perdida de embarazo	83,0%	83,3%	83,0%
	1	Count	6	3	9
		% within perdida de embarazo	6,8%	16,7%	8,5%
	2	Count	9	0	9
		% within perdida de embarazo	10,2%	,0%	8,5%
Total	Count	88	18	106	
	% within perdida de embarazo	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	3,548 ^a	2	,170
Likelihood Ratio	4,764	2	,092
Linear-by-Linear Association	,463	1	,496
N of Valid Cases	106		

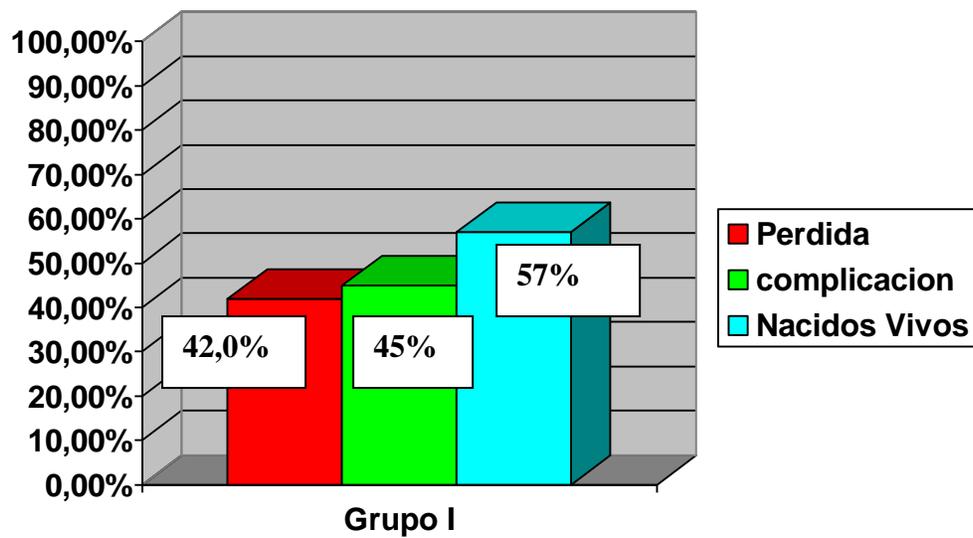
Prueba de Chi-cuadrado para Perdida de embarazo (p=0,170) NO SIGNIFICATIVO

A. Grupo IA: **Pacientes con triple positividad**

Pérdida de Embarazo: 42% (6/14)

Complicaciones Gestacionales: 45% (5/11)

Nacidos vivos: 57% (8/14)

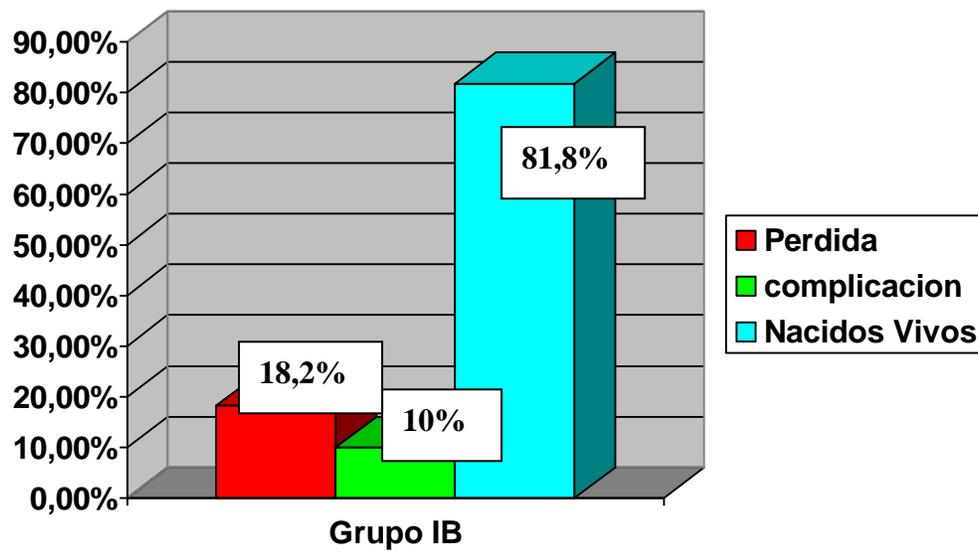


B) Grupo IB: **Pacientes con doble positividad**

Pérdida de Embarazo: 18,2% (2/11)

Complicaciones Gestacionales 10% (1/10)

Nacidos vivos: 81,8% (9/11)

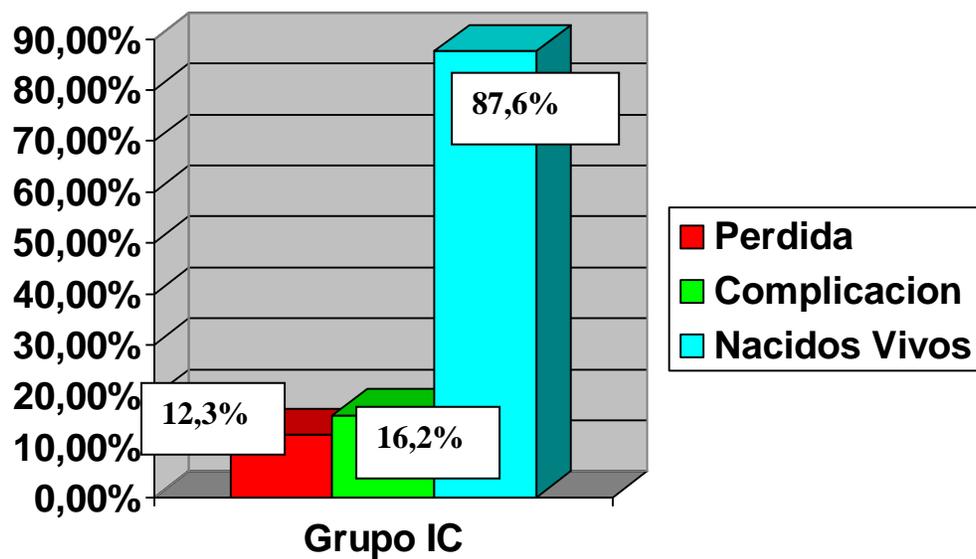


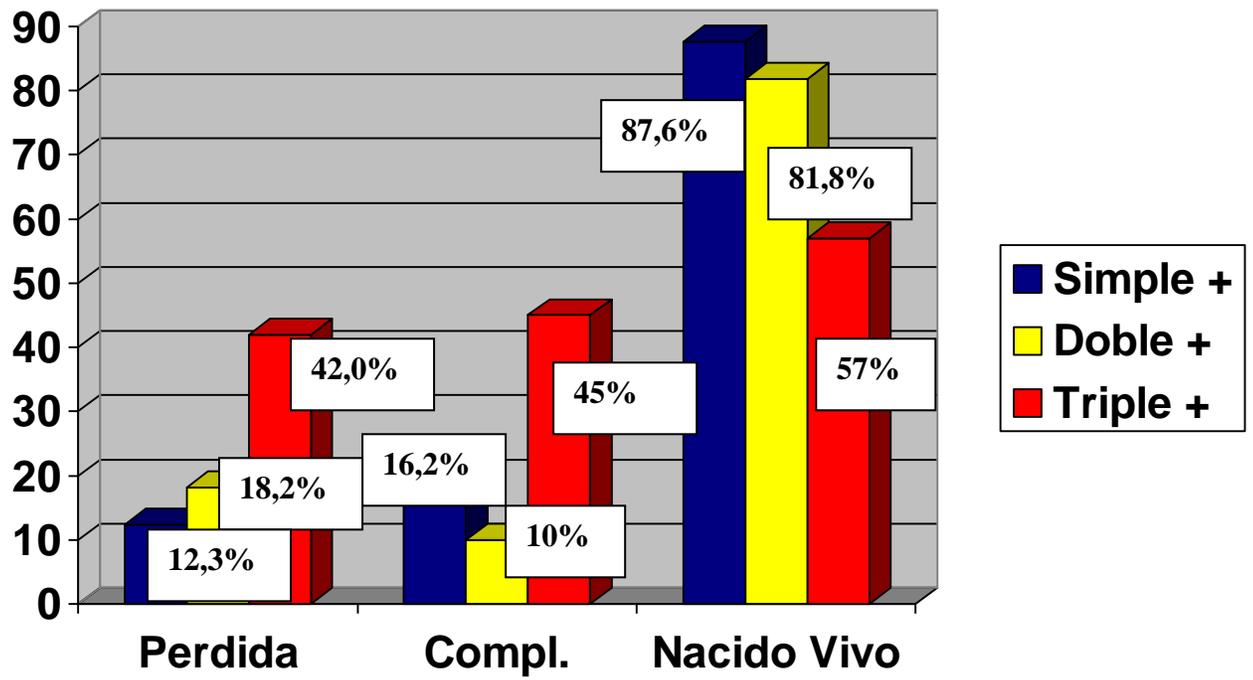
C) Grupo IC: Pacientes con simple positividad

Pérdida de Embarazo: 12,3% (10/81)

Complicaciones Gestacionales 16,21% (12/74)

Nacidos vivos: 87,6% (71/81)





DISCUSIÓN

Diferentes autores trataron de establecer la relación existente entre la aparición de complicaciones obstétricas como Aborto, Prematurez, RCIU, Desprendimiento de Placenta Normoinsera y Feto Muerto, en relación con la presencia de diferentes anticuerpos Antifosfolipidicos.

Si bien es cierto que el diagnostico del SAF contempla la presencia de un criterio clínico y un criterio de laboratorio: Anticardiolipinas (ACA) IgG y/o igM, Anti- β 2-Glicoproteina-1 IgG y/o IgM y anticoagulante Lúpico, no es cierto que es de igual valor la presencia de uno, dos o tres valores positivos.

El grupo de [Pengo V](#) y cols en un trabajo publicado en junio de 2005, hace hincapié en que la presencia de la triple positividad, es decir la presencia de los 3 criterios de laboratorio positivos, determinaría un mayor riesgo de complicaciones obstétricas ODDS Ratio 33.3 [IC: 7.0- 157.6]. A su vez, encontraron relación entre malos resultados obstétricos y la presencia de otros factores de riesgo, como la presencia de enfermedades autoinmunes y antecedente de trombosis.

En nuestro estudio la triple positividad se asocio con peores resultados perinatales: mayor índice de perdida de embarazo, complicaciones gestacionales y menor tasa de Recién Nacidos vivos, que fueron los 3 END POINTS que decidimos consignar. El resto de los factores de riesgo analizados en nuestro estudio, no fueron estadísticamente significativos.

Actualmente, la utilización de medicación adicional, se instaura solo ante la falla previa con el tratamiento convencional. Teniendo en cuenta que el SAF triple positivo es un factor de riesgo para falla del embarazo, con alto impacto sobre la paciente gestante (42% de perdidas de embarazo), es necesario considerar la utilización de medicación adicional, sin esperar la falla reproductiva.

CONCLUSIONES

1- Las pacientes con diagnóstico de SAF y Embarazo deben ser manejadas por un **equipo multidisciplinario**, donde el Obstetra, el Inmunólogo y el Neonatólogo deben trabajar en forma conjunta, mejorando de esta manera los resultados Perinatales.

2- Requieren de un **Protocolo de diagnóstico y tratamiento pre-establecido**.

3- El tratamiento convencional, con Enoxaparina 40 mg/ día y Aspirina 100 mg/ día, resulto altamente efectivo en la prevención de las complicaciones por SAF: **tasa global de Aborto:** 10,3%, complicaciones: 17,9%, **Muerte intrauterina:** 6,6% y **Nacidos Vivos:** 83,0%. Esto es similar a lo publicado en la bibliografía mundial, cuando se analiza los resultados como un grupo homogéneo, sin discriminar por factores de riesgo.

4- *Se cumplió con el objetivo del presente trabajo, estableciendo el impacto de los diferentes Factores de Riesgo en los resultados perinatales, concluyendo que **se deberá tomar en cuenta la clasificación según el perfil de Anticuerpos en las pacientes con SAF y Embarazo**. Esto surge de la comparación de los resultados registrados en los diferentes grupos de Pacientes, donde **a pesar de haber aplicado el mismo Protocolo de Atención y Tratamiento**, los pacientes **con el Factor de Riesgo SAF triple positivo, obtuvieron peores resultados perinatales cuya diferencia, con respecto a los otros grupos, resultó estadísticamente significativa***

5- *Finalmente recalcamos la importancia de tener en cuenta al SAF triple positivo, como un factor de riesgo de alto impacto (42% de pérdidas de embarazo).*

De esta manera, nosotros proponemos, considerar la instauración de tratamiento adicional, en el primer embarazo, y no después de la falla reproductiva, que se presenta en el 42% de estas pacientes de alto riesgo.

...El mayor conocimiento y por ende el mejor diagnóstico y tratamiento de las TROMBOFILIAS CONGÉNITAS Y ADQUIRIDAS, le ha de permitir a estas pacientes portadoras de Embarazos de Alto Riesgo, la posibilidad de dar a luz y gozar de un hijo vivo y sano...

BIBLIOGRAFIA

1. KUPERMAN A, SARIG G, BRENNER B. [NEW SCORING SYSTEM FOR ESTIMATING THE RISK FOR PREGNANCY COMPLICATIONS AND VENOUS THROMBOEMBOLISM IN WOMEN WITH THROMBOPHILIA]. HAREFUAH. 2011 APR;150(4):363-8, 418.
2. XU, WEIXIAN; WANG, TRACY Y.; BECKER, RICHARD C. ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS: DESDE DENTRO DEL CORAZÓN. PUBLICADO EN REV ESP CARDIOL. 2011;64:606-13
3. MIDDELDORP S. IS THROMBOPHILIA TESTING USEFUL?. HEMATOLOGY AM SOC HEMATOL EDUC PROGRAM. 2011;2011:150-5.
4. BARBA EVIA JR. SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO. REV MEX PATOL CLIN 2003; 50(1):20-32.
5. NÚÑEZ-ÁLVAREZ CA, CABIEDES J. PATHOGENIC MECHANISMS OF THE ANTI-PHOSPHOLIPID ANTIBODIES. REUMATOL CLIN. 2011 JAN-FEB;7(1):72-6. EPUB 2009 DEC 31.
6. DEVREESE K, HOYLAERTS MF. CHALLENGES IN THE DIAGNOSIS OF THE ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME. CLIN CHEM. 2010 JUN;56(6):930-40. EPUB 2010 APR 1.
7. MIYAKIS S, LOCKSHIN MD, BRANCH DW, CERVERA R, SHOENFEKD Y Y COLS. INTERNATIONAL CONSENSUS STATEMENT ON AN UPDATE OF THE CLASSIFICATION CRITERIA FOR DEFINITE ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME (APS). NEW SOUTH WALES, SYDNEY, AUSTRALIA. J THROMB HAEMOST 2006 FEB; 4(2):295-306.
8. WANDEL A, HUGHES GRV, KHAMASHTA M Y COLS. INTERNATIONAL CONSENSUS STATEMENT ON PRELIMINARY CLASSIFICATION CRITERIA FOR DEFINITE ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME. SAPPORO 1998. ARTHR RHEUM 1999; 42(7):1309-1311.
9. VINATIER D, DUFOUR P, COSSON M, HOUPEAU JL. ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND RECURRENT MISCARRIAGES. EUR J OBSTET GYNECOL REPROD BIOL 2001; 96:37-50.

10. DI PRIMA FA, VALENTI O, HYSENI E, GIORGIO E, FARACI M, RENDA E, DE DOMENICO R, MONTE S. ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME DURING PREGNANCY: THE STATE OF THE ART. J PRENAT MED. 2011 APR;5(2):41-53.
11. MILLIEZ J, LELONG F, BAYANI N Y COLS. THE PREVALENCE OF AUTOANTIBODIES DURING DE THIRD-TRIMESTER OF PREGNANCY COMPLICATED BY HYPERTENSION OR IDIOPATHIC FETAL GROWTH RETARDATION. AM J OBSTET GYNECOL 1991; 165:51-56.
12. LIMA F, KHAMASHTA MA, BUCHNAN NM Y COLS. A STUDY OF SIXTY PREGNANCIES IN PATIENTS WITH THE ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME. CLIN EXP RHEUMATOL 1996; 14:131-136.
13. YASUDA M, TAKAKUWA K, TOKUNAGA A Y COLS. PROSPECTIVE STUDIES OF THE ASSOCIATION BETWEEN ANTICARDIOLIPIN ANTIBODY AND OUTCOME OF PREGNANCY. OBSTET GYNECOL 1995; 86:555-559.
14. MIYAKIS S, LOCKSHIN MD, BRANCH DW, CERVERA R, SHOENFEKD Y Y COLS. INTERNATIONAL CONSENSUS STATEMENT ON AN UPDATE OF THE CLASSIFICATION CRITERIA FOR DEFINITE ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME (APS). NEW SOUTH WALES, SYDNEY, AUSTRALIA. J THROMB HAEMOST 2006 FEB; 4(2):295-306.
15. ASHERSON RA, CERVERA R, BOFFA MC, KHAMASHTA MA Y COLS. CATASTROPHIC ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: INTERNATIONAL CONSENSUS STATEMENT ON CLASSIFICATION CRITERIA AND TREATMENT GUIDELINES. LUPUS 2003; 12(7):530-4. REVIEW.
16. LAMBERT M. 10TH INTERNATIONAL CONGRESS ON ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES. TAORMINA, SICILY, ITALY, SEPTEMBER 29-OCTOBER 3, 2002. REV MED INTERN 2003 JUN; 24(6):411-6. FRENCH.

17. DIZON-TOWNSON D, BRANCH DW. OBSTETRIC VASCULAR DISEASE IN ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME. EN: LEVINE SR, BREY RL (EDS.). CLINICAL APPROACH TO ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES. WOBURN, MA: BUTTERWORTH HEINEMANN. 2000:81-94.

18. WU XX, GULLER S, RAND JH. HYDROXYCHLOROQUINE REDUCES BINDING OF ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES TO SYNCYTIOTROPHOBLASTS AND RESTORES ANNEXIN A5 EXPRESSION. AM J OBSTET GYNECOL. 2011 DEC;205(6):576.E7-14. DOI: 10.1016/J.AJOG.2011.06.064. EPUB 2011 JUN 24.

19. VINATIER D, DUFOUR P, COSSON M, HOUPEAU JL. ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND RECURRENT MISCARRIAGES. EUR J OBSTET GYNECOL REPROD BIOL 2001; 96: 37- 50.

20. BRANCH DW, DUDLEY DJ, SCOTT JR, ET AL. ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES AND FETAL LOSS. N ENGL J MED 1992; 326: 952.

21. MILLIEZ J, LELONG F, BAYANI N ET AL. THE PREVALENCE OF AUTOANTIBODIES DURING DE THIRD- TRIMESTER OF PREGNANCY COMPLICATED BY HYPERTENSION OR IDIOPATHIC FETAL GROWTH RETARDATION. AM J OBSTET GYNECOL 1991; 165: 51- 56.

22. LIMA F, KHAMASHTA MA, BUCHNAN NM ET AL. A STUDY OF SIXTY PREGNANCIES IN PATIENTS WITH THE ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME. CLIN EXP RHEUMATOL 1996; 14: 131-136

23. YASUDA M, TAKAKUWA K, TOKUNAGA A ET AL. PROSPECTIVE STUDIES OF THE ASSOCIATION BETWEEN ANTICARDIOLIPIN ANTIBODY AND OUTCOME OF PREGNANCY. OBSTET GYNECOL 1995; 86: 555- 559.

24. HATASAKA ET AL. ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODY LEVELS ARE NOT ELEVATED AMONG WOMEN WITH TUBAL FACTOR AND UNEXPLAINED INFERTILITY. PROC ANN MEETING AM SOC REPROD MED 1997; PP: 518-523.

25. BUSHNELL CD, GOLDSTEIN LB. DIAGNOSTIC TESTING FOR COAGULOPATHIES IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE. STROKE 2000; 31: 3067- 78.

26. CERVERA R., ASHERSON, R. A., LIE J. T. CLINICOPATHOLOGIC CORRELATIONS OF THE ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME. SEMIN ARTH REUM 1995; 24, 4: 262- 272.
27. KUPFERMINC, M. J., LEE, MJ, GREEN, D., PEACEMAN, A. M. SEVERE POSTPARTUM PULMONARY CARDIAC, AND RENAL SYNDROME ASSOCIATED WITH ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES. OBSTET GYNECOL 1994; 33: 977-980.
28. AMOUT J, JANKOWSKI M. UNDERSTANDING THE ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND ITS TREATMENT. CURR HEMATOL REP 2005 SEP; 4(5):385-90.
29. MISHIGUCHI T, KOBAYASHI T. ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: CHARACTERISTICS AND OBSTETRICAL MANAGEMENT. CURR DRUG TARGETS 2005 AUG; 6(5):593-605.
30. LIM W, CROWTHER MA, EIKELBOOM JW. MANAGEMENT OF ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODY SYNDROME: A SYSTEMATIC REVIEW. JAMA 2006 MAR 1; 295(9):1050-7.
31. FRANCHINI M. THE ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: AN UPDATE. CLIN LAB 2006; 52(1-2):11-7.
32. CARRINGTON B, SACKS G, REGAN L. RECURRENT MISCARRIAGE: PATHOPHYSIOLOGY AND OUTCOME. CURR OPIN GYNECOL 2005 DEC; 17(6):591-7.
33. TIMCANI A Y COLS. PREGNANCY STUDY GROUP OF ITALIAN SOCIETY OF RHEUMATOLOGY. PREGNANCY AND AUTOIMMUNITY: MATERNAL TREATMENT AND MATERNAL DISEASE INFLUENCE ON PREGNANCY OUTCOME. AUTOIMMUN REV 2005 SEP; 4(7):426-8.
34. PENGO V, BIASIOLO A, PEGORARO C, CUCCHINI U, NOVENTA F, ILICETO S. ANTIBODY PROFILES FOR THE DIAGNOSIS OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME. THROMB HAEMOST. 2005 JUN;93(6):1147-52.

35. RISK-BASED SECONDARY PREVENTION OF OBSTETRIC ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME. A RUFFATTI, A CALLIGARO, T DEL ROSS, M FAVARO, M TONELLO, A BANZATO, L PUNZII AND V PENGO. LUPUS (2012) 21, 741–743
36. BRAMHAM K, HUNT BJ, GERMAIN S, ET AL. PREGNANCY OUTCOME IN DIFFERENT CLINICAL PHENOTYPES OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME. LUPUS 2010; 19: 58–64.
37. DANOWSKI A, DE AZEVEDO MN, DE SOUZA PAPI JA, PETRI M. DETERMINANTS OF RISK FOR VENOUS AND ARTERIAL THROMBOSIS IN PRIMARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND IN ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. J RHEUMATOL 2009; 36: 1195–1199.
38. SIMCHEN MJ, DULITZKI M, ROFE G, ET AL. HIGH POSITIVE ANTIBODY TITERS AND ADVERSE PREGNANCY OUTCOME IN WOMEN WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME. ACTA OBSTET GYNECOL SCAND 2011; 90: 1428-1433.