

SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA

Dra. Susana Der Parsehian

Bioquímica. División Urgencias. Hospital Materno Infantil Ramón Sardá.

Introducción

La pérdida recurrente de embarazos representa un problema frecuente y de compleja resolución en la práctica obstétrica. Aún hoy casi la mitad de los casos no se ha aclarado, mientras que en el 50% restante las causas pueden atribuirse a alteraciones genéticas, diabetes y otras endocrinopatías, infecciones materno-fetales, alteraciones anatómicas del aparato genital femenino o inmunopatías.

Otras complicaciones obstétricas relacionadas con la presencia de *anticuerpos antifosfolípidos* son: preeclampsia severa, corea gravídica, retardo en el crecimiento fetal, parto prematuro y síndrome puerperal.

Es probable que un mayor conocimiento del fenómeno biológico y un empleo más racional de los agentes terapéuticos permitan lograr resultados más favorables en este área de la obstetricia.

El síndrome antifosfolípido (SAF) se define como la asociación entre los anticuerpos antifosfolípido-anticoagulante lúpico (AL) y los anticuerpos anticardiolipina (aCL) con manifestaciones clínicas peculiares como: trombosis venosa y arterial, abortos a repetición o pérdidas fetales y trombocitopenia.

Las *complicaciones obstétricas* incluyen: abortos espontáneos, retardo de crecimiento intrauterino y preeclampsia. En el registro italiano de anticuerpos antifosfolípido de 1993 de mujeres con este síndrome (SAF) se reportaron complicaciones trombóticas típicas en el 10-20% de las pacientes y trombocitopenias en el 20-40%.¹

El término *síndrome antifosfolípido (SAF)* fue introducido y definido en 1987 para aunar criterios en la identificación de pacientes con desórdenes clínicos asociados con test positivo de anticoagulante lúpico y/o anticardiolipina. Desde entonces el tér-

mino SAF se ha subdividido en “primario” y “secundario” dependiendo ello si los pacientes sólo presentan desórdenes con manifestaciones de este tipo (primarias)¹⁵ o si la enfermedad estaba asociada en forma concomitante a otra condición patológica al lupus eritematoso sistémico (secundario) (LES)².

El Síndrome de anticuerpos antifosfolípido (SAF) es una entidad autoinmune con características clínicas definidas y asociadas a autoanticuerpos medibles. Existen *dos tipos de anticuerpos* antifosfolípidos asociados a un mal resultado reproductivo: anticardiolipina (aCL) y anticoagulante lúpico (AL). Los *mecanismos patogénicos* de los anticuerpos antifosfolípidos incluyen: trombosis intervellositaria, infartos intravellositarios y vasculopatía decidual. Los aCL y AL interfieren en forma directa con una variedad de proteínas anticoagulantes asociadas a fosfolípidos promoviendo trombosis y vasculopatía.

El SAF ocurre con frecuencia en pacientes con una enfermedad autoinmune de base, generalmente lupus eritematoso sistémico (LES). En este contexto, la entidad es conocida como *SAF secundario*. Cuando se detecta SAF sin patología autoinmune subyacente se denomina *SAF primario*, que representa más de la mitad de las pacientes obstétricas con dicho síndrome. La mayoría de las mujeres con SAF primario no progresan a un LES y pueden presentar períodos de remisión (clínica y de laboratorio) con escaso riesgo de manifestaciones trombóticas. Sin embargo, el embarazo impone un *stress* especial siendo inhabitual que una paciente con SAF llegue a término con un parto normal si ésta no es tratada. Entre los años 1983 y 1986, en la literatura mundial comenzaron a publicarse trabajos que relacionaron la aparición de fenómenos trombóticos arteriales y

El Síndrome de anticuerpos antifosfolípido (SAF) es una entidad autoinmune con características clínicas definidas y asociadas a autoanticuerpos medibles.

venosos, abortos recurrentes y trombocitopenia con la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra fosfolípidos de carga negativa en las membranas celulares³. Denominado inicialmente como síndrome anticardiolipina⁴ y, posteriormente como síndrome antifosfolípido (SAF)⁵, este conjunto de signos y síntomas fue encontrado en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES)⁶. Aunque hasta el presente la mayor incidencia de estos anticuerpos y donde mejor se ha estudiado su asociación con las manifestaciones clínicas es el LES^{7,8}, también se ha reportado en otras enfermedades autoinmunes^{9,10}, infecciones¹¹, neoplasias¹², tratamiento con fármacos¹³, e incluso en personas que no llegan a reunir criterios de alguna enfermedad conocida, entonces se designa como síndrome antifosfolípido primario (SAF primario).^{14,15}

La necesidad de identificar esta entidad en personas con fenómenos trombóticos aparentemente inexplicables, así como en mujeres con abortos y muertes fetales recurrentes sin otra causa reconocible, requiere una considerable atención^{16,17}, por lo que hacemos esta revisión de los elementos de actualidad en diagnóstico y tratamiento.

Diagnóstico

La mayoría de los autores consideran síndrome antifosfolípido (SAF) a la presencia de trombosis arterial y/o venosa, abortos o muertes fetales a repetición y trombocitopenia (como manifestaciones aisladas o combinadas en presencia de la positividad de cualquiera de las pruebas que detectan anticuerpos antifosfolípidos (AAF), al menos en dos determinaciones, con intervalo superior a 8 semanas^{18,19}. Aunque los anticuerpos antifosfolípido (AAF) se conocen desde 1906, tras la introducción del test de Wassermann en el diagnóstico de la sífilis²⁸, su relación con episodios trombóticos no fue reconocida hasta los años 60.

Los anticuerpos anticardiolipina (aCL) detectados mediante ensayo inmunoquímico (ELISA) y el anticoagulante lúpico (AL), que prolonga los ensayos de coagulación relacionados con los fosfolípidos, constituyen las pruebas convencionales para los AAF, y son las que están en la actualidad mejor caracterizadas y más estandarizadas²⁹⁻³⁰.

En la actualidad las pruebas de screening recomendadas son los aCL (con placas irradiadas ultrasensibles) y AL con criterios de 1995³¹.

Pruebas para detectar los AAF

a. Serología para sífilis falsamente positiva

La prueba serológica estándar no treponémica para detectar sífilis (VDRL) consiste en una floculación en suspensión que utiliza como sustrato antigénico un compuesto fosfolípídico formado por cardiolipina-colesterol-leucina. Desde 1941 se reconoce como cardiolipina a un fosfolípido obtenible de corazón de buey que sirve como sustrato antigénico para detectar dichos anticuerpos. La positividad del VDRL con pruebas treponémicas negativas es un *indicador indirecto de AAF*.²¹ Este falso positivo siempre lo es a título bajo (< 1/8), mientras que en la sífilis (reagina luética presente) se detecta a título alto.²⁰

b. Anticoagulante lúpico

El anticoagulante lúpico (AL) es un grupo heterogéneo de autoanticuerpos del tipo IgG o IgM dirigido contra fosfolípidos cargados negativamente que intervienen en la coagulación²¹. Se sospecha la presencia de AL ante la prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activado (TPTA) en 6-10 segundos con respecto al control, no se corrige al agregar plasma normal^{22,23} lo que hace excluir el déficit de factores.

La potencia del AL puede expresarse como la razón entre el TPTA del paciente y el del control, o como la

máxima dilución del plasma del enfermo que es capaz de prolongar el TPTA.²² Otras técnicas para determinar AL son la prueba de *Exner*²³, la prueba de veneno de serpiente de Russel (DRVVT) y la prueba de neutralización con fosfolípidos plaquetarios.²⁴

c. Anticuerpos anticardiolipina

En los últimos años ya se pueden detectar de forma directa los anticuerpos anticardiolipina (aCL) mediante radioinmunoensayo (RIA)²⁵ y más recientemente por ensayo inmunoquímico (ELISA)²⁶. Estos métodos tienen la ventaja de ser más rápidos, estandarizables, cuantificables y, además, discriminan la naturaleza de los anticuerpos (IgG y/o IgM).²¹ La reciente asociación de títulos altos o moderados persistentes de IgG con los fenómenos trombóticos le confiere gran importancia a la prueba.⁷ Algunos autores han observado cierta correlación entre la presencia de VDRL falsa positiva, AL y aCL, si bien pueden hallarse de forma independiente.²⁷ La evidencia sugiere que el AL es más específico en pacientes con riesgo de sufrir tromboembolismo⁴³.

La mayoría de los autores consideran síndrome antifosfolípido (SAF) a la presencia de trombosis arterial y/o venosa, abortos o muertes fetales a repetición y trombocitopenia, al menos en dos determinaciones, con intervalo superior a 8 semanas.

Los aCL son más sensibles pero menos específicos, ya que pueden encontrarse en otros contextos clínicos como personas sanas. El isotipo relacionado con la trombosis es IgG y más específicamente el subtipo IgG2⁴⁴.

Manifestaciones clínicas

Los AAF han sido relacionados con un conjunto de manifestaciones clínicas clasificadas como mayores y menores.¹⁹ Las cuatro manifestaciones mayores son: los fenómenos trombóticos arteriales, fenómenos trombóticos venosos, abortos o muertes fetales recurrentes y trombocitopenia. Las manifestaciones menores son las que aparecen con menos frecuencia pero que también se asocian a los AAF; entre las más relevantes se encuentran las neurológicas, las cutáneas, la lesión valvular cardíaca y la anemia hemolítica.

Las manifestaciones menores son las que aparecen con menos frecuencia pero que también se asocian a los AAF; entre las más relevantes se encuentran las neurológicas, las cutáneas, la lesión valvular cardíaca y la anemia hemolítica.

Características del Síndrome Antifosfolípido

Crterios clínicos mayores

- Aborto recurrente.
- Muerte fetal en el 2^o/3^{er} trimestre.
- Trombosis venosa (trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, etc.).
- Trombosis arterial (TIA, amaurosis fugax, AVE, etc.).
- Trombocitopenia.

Crterios clínicos menores

- VDRL falso (+).
- Test de Coombs (+).
- Anormalidades de válvulas cardíacas.
- Livedo reticularis.
- Migraña.
- Ulceras de piernas.
- Mielopatía.
- Corea.
- Hipertensión pulmonar?
- Necrosis avascular?

Pruebas de confirmación

- Anticoagulante lúpico (+)
- Anticardiolipinas (+) en títulos moderado o alto (IgG > 20 unidades GPL, IgM > 20 U MPL?)

Los abortos y muertes fetales a repetición son expresión del fenómeno trombótico e isquémico a nivel placentario que, por lo regular, comienza desde las etapas más tempranas del embarazo³². Las

pérdidas fetales por esta causa pueden ocurrir en cualquier periodo del embarazo³³ y su frecuencia se estima en el 96% de las mujeres con AAF.³⁴

La trombocitopenia rara vez es inferior a 50.000 y casi nunca da lugar a manifestaciones clínicas³⁵. La *trombosis* y la *trombocitopenia* no tienen un mecanismo que las explique claramente, pero su asociación clínica con los AAF es evidente, lo que se ha hecho dependiente de la reactividad plaquetaria y endotelial.³⁶ Se supone que estos anticuerpos también actúen sobre componentes intrínsecos de la coagulación tales como la proteína C, la proteína S y la protrombina.³ Recientemente se ha encontrado la participación de una B2 glucoproteína como cofactor necesario para que los AAF activen las plaquetas.³⁷ Las plaquetas también pueden ser afectadas por inmunocomplejos y autoanticuerpos para superficies glucoproteicas de forma similar a como ocurre en la clásica púrpura trombocitopénica inmunológica. La anemia hemolítica se puede explicar por este mecanismo.^{3,5,38}

ma similar a como ocurre en la clásica púrpura trombocitopénica inmunológica. La anemia hemolítica se puede explicar por este mecanismo.^{3,5,38}

Cuadro clínico

Comprende manifestaciones en las siguientes áreas:

- a. *Reproductiva*: aborto espontáneo recurrente; muerte fetal de segundo e inicios de tercer trimestre (el riesgo de aborto en pacientes no tratadas con SAF puede ser sobre un 90%); retardo de crecimiento intrauterino severo; preeclampsia severa de inicio precoz (antes de las 34 semanas); parto prematuro; alteraciones en el registro basal no estresante (RBNE), y elevaciones de alfa-fetoproteína en suero materno sin causa aparente en el trimestre medio.
- b. *Vascular*: trombosis arterial o venosa en cualquier territorio pero más comúnmente en las extremidades inferiores. El inicio de los síntomas se observa generalmente durante el embarazo o el uso de anticonceptivos orales. Un tercio de las pacientes con eventos trombóticos han presentado al menos una embolia pulmonar y episodios recurrentes pueden llevar a una hipertensión pulmonar. Oclusiones en el sistema arterial se manifiestan como ataques isquémicos transitorios (TIA), amaurosis fugax y accidentes vasculares encefálicos (AVE). El infarto agudo miocárdico es raro en estas pacientes.
- c. *Otras*: alteraciones de las válvulas cardíacas, prue-

ba de Coombs (+), livedo reticularis, migraña, úlceras extremidades inferiores, mielopatía, corea, hipertensión.

Una prueba serológica positiva idealmente debe repetirse 8 semanas después para obtener confirmación. La significación clínica de un resultado positivo aislado de anticardiolipina IgM o IgA no es clara.

El 2% de la población obstétrica normal presenta títulos bajos de aCL y estos hallazgos no parecen estar asociados a un pronóstico adverso.

Rigurosos criterios diagnósticos son necesarios ya que la prevención de malos resultados maternos y perinatales supone una terapia potencialmente riesgosa.

Tratamiento

Los resultados perinatales mejoran con el uso de prednisona y aspirina o heparina + aspirina en bajas dosis. Sin embargo, con el uso de heparina los efectos colaterales (rotura prematura de membranas en pretérmino, parto prematuro y preeclampsia) son menores, y existe el potencial de disminuir el alto riesgo de trombosis de estas pacientes durante el embarazo y puerperio. Existen resultados preliminares alentadores con el uso de aspirina en dosis baja como monodroga en algunas mujeres con SAF, pero su eficacia no ha sido debidamente comparada con el uso conjunto de heparina + aspirina. También se han reportado otras modalidades de tratamiento, tales como: intercambio plasmático³⁹ y uso de inmunoglobulinas intravenosas a altas dosis.⁴⁰

Las bases del tratamiento no están todavía establecidas, ya que aún existen controversias entre los diferentes autores.

SAF con antecedentes de trombosis previa

Heparina subcutánea 5.000 U cada 12 h más aspirina 100 mg día una vez establecida la viabilidad embrionaria (5 a 7 semanas por ultrasonido). Casos seleccionados pueden requerir dosis superiores de heparina. En pacientes con aCL (+), la eficacia de la anticoagulación se controla con tiempo de trombina (ya que el KPTT está prolongado)⁴². Se recomienda ajustar la dosis de anticoagulación hasta obtener un tiempo de trombina de 100 o más segundos y cuidando que el tiempo de protrombina no exceda 1,5 RIN*⁴².

Por el alto riesgo trombogénico durante el parto y post parto es recomendable mantener el

tratamiento ya sea con aspirina, heparina o anticoagulantes orales (Neosintrón, si no esta amamantando) durante tres meses después del parto. Suplementación con al menos 1 gr de calcio diario es necesario debido al efecto osteopénico de heparina con el uso prolongado.⁴¹

SAF sin antecedentes de trombosis

Aspirina 100 mg diarios desde la confirmación de viabilidad embrionaria hasta el parto. En caso de títulos altos de anticardiolipinas mantener aspirina hasta tres meses postparto.

Control del embarazo

Cada 2-3 semanas desde las 20 semanas, cada 1-2 semanas desde las 28 semanas en adelante. Ultrasonografía seriada cada 4 semanas desde las 28 semanas para monitorizar crecimiento fetal, RBNE semanal desde las 28 semanas (o antes si hay RCIU).

Estudios de flujometría Doppler, si se disponen, pueden ayudar en el análisis del flujo útero-placentario y del estado fetal⁴¹. La interrupción oportuna del embarazo por deterioro de la condición fetal puede favorecer el pronóstico perinatal.

La vía de parto rige según criterios obstétricos habituales.

Indicaciones para estudio SAF

- Dos o más abortos consecutivos de primer trimestre.
- Muerte fetal no explicada de segundo o tercer trimestre.
- Trombosis arterial o venosa, AVE, TIA, o amaurosis fugax.
- LES u otra enfermedad del tejido conectivo.
- Preeclampsia de inicio precoz (< 34 semanas).
- RCIU severo (percentil de crecimiento < 5).
- VDRL falso (+).
- KPTT prolongado.
- Trombocitopenia autoinmune.

* RIN: Razón o Índice Internacional Normalizada/o. El Comité Internacional de Trombosis y Hemostasia (ICTH) en forma conjunta con la Comisión de Estandarización en Hematología (ICSH) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) determinaron que el informe del TP (tipo de protrombina) en la terapia con anticoagulantes debe efectuarse en valores de RIN. Este permite calibrar a cualquier tromboplastina sobre la base de la tromboplastina internacional de referencia de la OMS.

Bibliografía

1. Lechner & Pabinger-Fasching, 1985: Italian Registry of Antiphospholipid Antibodies, 1993.
2. Alarcón Segovia D, Deleze M, Oría CV, et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of Consecutive Patients. *Medicine* 1989; 68(6): 353-365.
3. Hughes GRV. The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet* 1993; 342:341-4.
4. Hughes GRV, Harris EN, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986; 13: 486-9.
5. Khamashta MA, Hughes GRV. Antiphospholipid syndrome: a common cause of thrombosis. *BMJ* 1993; 307:883-4.
6. Asherson RA, Harris EN. Anticardiolipin antibodies: clinical associations. *Postgrad Med J* 1986; 62:1081-87.
7. Petri M, Rheinschmidt M, Whriting-O Keefe Q, Hellman D, Corash L. The frequency of lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1987; 106:524-31.
8. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies, anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. *Ann Intern Med* 1990; 112:682-98.
9. Monoussakis MN, Gharavi AE, Drosos AA, Kitridou RC, Moutsopoulos HM. Anticardiolipin antibodies in unselected autoimmune rheumatic disease patients. *Clin Immunol Immunopathol* 1987; 44:2997.
10. Fort JG, Gowchoc S, Abruzzo JL. Anticardiolipin antibodies in patients with rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 1987; 30:752-60.
11. Varala D, Palauso T, Kleemola M, Aho K. Anticardiolipin antibodies in acute infections. *Clin Immunol Immunopathol* 1986; 41:8-15.
12. Ordi J, Barquinero J, Montalban J, Selva A, Vilardell M. Anticardiolipin antibodies in patients with lupus anticoagulant without systemic LE. *Clin Exp Rheumatol* 1988; 6:198.
13. Canoso RT, Olivera RM. Chlorpromazine induced anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant: absence of thrombosis. *Am J Hematol* 1988; 27:272-5.
14. Asherson RA. A primary antiphospholipid syndrome? *J Rheumatol* 1988; 15:1742-6.
15. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi J. Primary antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine* 1989; 68:366-74.
16. Brown HL. Antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34:17-26.
17. Rote NS, Walter A, Lyden TW. Antiphospholipid antibodies lobsters or red herrings? *Am J Reprod Immunol* 1992; 28:31-7.
18. Mateo L, Juanola X, Nolla JM, Blanco J del Rubio F, Roig Escofet D. Síndrome antifosfolípido en pacientes afectos de espondilitis anquilosante. Presentación de dos casos. *Med Clin (Barc)* 1992; 98:381-3.
19. Alarcón Segovia D, Sánchez Guerrero J. Primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1989; 16:482-8.
20. Harris EN, Gharavi AE, Hughes GRV. Antiphospholipid antibodies. *Clin Rheum Dis* 1985; 11:591-609.
21. Monereo A, Lahoz C, Khamashta MA, Gil A, Arribas JR, Arnalich F. Anticuerpos antifosfolípidos. *Rev Clin Esp* 1988; 183:478-84.
22. Camps García MT, Gutiérrez Rueda A, Guil García M, Perello-González Moreno I, García Portales R, Belmonte López A et al. Manifestaciones clínicas y analíticas del síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario. *An Med Intern* 10(12):576-82.
23. Exner T, Triplett DA, Taberner DA, Howard MA, Harris EN. Comparison of test methods of the lupus anticoagulant international survey on lupus anticoagulants-1 (ISLA-1). *Thromb Haemost* 1990; 64:478-84.
24. Font J, Casals FJ, Cervera R. Sensibilidad de las diferentes pruebas de laboratorio en la detección del anticoagulante lúpico. *Biol Clin Hematol* 1988; 10:79-86.
25. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983;1211-14.
26. Loizou S, Mc Crea JD, Rudge JC. Measurement of anticardiolipin antibodies by and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Standardization and quantitation of results. *Clin Exp Immunol* 1985; 62:738-43.
27. Triplett DA; Brandt JT, Musgrave KA, Orr CA. The relationship between lupus anticoagulants and antibodies to phospholipid. *JAMA* 1988; 259:550-4.
28. Wasserman A, Neisser A, Bruck C. Eline serodiagnostische reaktion bei syphilis. *Dtsch Med Wochenschr* 1906; 32:745-746.
29. Harris EN, Boey ML, et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus *Lancet* 1983; 2:1121-1214.
30. Harris EN, Chan JKH, Asherson RA, et al. Thrombosis, recurrent fetal loss, and thrombocytopenia. Predictive value of the cardiolipin antibody test. *Arch Intern. Med.* 1986; 146:2153-2156.
31. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I.

- Criteria for the diagnosis of the lupus anticoagulants an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 1995; 74:1185-1190.
32. Hayslett JP. The effect of SLE on pregnancy and pregnancy outcome. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28:199-204.
 33. Derve G, Englert HJ, Harris EN. Fetal loss in systemic lupus: association with anticardiolipin antibodies. *J Obstet Gynecol* 1985; 5:207-9.
 34. Camps MT, Gutiérrez A, Guil M, Sedeño J, García R, Belmonte a et al. Anticuerpos anticardiolipina en mujeres con abortos de repetición. Estudio de casos y controles. *An Med Intern* 1992; 9:585-90.
 35. Gastineau DA, Francis JK, Nichols WL, Bowie EJM. Lupus anticoagulant: an analysis of the clinical and laboratory features of 219 cases. *Am J Haematol* 1985; 19:265-75.
 36. Hasselar P, Derksen RHNM, Blokzzisf L, de Groat PG. Cross reactivity of antibodies direct against cardiolipin, DNA, endothelial cells and blood platelets. *Throm Haemost* 1990; 63:1989-73.
 37. Shi Wei, Chong BH, Chesterman CN. B2 Glycoprotein 1 is a requirement for anticardiolipin antibodies binding to activated platelets difference with lupus anticoagulants. *Blood* 1993; 81: 1255-62.
 38. Deleze M, Oria CV, Alarcon Segovia D. Occurrence of both hemolytic anemia and thrombocitopenic purpura (Evans syndrome) in systemic lupus erythematosus. Relationship to antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1988; 15:611-5.
 39. Out HJ, Bruinse HW, Derksen RHW. Antiphospholipid antibodies and pregnancy loss. *Hum Reprod* 6:889-97.
 40. Scott JR, Ware Brach D, Koochenour NK, Ward K. Intravenous globulin treatment of pregnant patients with recurrent pregnancy loss due to antiphospholipid and Rh immunization. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 159:1055-6.
 41. Balasch J, Carmona F, López-Soto A, et al: Low-dose aspirin for prevention of pregnancy losses with primary antiphospholipid syndrome. *Hum Reprod* 1993; 8:2234-2239.
 42. Branch DW: Antiphospholipid syndrome: Laboratory concerns, fetal loss, and pregnancy management. *Sem Perinat* 1991; 15:230-237.
 43. Horbach DA, Oort EV, Donders RCJM, et al. Lupus anticoagulant is the strongest factor for both venous and arterial thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus. Comparison between different assays for the detection of antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost* 1996;76:916-924.
 44. Sammaritano LR, Ng S, Sobel R et al. Anticardiolipin IgG subclasses. Associations of IgG2 with arterial and/or venous thrombosis. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1998-2006.

Basta que un poeta, un artista, descubra entre dos objetos de ámbitos distintos, entre dos emociones, aparentemente alejadas entre sí, un rasgo común, una semejanza, para que esos objetos, esas emociones, nos develen su esencia.

Y esa esencia no está en el tiempo, vive en la eternidad.

Sólo el artista puede lograr ese milagro.

MARÍA ELENA WALSH