

Universidad de San Carlos de Guatemala

Facultad de Ciencias Médicas

Escuela de Estudios de Postgrado



INCIDENCIA DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS
EN PACIENTES CON ABORTO ESPONTÁNEO.

ENSAYO CLINICO REALIZADO EN EL DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA Y
OBSTETRICIA DEL HOSPITAL ROOSEVELT DURANTE EL PERIODO DE ENERO A
DICIEMBRE DE 2009.

DORA PAULINA DE MATA RUIZ

Tesis

Presentada ante las Autoridades de la
Escuela De Estudios De Postgrado de la
Facultad De Ciencias Médicas
Maestría en Ginecología Y Obstetricia
Para obtener el grado de
Maestro En Ginecología Y Obstetricia
Febrero del 2012

INDICE

	Página
I. Resumen	1
II. Introducción	2
III. Objetivos	3
IV. Antecedentes	4
V. Material y Método	21
VI. Resultados	27
VII. Discusión y Análisis de Resultados	32
VIII. Revisión Bibliográfica	35
IX. Anexos	39

I. RESUMEN

ANTECEDENTES: La asociación entre la presencia de anticuerpos antifosfolípidos circulantes en sangre y el aborto recurrente está bien documentada; sin embargo su relación con el aborto espontáneo único no ha sido bien estudiada y su prevalencia aún se desconoce. Es importante conocer la incidencia de los anticuerpos antifosfolípidos en las pacientes con abortos espontáneos, para justificar la necesidad de incluir estas pruebas como método de tamizaje en todas las pacientes embarazadas y disminuir el riesgo de abortos recurrentes.

OBJETIVOS: Determinar la incidencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con aborto espontáneo; y el anticuerpo más frecuente encontrado en estas pacientes.

DISEÑO Y PROCEDIMIENTO: Estudio transversal, que buscó determinar la incidencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con aborto espontáneo, en la unidad de legrados del Hospital Roosevelt, durante enero a diciembre 2009. Incluyó 85 pacientes que consultan a la emergencia por aborto espontáneo, sin antecedentes de abortos previos y sin enfermedad crónica de base diagnosticada; en quienes se investigó la presencia de anticoagulante lúpico (AL) y anticuerpos anticardiolipina (ACL) en sangre.

RESULTADOS: De las 85 pacientes, 30% se encuentran entre el rango de edad de 15 a 25 años, lo que refleja que la mayoría que cursan con un primer aborto son pacientes jóvenes; un 40% son primigestas, mientras que sólo un 10% son multíparas. La mayoría de pacientes (48%) tienen el diagnóstico de aborto incompleto, le siguen el aborto frustrado (34%), en curso (13%) e inevitable (5%). Acerca de la incidencia de los anticuerpos antifosfolípidos, para el anticoagulante lúpico (AL) 92% tiene resultado negativo, mientras que sólo 8% tiene resultado positivo. Para los anticuerpos anticardiolipina (ACL) IgM, el 73% tiene valores menores a 15 gpl y el 23% por encima de éste; lo cual refleja que es el antifosfolípido más frecuente en pacientes con aborto espontáneo.

CONCLUSIONES: A pesar de la baja incidencia de los anticuerpos antifosfolípidos en estas pacientes con aborto espontáneo, es importante incluir pruebas serológicas de anticuerpos antifosfolípidos como tamizaje en todas las pacientes embarazadas en el momento de la primera evaluación prenatal, para disminuir el aborto recurrente y dar tratamiento oportuno a las pacientes.

II. INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad del sistema inmune, en el cual existen anticuerpos con aparente especificidad por los fosfolípidos con carga eléctrica negativa. El SAF se manifiesta con la ocurrencia de trombosis, aborto recurrente, o ambos; junto con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos circulantes.

(1) Existen dos tipos de anticuerpos antifosfolípidos asociados a un mal resultado reproductivo: anticardiolipina (ACP) y anticoagulante lúpico (ACL).

La asociación entre la presencia de anticuerpos antifosfolípidos circulantes en sangre y el aborto recurrente está bien documentada desde hace muchos años; sin embargo su relación con el aborto espontáneo único no ha sido muy bien estudiada, y su prevalencia aún se desconoce. (3)

En nuestro país existe una gran cantidad de pacientes que consultan a las emergencias de los hospitales nacionales por abortos espontáneos, sin documentar la causa en la mayoría de los casos. Sin embargo, no se han realizado estudios acerca de la incidencia de anticuerpos antifosfolípidos en estas pacientes, desconociendo que porcentaje de los abortos podrían estar asociados a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos.

Es aún tema de discusión si deben añadirse las determinaciones de anticuerpos antifosfolípidos (AL y ACP) a los exámenes de laboratorio que se indican en las primeras consultas prenatales, debido al elevado costo de las mismas. (4)

Es de suma importancia conocer cual es la incidencia de los anticuerpos antifosfolípidos en las pacientes con abortos espontáneos, con la idea de justificar si es necesario o no incluir estas pruebas como método de tamizaje en todas las pacientes embarazadas y disminuir el riesgo de abortos recurrentes en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos.

Por lo anterior, se plantearon como objetivos, determinar la incidencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con aborto espontáneo; y determinar cuál es el anticuerpo antifosfolípido más frecuente encontrado en estas pacientes.

III. OBJETIVOS

3.1 GENERAL:

Determinar la incidencia de anticuerpos antifosfolipidos en pacientes con aborto espontáneo.

3.2 ESPECIFICOS:

- 3.2.1 Determinar el anticuerpo antifosfolipido (ACP y ACL) más frecuente en pacientes con aborto espontáneo.
- 3.2.2 Educar a las pacientes en relación al síndrome antifosfolipido como causa de abortos recurrentes.

IV. ANTECEDENTES

4.1 Anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con pérdidas gestacionales

En 1948, Conley describió el “anticoagulante lúpico” al encontrar una serie de pacientes con lupus eritematoso sistémico que presentaban prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activado que no se corregía con la adición de plasma normal; posteriormente este agente se encontró asociado con otras enfermedades. Con avances en la inmunología pudieron detectarse otros anticuerpos a los cuales se les llamó “anticardiolipinas”, ya que producían prolongación de las pruebas de la coagulación dependientes de los fosfolípidos; muchos de estos pacientes presentaban también reacción serológica falsa positiva para la sífilis. (25)

De inicio se planteó que se trataba de un solo anticuerpo que se detectaba de 3 formas diferentes, pero más tarde se encontraron pacientes con niveles moderados de anticuerpos anticardiolipina (ACL) sin evidencia de anticoagulante lúpico (AL) y viceversa; por lo que actualmente se considera que hay más de un anticuerpo antifosfolípido. (25)

Los anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipinas), son un grupo de autoanticuerpos asociados con resultados obstétricos adversos como: abortos recurrentes, muerte fetal, restricción del crecimiento y preeclampsia; así como también trombosis, trombocitopenia y otros trastornos autoinmunes. (4)

Los mecanismos por los cuales estos anticuerpos inducen pérdidas fetales o trombosis no están aún bien establecidos; sin embargo, se sabe que se unen a fosfolípidos con carga eléctrica negativa como la fosfatidilserina o cardiolipina, y a lipoproteínas de unión como la beta 2 glicoproteína; formando complejos antígeno-anticuerpo. (4)

Estudios antiguos sugerían que las pérdidas fetales en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos, se daban a causa de trombosis en las arterias espirales del útero; sin embargo, estudios recientes han demostrado que son otros mecanismos, como alteraciones en la función del trofoblasto placentario, los que se hallan implicados en las pérdidas gestacionales y resultados adversos en el embarazo. (4)

Los fosfolípidos están implicados en la conversión del citotrofoblasto en sincitiotrofoblasto durante la formación de la placenta en el embarazo. Los anticuerpos antifosfolípidos presentes en la madre alteran el desarrollo de la placenta y el feto al inducir eventos trombóticos en la placenta. Estudios han demostrado que el riesgo de presentar un aborto espontáneo aumenta en proporción al número de abortos previos, probablemente debido a un aumento en la incidencia de los anticuerpos antifosfolípidos inducidos en cada aborto. (5)

La fosfatidilserina tiene funciones de molécula de adhesión durante la formación de sincitio en células musculares lisas y fibroblastos, además es una molécula que se encuentra en los vellos de la membrana de las células placentarias; anticuerpos contra esta molécula de adhesión pueden inhibir el proceso de transformación del citotrofoblasto en sincitiotrofoblasto, lo que puede llevar a un fallo de la formación del órgano placentario. (5)

Los anticuerpos antinucleares (ANA), se han asociado con abortos espontáneos recurrentes, ya que pueden producir un proceso inflamatorio en la placenta y en la decidua, que puede conducir a un aborto espontáneo. (5)

Modelos animales apoyan el rol de los autoanticuerpos en los fallos reproductivos, y sugieren que los anticuerpos antifosfolípidos activan el complemento localmente en la placenta, generando productos que median el daño a la placenta y pueden llevar al retardo en el crecimiento y a la pérdida fetal. (5)

4.1.1 Síndrome Antifosfolipídico

El síndrome antifosfolipídico (SAF), es una enfermedad del sistema inmune en la cual existen anticuerpos con aparente especificidad por fosfolípidos con carga eléctrica negativa; existe una asociación entre los anticuerpos antifosfolípidos y síndrome de hipercoagulabilidad. (18)

El término 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 término se ha subdividido en “primario” y “secundario”, dependiendo si los pacientes sólo presentaban desórdenes con manifestaciones de este tipo (primario) o si la enfermedad se asociaba a otra condición patológica (secundario). (18)

El síndrome de anticuerpos antifosfolípido 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). (22)

El SAF se define como la ocurrencia de trombosis venosa y/o arterial, aborto recurrente o pérdida fetal y trombocitopenia; junto con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos circulantes (anticoagulante lúpico, anticardiolipinas y beta 2 glicoproteína I). (18, 22)

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. (18, 22)

El SAF ocurre con frecuencia en pacientes con enfermedad autoinmune de base, generalmente lupus eritematoso sistémico (LES); el síndrome sin patología subyacente (primario), 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 sin precedentes que una paciente con SAF llegue a término con un parto normal si ésta no es tratada. (22)

Historia

- 1906: Detección primeros anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con sífilis.
- Feinstein y Rappaport introducen el término anticoagulante lúpico por su frecuencia en pacientes con LES.

- Lechner publica la incidencia de trombosis arterial o venosa en pacientes con anticoagulante lúpico.
- 1957: Laurell y Nilsson Primer reporte de asociación entre serología para sífilis falso positivo; alteración de la coagulación y aborto recurrente.
- 1980: Firkin sugiere relación entre aborto recurrente y anticoagulante lúpico
- Lockshin y col. Sugieren que en mujeres con LES, los anticuerpos anticardiolipinas serían un mejor test que el anticoagulante lúpico para identificar el riesgo de aborto u óbito fetal.
- 1983: GRV Huges describe por primera vez el Síndrome Antifosfolípidos.
- Love y Santoro presentan pacientes con LES: anticuerpos anticardiolipinas (+) 59% pérdida fetal; anticuerpos anticardiolipinas (-) 5% de pérdida fetal.
- 1990: Se descubre que anticuerpos anticardiolipinas necesitan de una proteína B2-glicoproteína I del plasma para su acción.
- 1999: El estado de hipercoagulabilidad aumenta el riesgo de preeclampsia, desprendimiento de placenta, restricción del crecimiento fetal y parto pretérmino.
- Se evalúa la Anexina V: anticoagulante natural potente que actuaría previniendo la trombosis en la vellosidad, manteniendo la fluidez de la circulación.
- Anticuerpos anticardiolipina actuarían sobre este blanco disminuyendo los niveles de Anexina V. (18)

Clasificación

- Primario: Cincuenta por ciento de las pacientes obstétricas con SAF. La mayoría no progresarán a un LES y pueden presentar períodos de remisión (clínica y de laboratorio) con escaso riesgo de manifestaciones trombóticas.
- Secundario: Se presenta en pacientes con LES u otras enfermedades del tejido conectivo.
- Asociado: A infecciones, fármacos u otras de muy baja frecuencia. (18)

Patogenia

Tres hipótesis:

1. Activación de células endoteliales: Anticuerpos anticardiolipina y B2-glicoproteína I, secreción de citoquinas y alteración del metabolismo de las prostaciclina.
2. Daño oxidativo del endotelio vascular: Anticuerpos anticardiolipina y su reacción con LDL oxidado (aterosclerosis) produciría el daño endotelial.
3. Modulación de la coagulación: Ac ACL y B2 glicoproteína I (anticoagulante natural) (18)

➤ Mecanismo trombogénico:

Los anticuerpos antifosfolípidos (AFL) inhiben reacciones en la cascada de la coagulación catalizadas por fosfolípidos cargados negativamente. Interfieren en la activación del factor X, la conversión de protrombina en trombina, la activación de la proteína C y la inactivación del factor Va, por lo que inducen un estado protrombótico. Cuando los AFL se unen a los aniones fosfolipídicos, interfieren en la habilidad de la anexina V para agruparse sobre la superficie de éstos. Si la anexina V no ejerce correctamente su función, más aniones están disponibles para servir de superficie a los complejos de factores de la coagulación. Como resultado, se acelera la coagulación y se favorecen los episodios trombóticos. (17)

Manifestaciones clínicas

Los anticuerpos antifosfolípidos han sido relacionados con un conjunto de manifestaciones clínicas clasificadas como mayores y menores:

➤ Criterios clínicos mayores:

- Aborto recurrente
- Muerte fetal en 2º/3º trimestre
- Trombosis venosa
- Trombosis arterial
- Trombocitopenia

➤ Criterios clínicos menores:

- VDRL falso (+)

- Test de Coombs (+)
 - Anormalidades de las válvulas cardíacas
 - Livedo reticulares
 - Migraña
 - Úlceras de piernas
 - Mielopatía
 - Corea
 - Hipertensión pulmonar
 - Necrosis avascular
- Pruebas de confirmación:
- Anticoagulante lúpico (+)
 - Anticardiolipinas (+) en títulos moderado o alto (IgG > 20 unidades GPL, IgM > 20U 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 embarazo. Las pérdidas fetales por esta causa pueden ocurrir en cualquier período del embarazo y su frecuencia se estima en el 96% de las mujeres con anticuerpos antifosfolípidos (AAF). (18, 22)

La trombocitopenia rara vez es inferior a 50.000 y casi nunca da lugar a manifestaciones clínicas. 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. (18,22)

Se supone que estos anticuerpos también actúen sobre componentes intrínsecos de la coagulación, como la proteína C, la proteína S y la protrombina. Las plaquetas también pueden ser afectadas por inmunocomplejos y autoanticuerpos para superficies glucoprotéicas; la anemia hemolítica se puede explicar por éste mecanismo. (18, 22)

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 severo del crecimiento intrauterino; preeclampsia severa de inicio precoz (antes de las 34 semanas); parto prematuro; alteraciones en el NST, y elevaciones de la alfa fetoproteína en suero materno sin causa aparente en el trimestre medio.

b. *Vascular*: Trombosis arterial o venosa. El inicio de los síntomas se observa durante el embarazo o 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 del sistema arterial se manifiestan como ataques isquémicos transitorios, amaurosis fugaz y accidentes vasculares encefálicos. El infarto agudo miocárdico es raro.

c. *Otras*: Alteraciones de las válvulas cardíacas, pruebas de Coombs (+), lívido reticulares, migraña, úlceras de 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.

Rigurosos criterios diagnósticos son necesarios ya que la prevención de malos resultados maternos y perinatales supone una terapia potencialmente riesgosa. (18, 22)

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, 22)

Los anticuerpos anticardiolipina (aCL) detectados mediante enzoinmunoensayo (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 estandarizadas. En la actualidad las pruebas de tamizaje recomendadas con los aCL y AL. (18, 22)

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 fosfolipídico formado por cardiolipina-colesterol-leutina. La positividad del VDRL con pruebas treponémicas negativas es un indicador indirecto de AAF; este falso positivo siempre lo es a un título bajo ($< 1/8$), mientras que en la sífilis se detecta a un título alto. (22)

b. Anticoagulante lúpico

El anticoagulante lúpico es un grupo heterogéneo de autoanticuerpos del tipo IgG o IgM dirigido contra fosfolípidos cargados negativamente que intervienen en la coagulación. Se sospecha la presencia de AL ante la prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activado en 6-10 segundos con respecto al control, no se corrige al agregar plasma normal lo que hace excluir 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. Otras técnicas para determinar AL son la prueba de Exner, la prueba de veneno de serpiente de Russel (DRVVT) y la prueba de neutralización con fosfolípidos plaquetarios. (22)

c. Anticuerpos anticardiolipina

En los últimos años ya se pueden detectar de forma directa los anticuerpos anticardiolipina mediante radioinmunoensayo (RIA) y más recientemente por enzimoimmunoensayo (ELISA). Estos métodos tienen la ventaja de ser más rápidos, estandarizables, cuantificables y, además, discriminan la naturaleza de los anticuepos (IGG y/o IgM).

La evidencia sugiere que el AL es más específico en pacientes con riesgo de sufrir tromboembolismo. 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 IgG2. (22)

➤ Pruebas de confirmación:

- Anticoagulante lúpico (+)
- Anticardiolipinas (+) en títulos moderado o alto (IgG > 15-20 unidades GPL. IgM > 20 U MPL)
- Anti beta 2 – glicoproteína I (+)

➤ Indicaciones para el estudio de 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 fugaz
- LES u otra enfermedad del tejido conectivo
- Preeclampsia de inicio precoz (< 28 semanas)
- RCIU severo (percentil de crecimiento < 5)
- VDRL falso (+)
- TTPK prolongado
- Trombocitopenia autoinmune

Tratamiento

Los resultados perinatales mejoran con el uso de prednisona y aspirina o heparina + aspirina en bajas dosis (heparina 5.000 UI c/12 h o de bajo peso molecular vía subcutánea, ácido acetilsalicílico 100 mg/día oral). (18, 22)

Sin embargo, con el uso de heparina los efectos colaterales (rotura prematura de membranas en pretérmino, parto prematuro y preeclampsia) son menores, y existe potencial de disminuir el alto riesgo de trombosis de estas pacientes durante el embarazo y puerperio. (22)

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. (18)

Se recomienda usar heparina sólo al principio (primeras 10 semanas) y al final (48 hrs previas al parto y primeras 24 horas postparto). La dosis de heparina se ajusta para prolongar el TTPK 1.5 veces su valor normal, 3 a 6 h, después de indicada. (18)

Los anticoagulantes orales se utilizan durante el resto de la gestación, ajustada a un INR que no exceda a 2.0. Por el alto riesgo trombotico durante el peri y postparto, es recomendable reiniciarlo a las 12 horas postparto y mantenerlo por tres meses. Adicionalmente administrarse al menos 1g de calcio diario debido al efecto osteopénico de heparina. (18)

También se han reportado otras modalidades de tratamiento, tales como: recambio plasmático y uso de inmunoglobulinas intravenosas a altas dosis. (22)

➤ SAF con antecedentes de trombosis previa

Heparina subcutánea 5000 U cada 12h 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. 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. (22)

Por el alto riesgo trombotico durante el preparto y post parto es recomendable mantener el tratamiento ya sea con aspirina, heparina o anticoagulantes orales durante tres meses después del parto. Suplementación con al menos 1g de calcio diario es necesario debido al efecto osteopénico de heparina con el uso prolongado. (22)

➤ SAF sin antecedentes de trombosis

Aspirina 100 mg diarios desde la confirmación de la viabilidad embrionaria hasta el parto. En caso de títulos altos de anticardiolipinas mantener aspirina hasta tres meses postparto. (22)

➤ 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 fetal. 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. (22)

4.1.2 SAF y embarazo

➤ Riesgos Fetales

La interrupción recurrente del embarazo, típicamente en el segundo trimestre, es una de las manifestaciones más consistentes del SAF; muchos casos de SAF se diagnostican al investigar abortos de repetición. El SAF se asocia tanto a pérdidas tempranas como tardías del embarazo; varios son los mecanismos propuestos para explicar cómo los AFL causan fracaso reproductivo, pero necesitan confirmación. (3, 17)

a) *Fracaso temprano del embarazo:* Puede ser el resultado de una alteración en el desarrollo del trofoblasto y de un fallo para establecer una efectiva circulación fetoplacentaria, fundamentalmente por fallo en la implantación. Hay 3 hipótesis para explicar el mecanismo por el que la presencia de AFL puede afectar el proceso de invasión trofoblástica:

- Destrucción del trofoblasto e inhibición de formación del sincitio. En su desarrollo, el trofoblasto exterioriza fosfatidilserina durante la diferenciación. Modelos animales y experimentales in vitro han mostrado que ACL y AFL destruyen específicamente el trofoblasto, inhiben la

formación del sincitio, interrumpen la producción de gonadotropina coriónica y limitan la invasión del trofoblasto

- Expresión anormal de moléculas de adhesión del trofoblasto. Los AFL pueden inducir una inadecuada invasión del trofoblasto porque disminuyen los valores de moléculas de adhesión, factores de crecimiento y citocinas. Se unirían al endotelio de los vasos maternos, incluyendo los de la decidua, impidiendo la correcta interacción trofoblasto-decidua.
- Los AFL pueden unirse directamente al trofoblasto endovascular y producir daño directo sobre el endotelio, y conducir a la disolución de las uniones, o a la formación anormal de éstas. (17)

b) Complicaciones en el embarazo avanzado: En etapas tardías, las complicaciones están probablemente causadas por daño en los vasos uteroplacentarios. El estudio histológico de las placentas de pacientes con SAF a menudo muestra infartos y trombosis en la vascularización uteroplacentaria.

Al inicio del segundo trimestre, la membrana vascular sincitial es lo suficientemente porosa como para permitir el paso de AFL IgG a la circulación fetal. Los AFL inducen la reducción de los valores de anexina V. Estos valores están marcadamente disminuidos en las vellosidades placentarias de pacientes con SAF. Ésta, es una proteína con alta afinidad de unión a fosfolípidos aniónicos y con actividad anticoagulante, previamente conocida con el nombre de proteína anticoagulante placentaria, y tiene una actividad antirombótica local en la superficie apical de los trofoblastos y células endoteliales. (17)

c) Otras complicaciones obstétricas: Además de abortos o muertes intraútero existe una alta incidencia de crecimiento intrauterino retardado, abrupcio placentae y parto prematuro.

- Preclampsia: Estudios han demostrado frecuencia alta de preclampsia en pacientes con SAF, que se ha estimado entre un 18 y un 48%.

- Insuficiencia placentaria: Manifestada como crecimiento intraútero retardado y distrés fetal, ocurre aproximadamente en el 30% de las gestantes con SAF.
- Parto pretérmino: La preeclampsia y el distrés fetal pueden implicar un nacimiento prematuro. Se ha estimado que una tercera parte de las pacientes con SAF dan a luz de forma prematura. La prevalencia observada de partos pretérmino fue sólo del 13% en mujeres con ACL IgG o IgM, pero sin anticoagulante lúpico.
- Neonatos con SAF: Los hijos de mujeres con AFL positivos son generalmente sanos, excepto por las complicaciones propias de la prematuridad. Sin embargo, en algunos neonatos se ha encontrado trombosis de la vena renal, de la vena cava inferior, de la arteria cerebral media y de la aorta. Dado que la IgG atraviesa la barrera placentaria, el SAF debe considerarse en el diagnóstico diferencial de la trombosis neonatal.

➤ Riesgos maternos

Las mujeres con SAF tienen un elevado riesgo de trombosis durante la gestación. La TV puede aparecer en lugares poco habituales, como la vena cava inferior y las venas axilares, oculares, renales y hepáticas, así como en las venas de los miembros inferiores. La trombosis arterial puede afectar a las arterias retinianas, intracraneales, coronarias, mesentéricas y hepáticas. La proporción de TV frente a la arterial en el SAF es de 2 a 1, y ambas tienden a ser recurrentes. Las mujeres con AFL, anticoagulante lúpico o valores medios-altos de ACL, tiene un riesgo de entre el 5 y el 12% de trombosis o embolismo.

➤ Tratamiento del embarazo y puerperio en mujeres con SAF

No existen pautas universalmente aceptadas sobre el tratamiento de gestantes con SAF; se divide a las pacientes en 3 grupos en función del riesgo de presentar complicaciones:

- Embarazos de bajo riesgo que se producen en mujeres asintomáticas que tienen AL persistentemente positivo, y/o valores elevados de ACL

- Mujeres que cumplen el criterio obstétrico de clasificación del SAF, sin LES asociado, ni episodios trombóticos previos.
- Mujeres con una alta incidencia de pérdidas fetales, LES asociado, o algún episodio previo de trombosis.

En las mujeres de bajo riesgo, en las que en realidad no se cumplen los criterios de clasificación del SAF, no existe un consenso unánime acerca de la necesidad o no de tratar. El tratamiento farmacológico queda, por tanto, relegado a las mujeres con riesgo intermedio y alto.

✓ *Corticoides:*

Los esteroides utilizados en el embarazo son la prednisona o la prednisolona, ya que con dosis < 20 mg/día, atraviesan en pequeñas cantidades la barrera placentaria. La dexametasona o betametasona pasan la placenta en cantidades significativas. En los estudios en los que se ha comparado el tratamiento con AAS y prednisona, frente a AAS solo, y prednisona combinada con AAS frente a placebo, se ha observado que el tratamiento con AAS y prednisona tiene resultados fetales similares al tratamiento de AAS y heparina, con una morbilidad materna significativamente mayor. Además, en los ensayos en los que se ha utilizado prednisona como tratamiento, se ha observado un riesgo relativo aumentado de nacimientos prematuros y de ingresos en la unidad neonatal de cuidados intensivos. El uso de esteroides en los embarazos de pacientes con SAF, se limita al tratamiento de la trombocitopenia materna, o del LES asociado; gestantes que han recibido más de 7.5 mg diarios de prednisona, se deben tratar con hidrocortisona intravenosa durante el parto (100mg/6 hrs).

✓ *Ácido acetilsalicílico:*

Varios estudios no aleatorizados sugieren que la utilización de AAS a dosis bajas en mujeres con SAF durante el embarazo es beneficiosa, sin embargo no existen ensayos controlados que demuestren su eficacia. En los estudios aleatorizados en los que se han utilizado AAS (50-81 mg/día) frente a placebo, no se ha conseguido demostrar el efecto beneficioso del AAS, aunque

tampoco existe un aumento significativo de acontecimientos adversos. Si se decide la utilización de AAS, es preferible iniciar el tratamiento en el período de la preconcepción, ya que el deterioro del trofoblasto en crecimiento ocurre tempranamente. Debe mantenerse el AAS al menos hasta la semana 34 de gestación, e incluso puede reintroducirse en el puerperio, ya que el estado protrombótico del embarazo abarca también las primeras 6 semanas posparto. (14,17)

✓ *Heparina y ácido acetilsalicílico:*

Los pacientes de alto riesgo, con SAF y antecedente de tromboembolismo precisan tratamiento con heparina. En los caso de pérdidas fetales recurrentes, pero sin antecedentes tromboembólicos, no existe todavía un consenso firme.

En 2 ensayos controlados en los que se compara el tratamiento combinado de heparina y AAS con AAS sólo, se demostró un número significativamente mayor de nacidos vivos en las mujeres que siguieron el tratamiento combinado. En el metaanálisis realizado por Empson et al, el hallazgo más importante es que el tratamiento combinado de AAS y heparina reduce las pérdidas fetales en un 54%. (16, 17,24)

Por el momento, no existen ensayos que comparen el tratamiento con heparina sola frente a la combinación de AAS con heparina, pero Fuffatti et al realizan un estudio prospectivo de una cohorte de 30 mujeres embarazadas diagnosticadas de SAF definido, a las que se les administra únicamente nadroparina cada 12 horas. Finalizaron el protocolo 27 mujeres, entre las que se obtuvieron 25 nacimientos, sin haberse comunicado efectos adversos mayores. Autores concluyen que el tratamiento únicamente con heparina de bajo peso molecular (nadroparina) es útil y seguro en mujeres con SAF, aunque, dados los buenos resultados obtenidos con la combinación de AAS a dosis bajas y heparina, habría que realizar estudios posteriores donde se comparen directamente ambos tratamientos. (16, 17)

El AAS a dosis de 75-100 mg/día, debe iniciarse en el período preconcepcional, o en su defecto en el momento de la positividad de la prueba de embarazo. La heparina debe iniciarse con el test de embarazo positivo, o

cuando se comprueba el latido fetal; la dosis óptima de heparina todavía es debatible. Derksen et al proponen que a las pacientes que solamente cumplan el criterio obstétrico del SAF, se les administren dosis bajas de heparina; en pacientes con episodios tromboembólicos previos, las dosis de heparina deben individualizarse, teniendo en cuenta si ya precisaban o no tratamiento anticoagulante a largo plazo. (16)

Branch et al hacen las siguientes recomendaciones respecto a las pautas de heparina: en mujeres sin historia previa de episodios tromboembólicos, diagnosticadas basándose en pérdidas embrionales recurrentes, una pérdida fetal, o antecedentes de parto pretérmino por preeclampsia grave o insuficiencia placentaria, recomiendan un tratamiento profiláctico. En mujeres con episodios tromboembólicos previos, recomiendan tratamiento anticoagulante. (17)

a) Tratamiento profiláctico:

1. Heparina no fraccionada: 7.500-10.000 U/12 h en el primer trimestre, y 10.000 U/12 h en los trimestres segundo y tercero.
2. Heparina de bajo peso molecular: enoxaparina 40 mg una vez al día, o 30 mg/12h, o dalteparina 5.000 U una vez al día.

b) Tratamiento anticoagulante:

1. Heparina no fraccionada: cada 8-12 horas, la dosis se ajustará en función del TTPa o del anti-factor Xa, para mantener rango terapéutico.
2. Heparina de bajo peso molecular:
 - La dosis se ajustará con el peso de la paciente (1mg/kg de enoxaparina cada 12 h, o 100 U/kg de dalteparina cada 12 h).
 - Dosis intermedia (40 mg de enoxaparina o 5.000 U de dalteparina una vez al día, hasta la semana 16, y las mismas dosis cada 12 h, de la semana 16 en adelante)

La HBPM se recomienda frente a la heparina fraccionada, ya que su mayor vida media permite una dosificación más cómoda una vez al día y una

respuesta más predecible a la dosis concreta. Además, produce menor grado de trombocitopenia y osteoporosis. Con la utilización prolongada de heparina se recomienda un suplemento de calcio (1.000-2.000 mg/día) y vitamina D (400-800 IU). (17, 24)

En las pacientes en las que se indicó tratamiento durante el embarazo, la tromboprofilaxis debe mantenerse durante las primeras 6 semanas posparto, principalmente en los partos con cesárea, en los que aumenta de forma significativa el riesgo de TV. La profilaxis puede realizarse tanto con heparina como con warfarina, ambas seguras para madres lactantes. (17, 24)

✓ *Warfarina:*

Pacientes con un episodio tromboembólico en un embarazo previo a pesar de una profilaxis adecuada con heparina, o pacientes con antecedentes de tromboembolismo grave o trombosis cerebrovascular que están en tratamiento con heparina, probablemente se beneficien del tratamiento con warfarina, entre las semanas 14 y 34 de gestación, ya que el riesgo de recurrencia es alto. (17, 21)

En pacientes que sigan tratamiento anticoagulante a largo plazo, se debe sustituir el tratamiento oral por heparina antes de la concepción, o como tarde 2 semanas después de producirse un retraso, ya que la warfarina es teratógena principalmente entre las semanas 6 y 12 de la gestación. No se recomienda tampoco la utilización de warfarina en el segundo y tercer trimestre del embarazo, ya que no está exenta de riesgos. Dos semanas antes de la fecha prevista del parto se debe interrumpir la warfarina e iniciar tratamiento con heparina. (17, 21)

✓ *Inmunoglobulina:*

En un ensayo multicéntrico, en el que se incluyeron 16 mujeres, no se demostró una mejoría significativa con el tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas frente al tratamiento combinado AAS más heparina. Parece prudente limitar este fármaco a las mujeres que aunque reciben AAS más heparina, desarrollan complicaciones de la gestación. Cuando se utilizan inmunoglobulinas intravenosas, la dosis sugerida es de 0.4 mg /kg/día de 2 a 5 días, repitiendo la pauta mensualmente.

V. MATERIAL Y METODO

5.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio de tipo transversal, ya que busco determinar la incidencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con aborto espontáneo, en la unidad de legados del Departamento de Ginecobstetricia del Hospital Roosevelt, durante el periodo de enero a diciembre 2009.

5.2 POBLACION

Totalidad de pacientes ingresadas a la unidad de legados por aborto espontáneo.

5.3 SUJETO DE ESTUDIO

Totalidad de pacientes con aborto espontáneo

5.4 MUESTRA

Incluye a la totalidad de pacientes que consultan a la emergencia de Ginecobstetricia del Hospital Roosevelt por aborto espontáneo, sin antecedentes de abortos previos, y que son ingresadas a la unidad de legados.

5.5 CRITERIOS DE INCLUSION

- Con diagnóstico de aborto espontáneo único
- Sin antecedentes de abortos previos
- Ingresadas a la unidad de legados

5.6 CRITERIOS DE EXCLUSION

- Con enfermedades crónicas de base previamente diagnosticadas

5.7 CUADRO DE OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
Anticoagulante lúpico (AL)	Auto-anticuerpo con aparente especificidad por fosfolípidos con carga eléctrica negativa que interfiere en la coagulación, y que se asocian a complicaciones obstétricas.	Presencia de anticoagulante lúpico (AL) en muestras de sangre de pacientes ingresadas a la unidad de legrados por aborto espontáneo.	Cualitativa	Nominal	- positivo - negativo
Anticuerpos anticardiolipina (aCL)	Auto-anticuerpo con aparente especificidad por fosfolípidos con carga eléctrica negativa que interfiere en la coagulación, y que se asocian a complicaciones obstétricas.	Presencia de anticoagulante lúpico (AL) en muestras de sangre de pacientes ingresadas a la unidad de legrados por aborto espontáneo.	Cuantitativa	Numérica	IgG e IgM > 15 - 20 unidades GPL = Títulos moderado a alto.

Aborto espontáneo	Pérdida involuntaria del embarazo antes de la vigésima semana de gestación, y/o de un producto menor de 500 gramos.	Pacientes ingresadas a legrados por pérdida involuntaria de embarazo antes de la vigésima semana de gestación y/o de un producto menor de 500 gramos, sin antecedentes de pérdidas.	Cualitativa	Nominal	Si No
Incidencia específica	Tasa que mide el grado con el cual ocurren nuevos casos en la comunidad, útil para medidas preventivas, tanto para enfermedades crónicas como agudas.	Tasa de incidencia = (# total de casos nuevos durante un año/ población total)* 1,000	Cuantitativa	Razón	Tasa de incidencia = (# total de casos nuevos durante un año/ población total)* 1,000

5.8 DESCRIPCION DEL PROCEDIMIENTO REALIZADO

Se incluyó en el estudio a todas las pacientes diagnosticadas con aborto espontáneo, en cualquiera de las manifestaciones posibles, y que hayan sido ingresadas a la unidad de legrados para tratamiento. Se tomó en cuenta únicamente las pacientes que cursaron con el primer aborto, ya que el

objetivo del trabajo fue determinar la incidencia de los anticuerpos antifosfolípidos en estas pacientes, para poder incidir en la disminución del aborto recurrente incluyendo estas pruebas serológicas como tamizaje al inicio del embarazo y brindando tratamiento oportuno para evitar pérdidas gestacionales tempranas.

Se tomaron los datos generales de las pacientes en base a la papeleta de ingreso, los cuales se anotaron en la boleta recolectora de información (ver Anexo I): las muestras de sangre para la cuantificación de los anticuerpos antifosfolípidos se tomaron junto con los laboratorios control post-AMEU rutinarios por los estudiantes de medicina, quienes las identificaran y enviaron al laboratorio para su procesamiento.

Se explico verbalmente a las pacientes que dentro de los análisis de sangre, se incluyeron ciertas pruebas específicas que ayudarían a determinar la posible causa de aborto; cuyos resultados le serian notificados posteriormente para su conocimiento, con lo que todas las pacientes estuvieron de acuerdo.

Los resultados fueron anotados en la misma boleta, para posteriormente realizar la tabulación y análisis de los resultados obtenidos, y dar una conclusión.

Se realizaron los siguientes pasos:

- Recolección de información teórica, acerca de los anticuerpos antifosfolípidos y las pérdidas gestacionales tempranas.
- Solicitud al departamento de Medicina Interna, área de Reumatología, colaboración para que realicen pruebas de detección de anticuerpos antifosfolípidos: anticoagulante lúpico (AL) y anticuerpos anticardiolipina (aCL), en el laboratorio de inmunología del Hospital Roosevelt y evaluación de costos.
- Selección de pacientes a incluir en el estudio
- Llenado de ficha médica y realización de las pruebas de laboratorio a las pacientes
- Obtención de los resultados y notificación a las pacientes

- Tabulación de resultados, elaboración de cuadros y gráficas para su presentación
- Análisis de los resultados
- Redacción y presentación de informe final

5.9 INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

Se incluyeron en la ficha médica: los datos generales de la paciente (nombre, edad, dirección, teléfono), la edad gestacional, el tipo de aborto, antecedentes obstétricos (gestas, partos, abortos y cesáreas) y los resultados de laboratorio (pruebas de anticuerpos antifosfolípidos). (VER ANEXO)

5.10 ASPECTOS ETICOS DE LA INVESTIGACION

Debido al diseño y objetivos del estudio, es importante mencionar que el mismo conlleva comunicación verbal directa con las pacientes, a quienes se les explicó la importancia de realizar ciertas pruebas de laboratorio para investigar la posible etiología del aborto e iniciar el tratamiento adecuado, y así evitar abortos recurrentes. Se mantuvo en todo momento el respeto y confidencialidad de los resultados obtenidos.

5.11 PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO

El análisis de los resultados se realizó en base a los datos recolectados con la ficha médica de información general de ingreso y los resultados de las pruebas de laboratorio. Para el análisis estadístico de la información se utilizó el programa EPI-INFO y se presentarán los resultados tabulados en cuadros y gráficas.

5.12 RECURSOS

Humanos:

- Asesor de investigación
- Supervisor de investigación
- Personal de laboratorio
- Personal médico y paramédico del hospital

Materiales:

- Expedientes médicos de pacientes (instrumento de recolección de información)
- Jeringas, algodón, alcohol, liga y tubos de ensayo (para toma de muestras)
- Equipo de oficina (lápiz, lapiceros, hojas, fotocopias)
- Software

Institucionales:

- Hospital Roosevelt (Unidad de Legrados y Laboratorio de Inmunología)

Costos:

Toma y procesamiento de las muestras	Q 2,000.00
Fotocopias (instrumento)	Q 30.00
Reproducción del informe	Q 100.00
Imprevistos	Q 100.00
TOTAL	Q 2,230.00

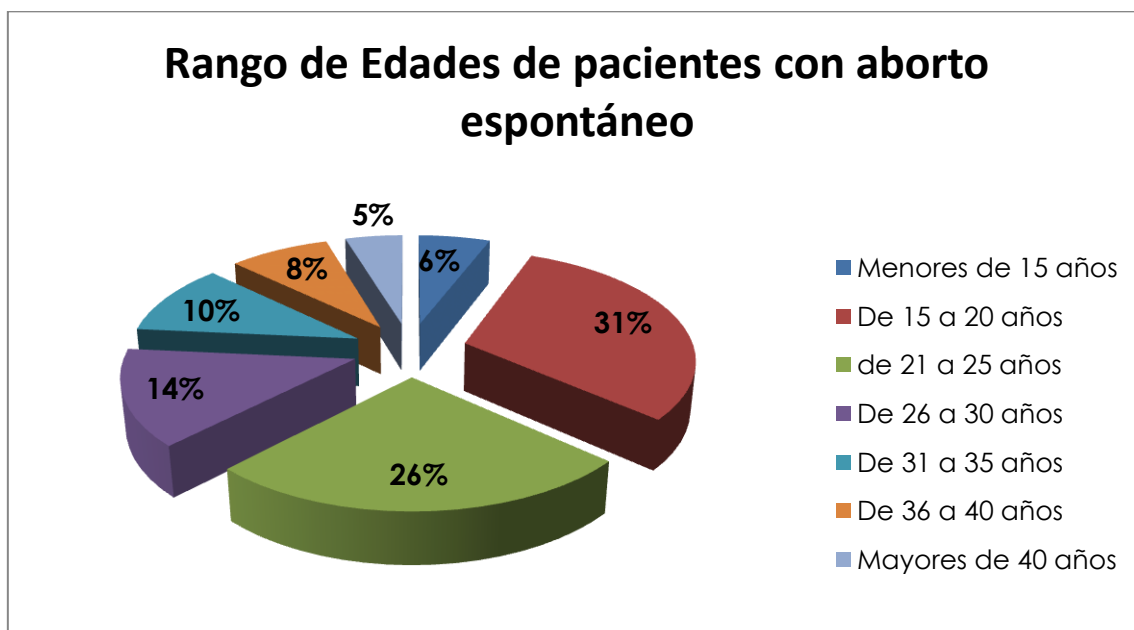
VI. RESULTADOS

CUADRO No. 1

RANGO DE EDADES DE PACIENTES CON ABORTO ESPONTÁNEO

Rango de edades	No. De pacientes
Menores de 15 años	5
De 15 a 20 años	26
De 21 a 25 años	22
De 26 a 30 años	12
De 31 a 35 años	9
De 36 a 40 años	7
Mayores de 40 años	4
TOTAL DE PACIENTES:	85

GRAFICA No. 1

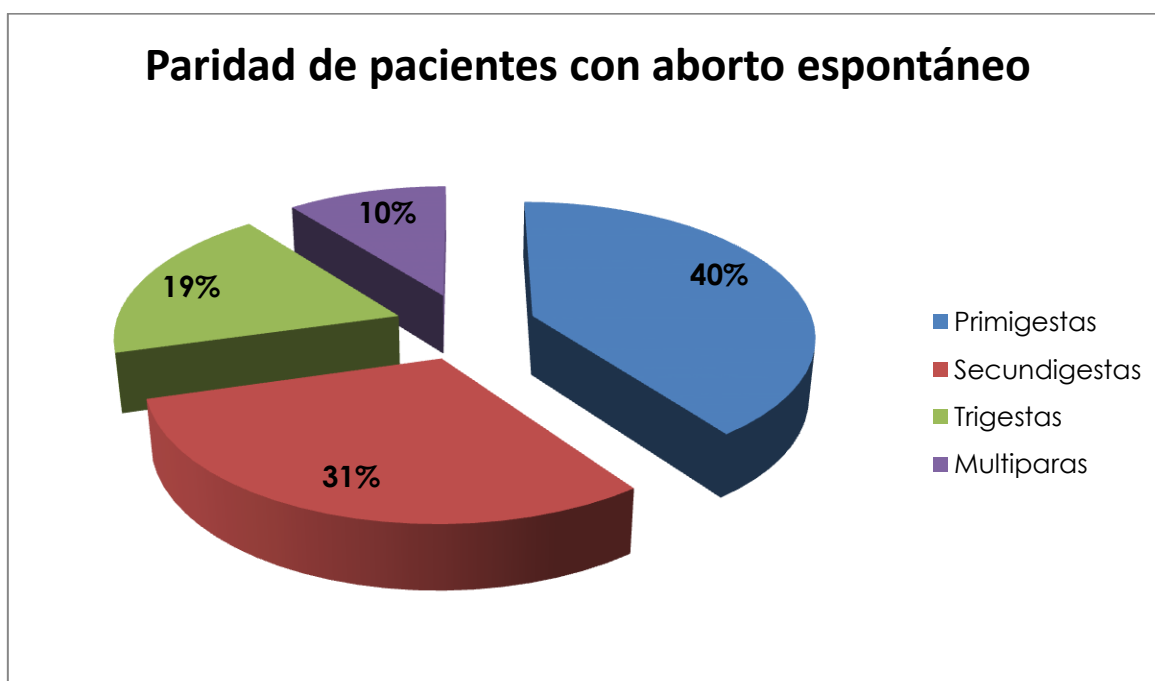


CUADRO No. 2

PARIDAD DE PACIENTES CON ABORTO ESTPONTÁNEO

Paridad de pacientes con aborto espontáneo	No. De pacientes
Primigestas	34
Secundigestas	26
Trigestas	16
Múltiparas	9
TOTAL DE PACIENTES:	85

GRAFICA No. 2

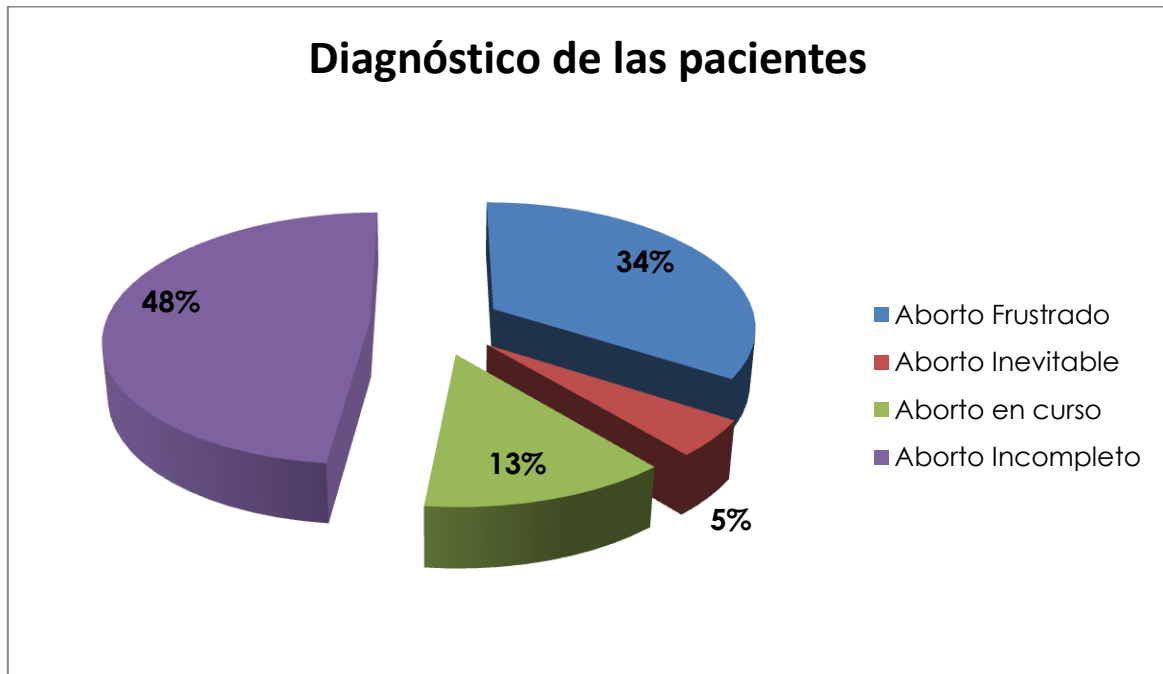


CUADRO No. 3

DIAGNOSTICO DE LAS PACIENTES

Diagnostico de las pacientes	No. De pacientes
Aborto frustrado	29
Aborto inevitable	4
Aborto en curso	11
Aborto incompleto	41
TOTAL DE PACIENTES:	85

GRÁFICA No. 3

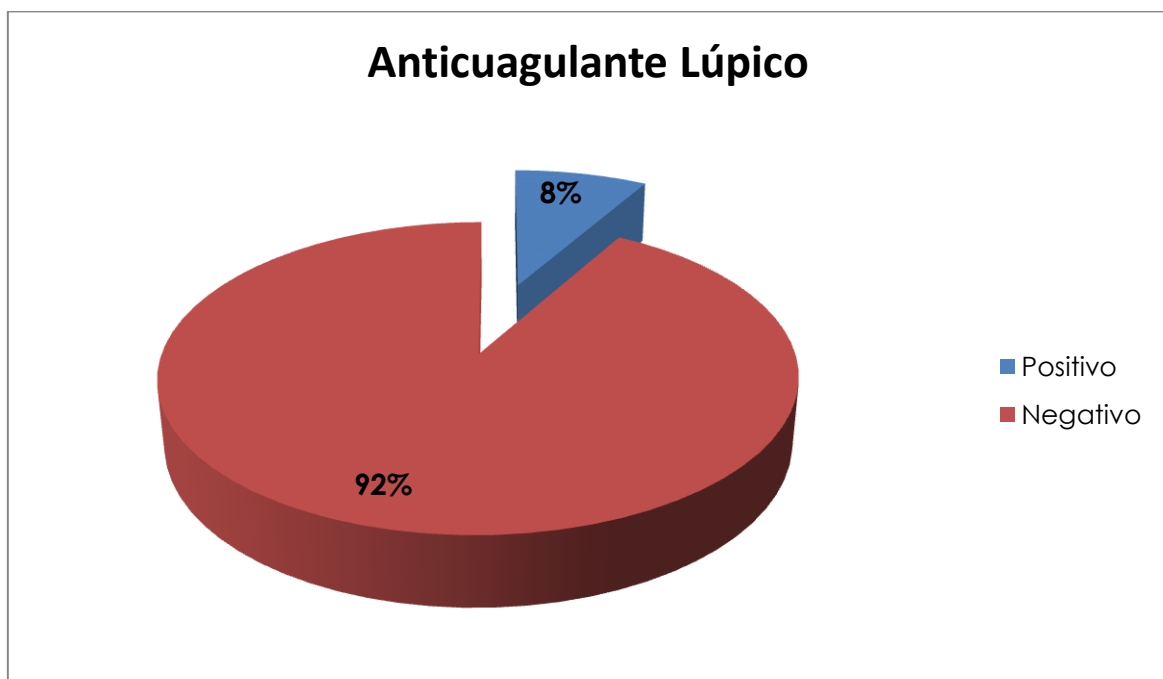


CUADRO No. 4

ANTICUAGULANTE LÚPICO

Anticoagulante Lúpico	No. De pacientes
Positivo	7
Negativo	78
TOTAL DE PACIENTES:	85

GRAFICA No. 4

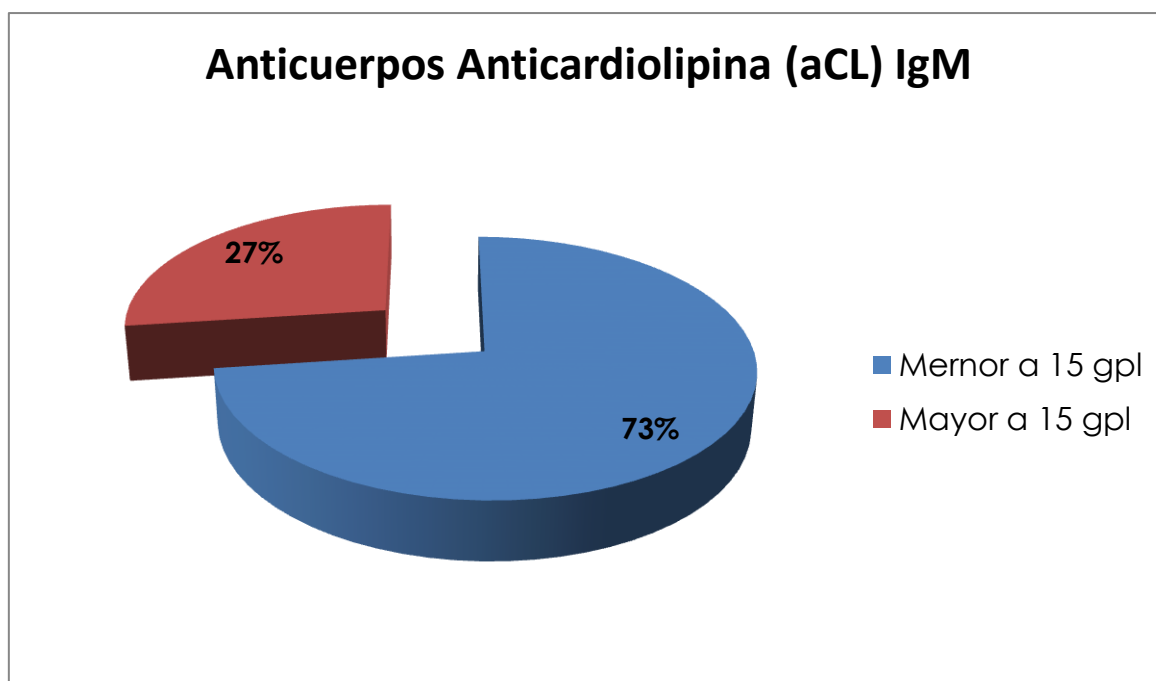


CUADRO No. 5

ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA (aCL) IgM

Anticuerpos Anticardlipina (aCL) IgM	No. De pacientes
Menor a 15 gpl	62
Mayor a 15 gpl	23
TOTAL DE PACIENTES:	85

GRAFICA No. 5



VII. DISCUSIÓN Y ANALISIS DE RESULTADOS

En base a los resultados obtenidos del total de 85 muestras de pacientes procesadas, se puede observar que la mayoría de pacientes (30%) se encuentran comprendidas entre el rango de edad de 15 a 25 años, lo que refleja que la mayoría que cursan con un primer aborto son pacientes jóvenes; un 40% del total de pacientes son primigestas, mientras que sólo un 10% son multíparas con más de tres gestas previas

La mayoría de pacientes incluidas en la muestra (48%) tienen el diagnóstico de aborto incompleto, le siguen el aborto frustrado (34%), en curso (13%) e inevitable (5%).

En relación a los resultados acerca de la incidencia de los anticuerpos antifosfolípidos, para el anticoagulante lúpico (AL) 92%, que corresponde a 78 pacientes, tiene resultado negativo, mientras que sólo 8% (7 pacientes) tiene resultado positivo. Para los anticuerpos anticardiolipina (aCL) IgM, el 73% tiene valores menores a 15 gpl y el 23% restante tiene valores por encima de éste; lo cual refleja que el antifosfolípido más frecuente en pacientes con aborto espontáneo es el anticuerpo anticardiolipina. La incidencia específica para AL es de 82.3% y para aCL es de 270.5%, aplicando las formulas estadísticas (valor por encima del 100% debido a la constante de 1000 utilizada en la formula, con una población de tan solo 85 pacientes).

Es importante incluir pruebas serológicas de anticuerpos antifosfolípidos como tamizaje, en todas las pacientes embarazadas en el momentos de la primera evaluación prenatal en consulta externa, ya que de esta forma se puede incidir en la disminución de aborto recurrente, brindando tratamiento oportuno a las pacientes en quienes se diagnostique síndrome de anticuerpos antifosfolípidos evitando de esta forma pérdidas gestacionales tempranas.

7.1 CONCLUSIONES

7.1.1 La incidencia específica de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con aborto espontáneo sin antecedentes de pérdidas gestacionales previas es baja, lo cual refleja que la causa del aborto en estos casos puede ser atribuida a otros factores y no específicamente a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en sangre.

7.1.2 El anticuerpo antifosfolípido más frecuente en pacientes con aborto espontáneo es el anticuerpo anticardiolipina.

7.2 RECOMENDACIONES

7.2.1 Educar a las pacientes en relación al síndrome antifosfolípidos como causa de abortos recurrentes.

Esta recomendación se planteó inicialmente como un objetivo del estudio; sin embargo solo se pudo dar la orientación inicial a la paciente al momento de la toma de muestras, ya que debido a los costos de las pruebas se prolongó la entrega de resultados y se dificultó el contacto posterior de las pacientes para la explicación final.

7.2.2 Incluir dentro de las pruebas serológicas de tamizaje de la primera visita a control prenatal los anticuerpos antifosfolípidos, y de esta forma prevenir los abortos espontáneos secundarios a la positividad de los mismos, así mismo disminuir el riesgo de abortos recurrentes.

VIII. REVISION BIBLIOGRAFICA

- (1) Arrauz, Romero JF. García, Alonzo. ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND PREGNANCY. Ginecol Obstet Mex, 2007. Volumen 74, pag 367-375.
- (2) Buckingham, K.L, Stone, P.R., et. al., ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES IN SERUM AND FOLLICULAR FLUID – IS THERE A CORRELATION WITH IVF IMPLANTATION FAILURE? Human Reproduction, vol. 21, No. 3, pp. 728-734, 2006.
- (3) Campillo Motilval, Rita, EMBARAZO Y LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO, Rev Cubana Med Gen Integr, vol. 17, no. 6, Nov. - Dic. 2001, pp. 580-583.
- (4) Chicott Ian T. Margara Raul. PREGNANCY OUTCOME IN NOT AFFECTED BY ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODY STATUS IN WOMEN REFERED FOR IN VITRO FERTILIZATION Fertility and Sterility. 2000 Volumen 73, pages 526-530.
- (5) Clark, Ann L. Branch, Ware. et. al. PREGNANCY COMPLICATED BY THE ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: OUTCOMES WITH INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN THERAPY. Obstetrics and Gynecology, 2001. Volumen 3, pag 437-441
- (6) Correa, Angel P., SINDROME ANTIFOSFOLÍPIDOS Y EMBARAZO. Revista Chilena de obstetricia y ginecología, 2002. Vol 73, pag 196-202.
- (7) Crowther, Mark A., Jeff S. Ginsberg, et.al. A COMPARISON OF TWO INTENSITIES OF WARFARIN FOR THE PREVENTIÓN OF RECURRENT THROMBOSIS IN PATIENTS WITH THE ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODY SYNDROME. The New England Journal of Medicine, 2003. Vol 349, pages: 1133-1138.
- (8) Der Parsehian, Susana Dr. SINDROME ANTIFOSFOLÍPIDO EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA Revista del Hospital Materno-infantil Ramón Sarda, 1999. Vol. 18, pages 14-17.

- (9) Empson, Marianne. Lasscre, Marissa. RECURRENT REGNACY LOSS WITH ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODY: A SYSTEMIC REVIEQ OF THERAPEUTICA TRIALS. American College of Obstetricians and Gynecologists, 2002. Volumen 99, pag 135-143
- (10) Fernandez-Llanio, J.J. Alegre-Sancho, C. et.al. TERAPIAS HORMONALES, FERTILIDAD Y EMBARAZO EN EL SÍNDROME ANITFOSFOLIPÍDICO. Sección de Reumatología, Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. España. 2006. Vol 2, pag 90-106.
- (11) Grijalba J.M Stuart M. PACIENTES CON HISTORIA DE PÉRDIDA FETAL, LES, TROMBOSIS O LA COMBINACIÓN DE ÉSTOS. Medicina (Colombia), 2000. pags 234-237.
- (12) Levine, Jerrold S. M.D, D. Ware Branch, M.D. THE ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME. The New England Journal of medicine, 2002. Vol 346, pags 752-763.
- (13) Lockshin, Michael D., Erkan Doruk. TREATMENT OF THE ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME. New England Journal of Medicine, 2003. Vol 349, pags 1177-1179.
- (14) Martinelli, Ida M.D., Emanuela Taitoli, M.D., et.al. MUTATIONS IN COAGULATION FACTORS IN WOMEN WITH UNEXPLAINED Correa P. Angel, Valderrama C. Oscar, et.al. LATE FETAL LOSS. New England Journal of Medicine. 2005, Vol 343, pags 1015-1018
- (15) Medina, Yimy F., Martínez José B., et. al. LUPUS Y SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO EN EL EMBARAZO, Acta Med Colomb, vol. 30, no. 2, Abril- Junio 2005, pp. 50-58.
- (16) Noble, Luis S. Kutteh William H. ANTIPHOSPHOLIPIDS ANTIBODIES ASOCIATED WITH RRECURRENT PREGNANCY LOSS: Prospective, multicenter controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin. International Journal of Gynecology and Obstetrics, 2005. Volumen 83, pag 684-690.
- (17) Orizondo Ansola, Rogelio Dr. LAS PÉRDIDAS FETALES EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO: NUEVOS MECANISMOS

PATOGENICOS Y OPCIONES TERAPÉUTICAS. Revista Cubana de Ginecología y Obstetricia, 1999. Vol 3, pags 146-152.

- (18) Pattinson Neil, S. Chamley Lawrence W. DOES ASPIRIN HAVE A ROLE IN IMPROVING PREGNANCY OUTCOME FOR WOMEN WITH THE ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME? A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2000 Volumen 183 pags 1008-1012
- (19) Ramírez-Alvarado, María M., Oñate de González, Norma, et. al., ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS Y ANTICUERPOS ANTINUCLEARES EN PACIENTES CON PÉRDIDAS DE EMBARAZO Y PACIENTES CON INFERTILIDAD PRIMARIA, Salus Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, vol. 9, no. 2, agosto 2005, pp. 28-31.
- (20) Sabio, José Mario, Juan Jiménez, et.al. ARTERIAL THROMBOSIS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. The New England Journal of Medicine, 2004. Vol 351, págs 1910 – 1911
- (21) Sarto, A., Rocha M., et.al., HIPOFIBRINOLISIS Y OTROS DEFECTOS DE LA HEMOSTASIA EN MUJERES CON ANTECEDENTES DE FALLAS REPRODUCTIVAS TEMPRANAS, Medicina, Buenos Aires, vol. 60, no. 4, 2000, pp. 441-447.
- (22) Sebire NJ. Backos N. PLACENTAL PATHOLOGY, ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES AND PREGNANCY OUTCOME IN RECURRENT PATIENTS. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2003. Volumen 101, pags 258-263.
- (23) Szczepan, M. Bauer, A. ANTIPHOSPHOLIPIDS ANTIBODIES AND LIPOPROTEIN IN WOMEN WITH RECURRENT FETAL LOOS. International Journal of Gynecology and Obstetrics, 2000. Volumen 6, pag 39-44
- (24) Van Horn JT. Craven C. HALLAZGOS HISTOLÓGICOS DE PLACENTAS Y ESPECÍMENES DE ABOTOS RELACIONADOS CON ANTIFOSFOLIPIDOS Y SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDOS. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2004. Volumen 75, pags 642-648.

(25)Velayuthaprabhu, S. Archunan, G. EVALUATION OF ANTICARDIOLIPIN ANTIBODIES AND ANTIPHOSPHATIDYLSERINE ANTIBODIES IN WOMEN WITH RECURRENT ABORTION, Indian Journal of Medical Sciences, 2005. Volumen 8, pag 347-351

IX. ANEXOS

1. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Hospital Roosevelt

Departamento de Ginecoobstetricia

INTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

PREVALENCIA DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS EN PACIENTES CON ABORTO ESPONTÁNEO

Nombre: _____

Edad: _____

Dirección: _____

Teléfono: _____

Registro No: _____

FUR:

G: P: C: AB: HV: HM:

DIAGNÓSTICO:

RESULTADOS:

➤ Anticoagulante lúpico (AL)

➤ Anticuerpos anti-cardiolipina (aCL)

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: "INCIDENCIA DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS EN PACIENTES CON ABORTO ESPONTANEO" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos del autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial