

11217 189

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

I.S.S.S.T.E.

HOSPITAL GENERAL: "DR. FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ"

PERINATOLOGIA

TESIS:

**SINDROME PRIMARIO DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS Y
EMBARAZO:
RESULTADOS PERINATALES.**

AUTOR

**DRA. AURORA NOYOLA MONROY
MEDICO RESIDENTE DE 4° GRADO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

ASESOR

**DR. MAURICIO RAUL GUTIERREZ CASTAÑEDA
PROFESOR TITULAR DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

COASESOR

**DR. MARIO MAURICIO FERNANDEZ ROMERO
PROFESOR ADJUNTO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

AGOSTO 2002



Universidad Nacional
Autónoma de México



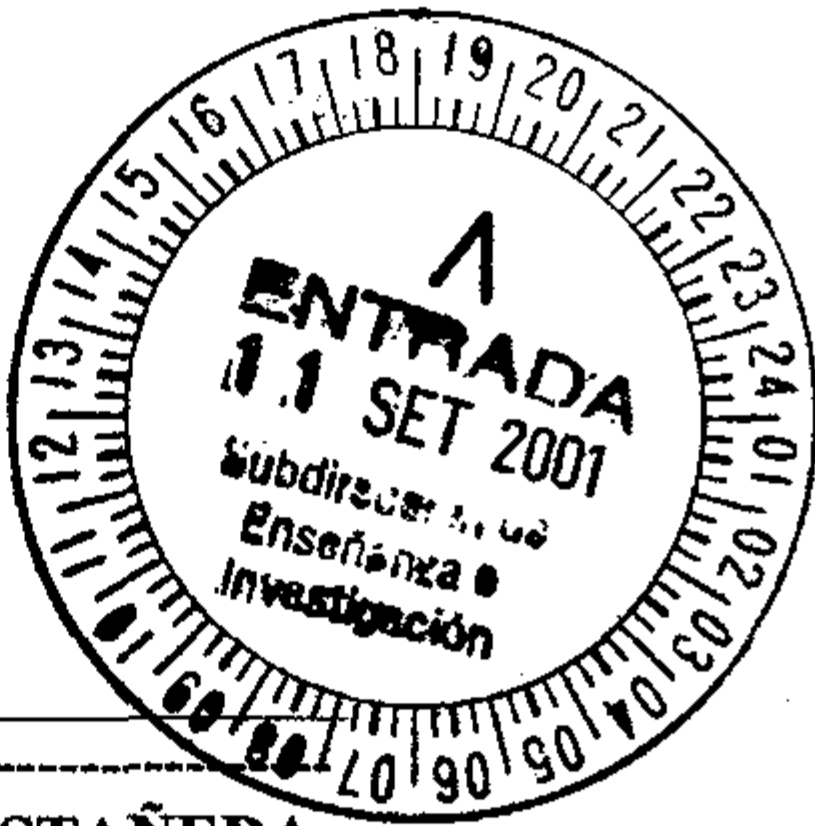
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

[Handwritten signature]



DR. MAURICIO RAUL GUTIERREZ CASTAÑEDA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
ASESOR DE TESIS.

[Handwritten signature]

DR. MARIO MAURICIO FERNANDEZ ROMERO
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
COASESOR DE TESIS.

[Handwritten signature]

DR. RAFAEL RODRIGUEZ LEDESMA
COORDINADOR DEL SERVICIO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

[Handwritten signature]

I. S. S. S. Y. E.
SUBDIRECCION GENERAL MEDICA
H.G. DR. FERNANDO QUIROZ GTZ.

DR. MANUEL DE JESUS UTRILLA AVILA
COORDINACION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
H.G. "DR. FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ" COORD. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

AGO. 30 2001



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

Agradezco:

A Dios:
Por la fortaleza

A mis padres y hermanos:
Por la paciencia, y el apoyo incondicional

A mis maestros:
Por sus consejos y sabiduría

Al Dr. Mauricio Fernández Romero
Por su optimismo, y amistad

Y al Dr. Mauricio Gutiérrez Castañeda
Por crear en mí la necesidad de ser mejor cada día

INDICE

I. RESUMEN: SINDROME PRIMARIO DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS Y EMBARAZO RESULTADOS PERINATALES.	2
II. SUMMARY: PRIMARY SYNDROME OF ANTIPHOSPHOLIPIDS ANTIBODIES AND PREGNANCY PERINATALS OUTCOME	3
III. INTRODUCCION	4 - 17
IV. MATERIAL Y METODOS	18 - 19
V. RESULTADOS	20 - 30
VI. DISCUSION	31 - 35
VII. CONCLUSIONES	36
VIII. BIBLIOGRAFIA	37 - 38



SINDROME PRIMARIO DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS Y EMBARAZO: RESULTADOS PERINATALES.

La asociación del síndrome primario de anticuerpos antifosfolípidos (SPAAF) y embarazo se relaciona con resultados gestacionales adversos, siendo causa importante de pérdida gestacional, causa potencialmente tratable.

Objetivo: Valorar si en mujeres con esta asociación al ser sometidas tempranamente a un modelo de atención prenatal y al esquema prednisona + aspirina ó heparina + aspirina, se puede mejorar la evolución gestacional y los resultados perinatales, entendiéndose como éxito la supervivencia fetal.

Estudio: Clínico, longitudinal, y prospectivo. Incluyó a 30 mujeres embarazadas con SPAAF de acuerdo a criterios de Harris, se capturaron previo a la gestación o dentro de las primeras 8 semanas por antecedentes obstétricos adversos. En 28 casos se utilizó prednisona-aspirina y en 2 enoxiheparina-aspirina; la vigilancia prenatal incluyó manejo multidisciplinario, pruebas de laboratorio, monitorización fetal electrónica y ultrasonográfica, flujometría doppler y perfil biofísico.

Resultados: Los antecedentes adversos fueron: pérdida gestacional única o recurrente, prematuridad y preeclampsia. Se obtuvieron **27 nacidos vivos (éxito: 90%)**, 18 de término y 9 de pretérmino; **3 culminaron con pérdida gestacional (10%)**, 2 muertes fetales tempranas y 1 muerte fetal intermedia, no se reportaron muertes neonatales. Complicaciones: 14 pacientes presentaron diabetes gestacional (46.6%), continuaron prematuridad y toxemia con 30 y 23% respectivamente (una misma paciente podía presentar más de una complicación).

Conclusiones: Los esquemas terapéuticos empleados resultaron útiles para el manejo de este tipo de pacientes y aunado a un protocolo adecuado de vigilancia permite reducir las complicaciones obstétricas y mejora los resultados gestacionales, disminuyendo la pérdida gestacional.

Palabras clave: antifosfolípidos, éxito, esquema terapéutico, embarazo.

**PRIMARY SYNDROME OF ANTIPHOSPHOLIPIDS ANTIBODIES AND PREGNANCY:
PERINATALS OUTCOME.**

The association of the primary syndrome of antiphospholipids (PAAS) and pregnancy is related to results adverse gestationals, being an important cause of loss pregnancy, it causes potentially amenable.

Objective: To value if in women with this association to the being subjected early to an attention model antenatal and to the outline prednisone + aspirin or heparin + aspirin, it can be improved the evolution gestational and the results perinatal, understanding as success the fetal survival.

Study: Clinical, longitudinal, and prospective. It included 30 pregnant women with PAAS according to criteria of Harris, they were captured previous to the gestation or in the first 8 weeks for adverse obstetric precedents. In 28 was used prednisone - aspirin and in 2 enoxaparin-aspirin; the alertness ante included handling multidisciplinary, laboratory tests, electronic fetal monitoring electronic and ultrasonography, doppler flujometry and biophysical profile.

Results: The adverse precedents were: loss pregnancy only or recurrent gestational, preterm birth and preeclampsia. 27 were obtained alive born (success: 90%), 18 of term and 9 of preterm; 3 culminated with loss gestational (10%), 2 early fetal deaths and 1 intermediate fetal death, were not reported deaths neonatal. Complications: 14 patients presented diabetes gestational (46.6%), continued the preterm birth and the toxemia with 30 and 23% respectively (oneself patient could present more than a complication).

Conclusions: The outlines therapeutic employees were useful for the handling of this type from this patients and united to alertness protocol permits to reduce the obstetrics complications and improves the results pregnancy, diminishing the loss gestational.

Words key: antiphospholipids, success, therapeutic outline, pregnancy.

INTRODUCCION

En la mayoría de series que informan acerca de las causas de las pérdidas fetales anteparto, en especial en el segundo y tercer trimestre (43), existe un porcentaje de casos, muchas veces catalogados de causa desconocida, que tienen una serie de rasgos comunes, es decir, *antecedente de otras pérdidas fetales, de trombosis venosas o arteriales, o bien de plaquetopenias no explicadas, restricción del crecimiento fetal intrauterino y placentas con gran cantidad de infartos y pesos inferiores a los normales* (8,9,16,20,28,30,31,37,43). Basados en estudios, pudo observarse la presencia de un anticuerpo antifosfolípido.

En la década de los 70's y 80's se reportaron múltiples casos de enfermedades tromboembólicas, pérdidas fetales recurrentes y trombocitopenias entre pacientes con presencia de anticoagulante lúpico (AL). Se observó que muchos de estos pacientes tenían VDRL falsamente positivos. Harris (23), desarrolló un inmunoanálisis contra anticuerpos anticardiolípina (ACL) los cuales se encontraban en el suero de pacientes con historia de eventos trombóticos y AL positivo así como VDRL falsos positivos de los cuales se vió que el responsable es el anticuerpo anticardiolípina (ACL). Se ha demostrado la prevalencia del AL de 0.27% y para los ACL del 2.2% (9, 25)

Con esto emergió el concepto de Síndrome Antifosfolípido (SAF). A finales de los 80's, se observó que había pacientes con SAF que no padecían ninguna enfermedad de la colágena, para este tipo de paciente se adoptó el término *Síndrome Primario Antifosfolípidos* (SAFP) dejando a aquellos con una enfermedad subyacente como *SAF secundario* o bien sólo *SAF* (9, 20, 43).

Rápidamente se evidenció que los resultados de la prueba de ACL no correspondían completamente con aquellos que tenían AL ya que, sólo un 60 a 70% eran positivos a ambos. Investigaciones subsecuentes demostraron que el AL y ACL eran anticuerpos diferentes que podían ser distinguidos mediante afinidad cromatográfica (8).

Anticoagulante lúpico.

Cuando se acuña el término de AL casi siempre es en el contexto de un Lupus Eritematoso Sistémico (LES). En 1956, se demostró que éste inhibía la acción procoagulante de la tromboplastina sanguínea endógena, con una verdadera reacción antígeno-anticuerpo, actuando como antígenos los fosfolípidos que intervienen en la coagulación sanguínea.

El concepto actual de AL es que es una inmunoglobulina (IgG e IgM) plasmática que alarga los tiempos de coagulación fosfolípido-dependientes. La denominación del AL es confusa y poco acertada ya que se puede encontrar en otros procesos no relacionados con LES y su acción anticoagulante sólo se produce in vitro, no in vivo.

SINDROME PRIMARIO DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS Y EMBARAZO

El AL es capaz de unirse a la superficie endotelial, dejando menos espacio libre para los factores de coagulación (especialmente, el complejo activador de la protrombina, constituido por: factor X activado, calcio y fosfolípidos), en la vía intrínseca y extrínseca, justo al inicio de la vía común, explicando porque el AL pueda alterar tanto el TPT como el TP (aunque el TPT se altere siempre y el TP sólo lo hace ocasionalmente). Cuando se presenta con ACL la actividad es dependiente de B2 glicoproteína y se cree que de otras proteínas de unión fosfolípídica de la coagulación como las proteína "C", "S", y fosfolipasa A2 (1, 2, 9, 1, 26, 28).

Se vincula con hipertensión, anemia hemolítica, neoplasias diversas, ciertos medicamentos (hidralacina, clorpromacina, procainamida, que producen un síndrome similar a lupus), infecciones bacterianas y virales, SIDA, insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis. Es importante enfatizar que las pacientes que cursan con AL positivo en un 50% subyace con LES. Su presencia debe sospecharse en general ante un tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado (más de 10 seg. respecto al de plasma control)^{9,14}.

Anticuerpos anticardiolipina

Los anticuerpos anticardiolipinas (ACL), son inmunoglobulinas (Ig) de clase G, M, o A con capacidad de unirse in vitro y probablemente in vivo a fosfolípidos de carga negativa que tienen B2 glicoproteína como el ácido fosfatídico (AF), fosfatidilinositol (FI), y fosfatidilserina. Desde el punto de vista obstétrico el anticuerpo anticardiolípina del subtipo IgG es predictivo de pérdida gestacional y trombosis, y en mujeres cuya única manifestación era una pérdida gestacional, anemia hemolítica suelen ser de la clase IgM. Los ACL autoinmunes son los únicos cuya unión es incrementada por la B2 glicoproteína, mientras que los ACL producidos en respuesta a una infección, no presentan este mismo fenómeno (9,20,43)

Se han observado aborto y pérdidas gestacionales múltiples así como una mayor incidencia de complicaciones trombóticas y trombocitopenia.

Respecto a la asociación clínica de trombosis, pese a que in vitro los ACL prolongan la coagulación sanguínea, la hemorragia es rara, incluso tras intervenciones quirúrgicas. Cuando ésta ocurre suele atribuirse a otras cosas como la trombocitopenia o el déficit factorial. De forma paradójica dan manifestaciones trombóticas, y su localización –más del 50%- es en el sistema venoso profundo de las extremidades inferiores, frecuentemente con embolia pulmonar asociada y una elevada incidencia de hipertensión arterial pulmonar. La localización más frecuente del sistema arterial es el sistema nervioso central, en forma de accidente vascular cerebral (AVC), que puede representar el 25% de todos los casos de trombosis.

SINDROME PRIMARIO DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS Y EMBARAZO

No todos los pacientes con AcAFL presentan o van a padecer trombosis. Esto ha motivado intentos de buscar factores de riesgo trombótico asociados o subgrupos de pacientes. Parece que los niveles más altos de anticuerpos son los que comportan un mayor riesgo trombótico. Asimismo, la presencia de AL y ACL de clase IgG, un recuento plaquetario entre 50,000 y 150,000, y un tiempo de protrombina normal, se asociarían con mayor riesgo trombótico.

Los mecanismos por los que inducen trombosis los ACL es interfiriendo en: 1) la liberación endotelial de prostaciclina; 2) la activación de trombomodulina, proteína C, y S como cofactor; y 3) la actividad de la antitrombina mediante la interacción con los fosfolípidos de la membrana de las plaquetas, provocando la activación de las mismas al interferir en la activación de la calicreína o bien al interferir con la liberación del activador del plasminógeno endotelial (3,9,16,18,19,20,22,25,26,35,36)

FISIOPATOLOGIA DE LA ACCION DE LOS ANTIFOSFOLIPIDOS.

Explicar la patogenicidad de los anticuerpos antifosfolípidos es algo que todavía no puede hacerse. Sin embargo, existen datos que permiten apuntar la posibilidad de que los ACL actúen en forma de complejo con la B2 glucoproteína (una proteína plasmática con propiedades anticoagulantes), aunque no todos los autores estén de acuerdo con ello. Existen manifestaciones que demuestran que la proteína cambia su estructura después de la unión con el AcAFL. El papel fisiológico de la B2 glucoproteína todavía no se conoce exactamente, si bien se sabe que inhibe muchas reacciones de la coagulación fosfolípido dependientes, así como la agregación plaquetaria inducida por el ADP. Se ha demostrado que es capaz de inhibir la activación del factor XII por la conversión de precalicreína en calicreína, la cual es importante en la fibrinólisis de contacto. Sin embargo, es necesario remarcar que la deficiencia hereditaria de B2 glucoproteína no se asocia con riesgo de trombosis (28).

Adicionalmente, se ha podido demostrar la unión de antifosfolípidos sobre otros complejos proteína-fosfolípidos, como proteína C fosfolípido y proteína S- fosfolípido, en plasma en algunas pacientes con esta afección. De todos los mecanismos ninguno goza de un consenso general. La interleucina 3 está relacionada con la expansión e invasión trofoblásticas, dos aspectos cruciales en la implantación embrionaria.(27,31)

SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO PRIMARIO (SAFP).

Enfermedad inmunitaria sin colagenopatía subyacente. El diagnóstico del SAFP fue establecido por Harris (24) quien anecdóticamente llama como "Síndrome del cisne negro", los criterios propuestos contemplan aquellos aspectos clínicos claramente relacionados con los AcAFL (trombosis arterial y/o venosa, pérdida fetal de repetición y trombocitopenia) y parámetros de laboratorio (existencia de AL y ACL de clase IgG y/o aCL de clase IgM). Un paciente con éste síndrome debería reunir un dato clínico y uno de laboratorio demostrados de forma repetida un mínimo de dos ocasiones con un intervalo de 2 meses (6 semanas) 8, 9, 11, 20, 40.

No existe en este momento una terapéutica capaz de eliminar definitivamente los AcAFL en estos pacientes. Se han ensayado: a) tratamientos inmunosupresores con corticoides, citostáticos y/o plasmaféresis, pero en general la mejoría es transitoria y b) establecer parámetros para definir a los pacientes con mayor riesgo trombótico, pero siempre existe un grupo de pacientes que reúnen los mismos parámetros o características y permanecen asintomáticos. Por esto el tratamiento preventivo o profiláctico de la trombosis no se realiza habitualmente.

PATOGENIA DE LAS MANIFESTACIONES CLINICAS RELACIONADAS CON LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS

Destacan tres complicaciones relevantes y que se describen a continuación por separado:

a) Trombosis.

Alrededor de un 30% con AL presentan trombosis arterial y venosa, y con niveles altos de IgG de ACL, este porcentaje es de un 75%. La trombosis arterial es menos frecuente que la trombosis venosa (aproximadamente la mitad), pero en cambio son muchos más graves. *Estas complicaciones son particularmente trágicas si se considera, que habitualmente se trata de pacientes jóvenes.*

Los mecanismos propuestos para la patogénesis de la trombosis son: 1) Inhibición de la actividad de la prostaciclina; 2) lesión endotelial; 3) unión de estos anticuerpos a la superficie plaquetaria, con activación plaquetaria, agregación y trombosis; 4) un déficit de proteína C por inhibición de trombomodulina (1, 2, 8, 9, 18, 22, 24, 27, 28), la cual junto con la proteína S, actúa sobre la fracción fosfolipídica del factor VIII activado y del factor V activado; 5) disminución del activador del plasminógeno; 6) una inhibición de la precalicreína; 7) acción sobre las fosfolipasas; 8) inhibición de la actividad de la antitrombina II; 9) la interferencia en el funcionamiento de la proteína 1 placentaria anticoagulante (calcio dependiente y forma parte del grupo denominado lipocortinas y anexinas). En cualquier caso, el hallazgo más coherente fue un incremento del nivel basal de PAI-1, aunque también podría ser la respuesta a un fenómeno inflamatorio más que a un fenómeno trombótico (16, 18, 19, 20, 22, 24, 27, 28).

b) Complicaciones obstétricas.

Se observa una prevalencia de pérdida fetal única y recurrente de 50 a 90% en pacientes no tratadas con presencia de AL y/o ACL, con niveles moderados o altos, y particularmente de la clase IgG. Se observó que el 50% de estas pacientes estaban afectadas de LES y el otro 50% de Síndrome primario de Anticuerpos Antifosfolípidos. La elevada incidencia del aborto habitual o pérdida gestacional recurrente hace difícil valorar hasta que punto el primer aborto en una paciente con AcAFL puede ser ocasionado por éstos. Parece más fácil, sin embargo, atribuir a los Ac AFL una muerte fetal, del segundo o tercer trimestre del embarazo. (43) Así también se ha encontrado asociación con preeclampsia-eclampsia, parto pretérmino y restricción del crecimiento intrauterino 6, 16, 20, 31, 32, 33, 35, 37, 38, 41, 43.

Harris apreció que la mala evolución perinatal aumentaba con el incremento de los niveles de IgG de anticuerpo anticardiolipina. Las recomendaciones del Second International Anticardiolipin Standardization Workshop indicaron que solamente los casos con moderado o alto nivel de anticardiolipina (16 o más unidades GPL) tienen una importancia clínica relevante. Esto, sin embargo, no está totalmente aceptado, observando que las determinadas subclases de inmunoglobulinas o los títulos de éstas no discriminan entre el éxito o el fracaso de la evolución de una determinada gestación, con altos títulos de anticardiolipina.

La pérdida fetal puede ocurrir en cualquier momento de la gestación. Las complicaciones obstétricas se intentan explicar mediante trombosis e infartos placentarios múltiples. Se ha descrito necrosis fibrinoide, aterosclerosis aguda y trombosis intraluminales en las arterias espirales y de la placa basal. El descenso del flujo sanguíneo materno hacia la placenta es una consecuencia de estas lesiones estenóticas vasculares, lo que constituye, además, un factor de lesión fetal. Sin embargo, no en todos los casos de Ac AFL se aprecian estas extensas zonas de infarto, se puede dar la situación de un único infarto que se complica con un desprendimiento placentario, y muerte fetal intrauterina. El hecho de que se objetiven alteraciones en los estudios hemodinámicos de los vasos uteroplacentarios sugiere que la causa de la lesión y/o muerte fetal puede estar relacionada, además con alteraciones vasculares uterinas.

Aparte de los fenómenos trombóticos, las pérdidas embriofetales, pueden ser ocasionadas por alteraciones en las citocinas, alteraciones en la implantación y/o una secreción hormonal placentaria anómala de HCG (1,2,3,8,9,11,16,19,20,23,24,27,28,30,31,37,38,39,40,43).

El AL y los ACL podrían producir patología directamente sobre el feto ya que se ha observado que los de clase IgG son los que atraviesan la placenta por su peso molecular, y son los más implicados en la génesis de las complicaciones obstétricas.

Las hipótesis más atractivas para explicar las alteraciones tromboticas de los vasos uteroplacentarios incluyen: 1) una inhibición de la síntesis de prostaciclina (PGI₂); 2) los fragmentos de F(ab)₂ en pacientes con AcAFL, incrementan la activación de plaquetas normales lavadas, demostrando un aumento de tromboxano (TxB₂), p.e. se ha observado un descenso en la producción de PGI₂ de los vasos umbilicales en los casos en que, siendo la madre normotensa, el feto desarrolla un retraso del crecimiento intrauterino.

Vale la pena destacar que el anticoagulante no tan sólo actúa sobre la síntesis de PGI₂ del epitelio vascular, sino que también actúa sobre la fracción fosfolípida de las plaquetas y sobre otras funciones protromboticas y antitromboticas que actualmente se sabe que ocurren en la superficie endotelial vascular (p.e. activación de la proteína C, fibrinólisis, factores de la coagulación, etc.). No debe descartarse la posible acción de que estos antifosfolípidos puedan fijarse con los fosfolípidos de las membranas plaquetarias, causando la activación de éstas, favoreciendo su agregación y posterior trombosis (1, 16,18, 19, 20,22, 24, 27, 28).

Se han descrito otras complicaciones durante el embarazo, como el ya citado Síndrome posparto, o bien más recientemente casos con infarto hepático, por trombosis hepática, que también *necesitan una explicación que hoy por hoy no tenemos*. Los hijos de madres con AcAFL generalmente son normales, con la excepción de presentar las complicaciones propias de la prematuridad, *tan frecuente en estos casos*. En algunos neonatos, han podido hallar trombosis de la vena renal, la cava inferior, la arteria cerebral media y la aorta. Dado que la IgG atraviesa la barrera placentaria, el síndrome de Ac. AFL también debe formar parte del diagnóstico diferencial en los casos de trombosis neonatal. 8,9,40
ver : imagen central

c) Preeclampsia y antifosfolípidos

Se asocia la preeclampsia con ciertos fenómenos autoinmunes, ya que la incidencia es mas alta en mujeres con SAAF que en la población normal. En ambas patologías existen hechos muy semejantes: áreas de infarto placentario, lesiones endoteliales placentarias, y restricción del crecimiento intrauterino. Se ha demostrado la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes que desarrollaron preeclampsia grave antes de la semana 34.

Se especula que en el caso de SAAF, los anticuerpos pueden provocar la alteración por varios mecanismos, el primero mediante la acción de la perfusión al fijarse en antígenos presentes en los vasos placentarios, causando infartos, restricción del crecimiento intrauterino e incluso muerte fetal, la segunda forma es a través de la secreción de los prostanoïdes. En este sentido, probablemente no actuarían reduciendo la síntesis endotelial, sino probablemente aumentando la secreción de tromboxanos a nivel placentario. Se ha podido observar la fijación de AcAFL en la interfase feto - placenta, y verse involucrada la fosfatidilserina con la preeclampsia grave (6,8,9,30,31,35); y por último algunos anticuerpos antifosfolípidos actúan bloqueando el proceso de activación celular mediante la interferencia enzimática de las membranas. La administración de aspirina en la prevención de la preeclampsia podría actuar sobre las células T, impidiendo este bloqueo. La implicación de estos AcAFL en este proceso no está del todo aclarada pero cuanto más precoz y más grave sea la preeclampsia, la posibilidad de que se asocie con SAAF aumenta y, a la inversa, los casos con títulos muy altos de AcAFL suelen cursar con preeclampsia.

d) Otras patologías obstétricas.

Existen informes de un alta prevalencia de ACL como fosfatidilinositol y fosfatidilglicerol en casos de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) 20, 32, la causa aparente puede ser una base inmunológica fosfolípida. En la etiología de la ruptura de membranas (RPM) se esgrime un mecanismo prostaglandínico que podría estar afectado precisamente por las acciones antifosfolípicas. No se puede olvidar la acción descrita sobre la fosfolipasa A2, que en definitiva inicia la cascada de degradación del ácido araquidónico, dando como resultado final la síntesis de prostanoïdes. Su inhibición podría conllevar la priorización hacia la síntesis de otras sustancias, mediante líneas de degradación no dependientes de la ciclooxigenasa.

e) Trombocitopenia o plaquetopenia

Se presenta frecuentemente con altos niveles de ACL tipo IgG. El mecanismo por el que se produce es desconocido. En algunas publicaciones se observó que los anticuerpos antifosfolípidos sólo se fijan a la plaqueta cuando está alterada su membrana, pero no cuando la plaqueta está intacta, lo cual permite sugerir que para que el anticuerpo pueda actuar se necesita previamente una alteración de la membrana plaquetaria, con el fin de que se expongan los fosfolípidos al anticuerpo. Respecto a la coagulación se ha comprobado que una inmunoglobulina monoclonal con actividad de AL, inhibe la unión del factor Xa a los fosfolípidos y son capaces de unirse a membranas de macrófagos, una vez que éstos se han expuesto a una superficie plástica. (8, 9, 20).

DIAGNOSTICO

El antecedente de trastornos médicos u obstétricos además de la pérdida gestacional, debe alertar al clínico en cuanto a la posibilidad de un SPAF. El antecedentes de una trombosis no explicada es una pista especialmente importante.

La confirmación de anticuerpos antifosfolípidos puede hacerse solo a través del laboratorio. Para la búsqueda de Anticoagulante lúpico (AL) se utiliza: I.- tiempo parcial de tromboplastina activado (APTT); II.- protrombina (TP), III.- tiempo de veneno viperino de Russel; IV.- tiempo de coagulación con caolín; V.- neutralización de plaquetas y VI.- inhibición de la tromboplastina tisular. El anticoagulante no puede cuantificarse y se informa solo como presente o ausente. (ilustración 1)

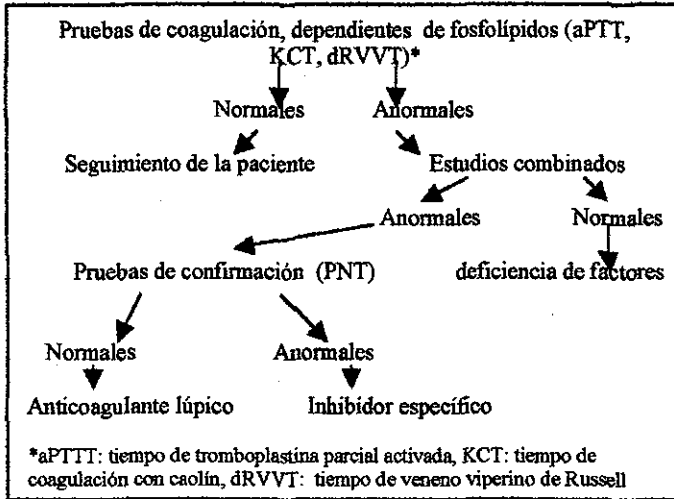
Los anticuerpos anticardiopinas se identifican por un análisis de inmunoabsorbencia, se han asignado valores numéricos llamados unidos "GPL" para IgG ACL, y "MLP" para IgM de ACL. Los resultados se reportan de forma semicuantitativa como negativos, positivos bajos (20-40 UI), positivos medios (40-80 UI) o altamente positivos (más de 80 UI).

Interpretación: es importante reconocer que los anticuerpos antifosfolípidos se encuentran en personas sanas, especialmente cifras bajas de ACL, y no presentan complicaciones en el embarazo. Estos datos indican que la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en ausencia de características clínicas tal vez carezca de significado clínico. De manera similar, cifras bajas de IgG de ACL o IgM de ACL sin manifestaciones clínicas, tiene sólo un resultado que no se puede interpretar y origine un dilema de tratamiento. Es ideal evitar tales dificultades estudiando sólo a las mujeres con trastornos asociados a síndrome antifosfolípido. (ilustración 2) 2,8,9,11,14,16,20,24,30, 40,45

Los criterios diagnósticos establecidos por Harris (24) establecen que las pacientes con Síndrome Antifosfolípido debe tener al menos una de las características clínicas y una serológica en algún momento de la evolución de la enfermedad. (ilustración: 3).

SINDROME PRIMARIO DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS Y EMBARAZO

Cuadro 1



Cuadro 2

Indicaciones de estudio de anticuerpos antifosfolípidos en embarazadas	
1.	aborto o pérdida fetal recidivante
2.	enfermedades de tejido conectivo
3.	antecedente de trombosis arterial o venosa
4.	pruebas de coagulación prolongadas
5.	estudio positivo de autoanticuerpos
6.	prueba serológica falsamente positiva de sífilis
7.	trombocitopenia sin explicación

Criterios clínicos y serológicos del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos*	
<i>Característica clínica</i>	<i>Reporte serológico</i>
Trombosis venosa	Anticuerpo IgG anticardiolipinas >20 UI
Trombosis arterial	Prueba de anticoagulante lúpico positiva
Pérdida fetal recurrente	Cifra de anticuerpos anticardiolipinas IgM >20 UI y una prueba positiva de anticoagulante lúpico
Trombocitopenia	

*Según Harris (24)
Ig: inmunoglobulina

n 3.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES OBSTETRICAS.

Se han intentado establecer parámetros para definir a las pacientes con mayor riesgo trombótico, pero siempre existe un grupo de pacientes que reúnen los mismos parámetros y permanecen asintomáticas. Por esto el tratamiento preventivo o profiláctico de la trombosis no se realiza habitualmente. La fase aguda de la trombosis venosa suele tratarse con heparina y posteriormente con anticoagulantes orales. No es habitual asociar fármacos inmunodepresores en esta fase, aunque podrían ser de utilidad en ciertos casos. Las trombosis arteriales como: los eventos vasculares cerebrales, el infarto del miocardio, o la gangrena periférica, se suelen tratar con antiagregantes y/o anticoagulantes, sin tampoco asociar fármacos o pautas para disminuir los niveles de AcAFL. En la actualidad, muchos pacientes siguen con anticoagulación de forma continuada. Parece que la mayoría de los autores están más de acuerdo de que los pacientes con AcAFL que presentan la letal vasculopatía (anteriormente descrita) se debe actuar con rapidez y agresividad. Ante la gravedad de este cuadro, lo que más se aconseja es la inmunodepresión (con esteroides y/o citostáticos) junto con anticoagulación. 1,4,5,7,10,12,14,15,17,20,21,22,23,25,26,29,36,42,44.

La trombocitopenia puede llegar a ser intensa surgiendo la necesidad de tratarse como púrpura trombocitopénica idiopática. La experiencia indica que estos pacientes responden bien a los corticoides, pero algunos desarrollan trombocitopenias cíclicas al dejar la medicación. 8,9,40.

La situación actual de los conocimientos fisiopatológicos permite plantear múltiples alternativas terapéuticas: 1.- la reducción de la presencia de anticuerpos, realizada mediante la administración de corticoides; 2.-la utilización de sustancias anticoagulantes o antiagregantes, fundamentalmente con aspirina y heparina; y 3.- la disminución de la actividad de los anticuerpos administrando inmunoglobulina intravenosa.

Corticoides e inmunodepresión.

Lubbe y colaboradores (29) sugirieron por primera vez el uso de dosis bajas de aspirina (75mg/d) y prednisona (prednisona plus), para tratar a mujeres con pérdida gestacional recurrente y síndrome antifosfolípido. Un año después se informó que cinco de cada 6 mujeres tuvieron parto con producto vivo después de dicho tratamiento, y fue utilizado durante el decenio de 1980.

En varios estudios la prednisona se administró a dosis de 40-60 mg/día, Se apreció reducción del nivel de anticoagulante, medido mediante un descenso del tiempo de activación parcial de tromboplastina. Otros realizaron tratamiento con prednisona sola, y el éxito global fue del 39% y cuando la prednisona se utilizó en combinación con aspirina, el éxito global aumentó hasta 72.3%. La dosis utilizada ha sido entre 10 y los 60 mg de prednisona, y en ciertas ocasiones debe ser ajustado a la actividad antilúpica. En un estudio reciente se ha podido observar que un esquema terapéutico con bajas dosis de heparina, tuvo tan buen efecto para prevenir la muerte fetal como un régimen terapéutico con bajas dosis de prednisona, pero la morbilidad materna y el parto pretérmino fueron más frecuentes en los caso tratados con esteroide. La morbilidad materna incluye osteoporosis, con alteraciones vertebrales (aplastamientos), rasgos cushingoides, insuficiencia adrenal posparto, hipertensión arterial, infecciones recurrentes y agravamiento de la diabetes gestacional. Ello obliga a que este tipo de tratamiento deba ser valorado cuidadosamente en pacientes con alteraciones de la tensión arterial, diabetes, infecciones, etc. Para disminuir estas secuelas, algunos investigadores recomendaron ajustar a la dosis mínima terapéutica. No se han podido apreciar efectos directos en el feto imputables a la prednisona, gracias a la importante cantidad de deshidrogenasa placentaria. Así pues, los estudios realizados con prednisona asociada con aspirina a bajas dosis es controversial (en la evolución fetal) al compararlos con los que utilizan bajas dosis de heparina y aspirina. 7, 10, 15, 17, 20, 25, 29, 42, 44

El uso de otros inmunodepresores como azatriopina se encuentra restringido en pacientes embarazadas por el riesgo de teratogenicidad e inmunodepresión.

Aspirina.

Como se sabe, la administración de pequeñas dosis de aspirina (40-100 mg/día) inhibe selectivamente la síntesis de tromboxano (Tx_{A2}) y con ello corrige la relación prostaciclina/tromboxano, alterada por los ACAFL. También aumenta la concentración intracelular de calcio que es un importante segundo mensajero, esencial para la activación celular, en especial en las células T. Así aparte de su acción sobre los prostanoides, la aspirina puede corregir la función de las células T. Algunos autores utilizaron un régimen de administración de aspirina, 100 mg/día, desde un mes antes del inicio de la gestación y a lo largo de todo el embarazo, añadiendo habitualmente prednisona (15-30 mg al día) en la segunda mitad del embarazo, con el fin de prevenir las complicaciones autoinmunes, como la trombocitopenia. El índice de éxito ha sido de 90,5%. 7, 10,14, 17, 23, 26, 34, 42, 44

Heparina

Se utiliza para prevenir trombosis e infarto placentario y a menudo se prescribe en combinación con aspirina (heparina plus), utilizando dosis suficientes para causar una anticoagulación total, 14 de 15 embarazos culminaron con recién nacidos vivos. Cowchock y colaboradores (15) realizaron un estudio comparativo entre la prednisona y la heparina. Aunque incluyeron muy pocos pacientes, la heparina fue tan eficaz como la prednisona en lograr un nacido vivo y sustancialmente con menos posibilidades de preeclampsia, rotura de membranas de pretérmino, y trabajo de parto pretérmino. Al parecer con base a estos hallazgos parecería que este esquema es superior a la prednisona plus; sin embargo otros autores mencionan que los resultados gestacionales entre ambos esquemas son muy similares. El uso de dicho fármaco también tiene efectos colaterales que incluyen hemorragia, osteoporosis, y trombocitopenia inmunitaria. 4,7,8,9,12,15,20,21,25,26,36.

No debe utilizarse un esquema combinado de heparina y prednisona por un mayor riesgo de fracturas osteopénicas, y además no se ha demostrado que la terapéutica combinada sea superior al uso aislado de cualquiera de estos fármacos (36).

El fundamento fisiopatológico para su utilización radica en que las pérdidas fetales, pueden estar relacionadas con procesos trombóticos en los vasos uterinos, que provocarían una disfunción o alteración del funcionamiento placentario. Se han aportado éxitos del 75-93% de los casos con esquemas terapéuticos que utilizan dosis de 10.000 a 36.000UI (superiores a las dosis profilácticas e inferiores a la dosis de descoagulación). El hecho de que deba ser administrada diariamente de manera subcutánea y controlada mediante estudios de laboratorio es una desventaja para su utilización. La aparición de heparina de bajo peso molecular pareció aportar algún beneficio adicional, puesto que puede ser administrada una sola vez al día 40 mg/d (vida media más larga) y no requiere monitorización del laboratorio. Si bien se pensaba en su inocuidad sobre la coagulación fetal, existen algunos datos que apuntan la posibilidad de que atraviese la barrera placentaria, alterando el sistema de coagulación fetal, pero es controversial ya que otras publicaciones opinan que su ventaja es que no atraviesa dicha barrera (21,23,30).

Algunos investigadores han utilizado warfarina, pero, dado a su teratogenicidad, no debe ser utilizado antes de las 12 semanas de gestación.

En hospitales de Alemania (23) por consenso sugieren el tratamiento anticoagulante de acuerdo al riesgo que representa la pacientes, a) bajo riesgo: profilaxis posparto con heparina de bajo peso molecular; b) riesgo moderado: profilaxis con 40mg/d/S.C. de enoxiheparina durante el embarazo y el puerperio; c) alto riesgo: altas dosis profilácticas (80mg/d/S.C.) durante el embarazo y el puerperio. Y durante la lactancia utilizar anticoagulantes orales por 12 semanas posparto.

SINDROME PRIMARIO DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS Y EMBARAZO

En hospitales de Alemania (23) por consenso sugieren el tratamiento anticoagulante de acuerdo al riesgo que representa la pacientes, a) bajo riesgo: profilaxis posparto con heparina de bajo peso molecular; b) riesgo moderado: profilaxis con 40mg/d/S.C. de enoxiheparina durante el embarazo y el puerperio; c) alto riesgo: altas dosis profilácticas (80mg/d/S.C.) durante el embarazo y el puerperio. Y durante la lactancia utilizar anticoagulantes orales por 12 semanas posparto.

Inmunoglobulinas.

Se ha propuesto el tratamiento con altas dosis de inmunoglobulinas por vía intravenosa, con tres variedades de esquemas de administración: 1) a la semana 17, se administra una dosis estándar de 400 mg/ Kg /d durante 5 días, repitiendo la dosis a la semana 22 y 27 durante dos días. 2) 500mg/kg/d mensualmente durante dos días. 3) en combinación con heparina plus.

Se observó que la actividad inhibitoria desapareció inmediatamente después de finalizada la terapia con gammaglobulina, apreciándose una normalización de TTPA y un aumento de plaquetas. El mecanismo por el que se explica el efecto benéfico está por determinarse, aunque se han sugerido diversas acciones, como a) un efecto de feedback sobre la síntesis de anticuerpos; b) neutralización de los anticuerpos antifosfolípidos gracias a anticuerpos antidiotipo; c) competencia en el receptor celular o d) bloqueo de el traspaso trasplacentario; y e) incremento de las células T supresoras.

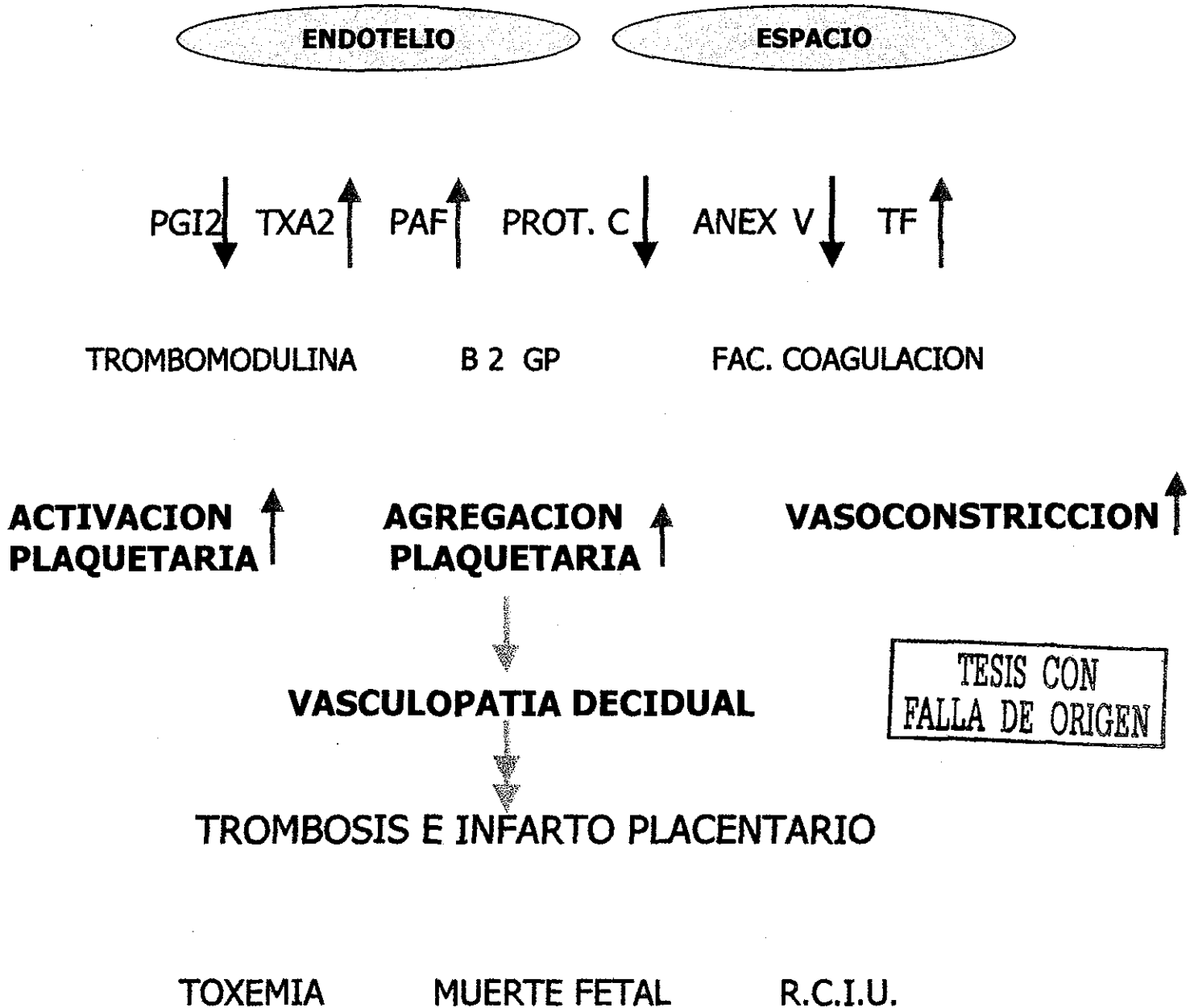
Se han señalado reacciones alérgicas, vasomotoras de manifestación variable como escalofríos, cefaleas, sudación, opresión precordial, cambios en la frecuencia cardiaca y de la tensión arterial, etc. y transmisión de infecciones. Aparte de estas consideraciones, están las correspondientes a su costo, que la transforman en una terapia millonaria y pese a que se han publicado buenos resultados fetales, las complicaciones maternas no han disminuido.^{5,6,7,8,9,13,20,40}

CONTROL DE LA GESTACION.

El control debe encaminarse a la detección lo más precozmente posible del RCIU, el sufrimiento fetal anteparto, y las complicaciones maternas (gestacionales o no).

En esta estrategia, el control ecográfico muy precoz tanto del crecimiento fetal como del volumen de líquido amniótico, el estudio hemodinámico de los vasos uteroplacentarios, desde el primer trimestre de la gestación y los estudios de bienestar fetal anteparto (<8 estudios de la frecuencia cardiaca fetal, perfil biofísico, etc), desde la semana 24 – 26 de gestación son los aspectos más significativos de la monitorización de estas pacientes, junto con la decisión del momento adecuado de la finalización del embarazo por la vía y el centro más adecuado.

SINDROME PRIMARIO DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS Y EMBARAZO



Fisiopatología de las complicaciones obstétricas.

PGI2: prostaciclina, TXA2: tromboxano, PAF: factor de agregación plaquetaria, Prot. "c": proteína C, Anex V: anexina V, FT: factor de necrosis tumoral, B2GP: B2 -glicoproteína, RCIU: restricción del crecimiento intrauterino.

Citas: 1,2,3,8,9,11,16,19,20,23,24,27,28,30,31,37,38,39,40,43

MATERIAL Y METODOS

Se realiza en el ISSSTE, en Hospital General "Dr. Fernando Quiróz Gutiérrez", en el servicio de Perinatología, de Marzo de 1998 a Julio 2001, un estudio de tipo longitudinal, descriptivo, prospectivo, incluyendo a aquellas mujeres con deseo de embarazo y/o estar cursando el primer trimestre de gestación, que por historia clínica cuente con antecedentes gestacionales adversos, y determinación positiva (un mínimo de dos titulaciones) de anticuerpos anticardiolipinas y/o anticoagulante lúpico. De acuerdo a los criterios de Harris se establece el diagnóstico a 30 pacientes. Se instala manejo farmacológico con ácido acetilsalicílico 80 mg/24 hrs VO + prednisona 0.2 a 0.5 mg/kg de peso (prednisona plus); y en casos de presencia o antecedente de evento trombótico se decidió el uso de heparina plus. Simultáneamente se estableció un protocolo de vigilancia materno y fetal desde el momento del diagnóstico hasta el momento de la finalización del embarazo y periodo posparto que varió de dos a seis semanas.

El modelo de vigilancia prenatal consistió:

- 1) Consulta cada 21 días hasta la semana 24, de la 25 a 32 semanas de gestación revisión cada 14 días, y de la 33 a 38 cada 7 día.
- 2) Se evaluaron signos vitales, incremento ponderal materno, y crecimiento uterino, además de se cuestionaron detalladamente datos de alarma obstétrica.
- 3) Control ecográfico que se inició al momento de la detección, el seguimiento se complementó en la semana 12, 20, 28, 32 y 36 vigilando la curva de crecimiento fetal, así como del volumen de líquido amniótico (índice de Phelan o método de Chamberlain), grado de madurez placentaria según Grannum
- 4) A partir de la semana 24 -26 monitorización del bienestar fetal a través de estudios hemodinámicos de los vasos uteroplacentarios (flujometría doppler color), perfil biofísico según criterios de Manning incluyendo registro tococardiográfico sin estrés.
- 5) Control laboratorial inmunológico.
- 6) De la semana 24-28, se realiza tamiz para descartar o confirmar alteración metabólica de los carbohidratos bajo los criterios propuestos por Carpenter y Coustan. Una vez establecido el diagnóstico de Diabetes Gestacionales se inicia manejo correspondiente con dieta calculada a 30-35kcal por kg peso ideal, y en caso de requerir tratamiento adyuvante con insulina, se calculó la dosis total a 0.3 a 1 UI/kg de peso real, en proporción insulina intermedia/ cristalina de 2:1 matutino, y 1:1 nocturna. Los reajustes se hicieron de acuerdo al caso, considerando euglucemia resultados de glucosa en ayuno de 70- 100 mg/dl, y posprandiales iguales o menores de 120 mg/dl

SINDROME PRIMARIO DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS Y EMBARAZO

- 7) Búsqueda periódica de marcadores de preeclampsia (tensión arterial, microalbuminuria, Roll-over test, marcadores bioquímicos, hematológicos, ecográficos y flujométricos)
- 8) Según las complicaciones presentadas, se instala la terapéutica pertinente para su control o corrección, por ejemplo en casos de amenaza o trabajo de parto pretérmino, se decidió reposo, hidratación, tocolisis con sulfato de magnesio o inhibidores de prostaglandinas, en casos de preeclampsia leve se manejó sobre la base de reposo hospitalario o en domicilio, en casos pertinentes se uso sedación con fenobarbital, en caso de preeclampsia grave, inminencia de eclampsia o eclampsia se manejo bajo lineamientos establecidos por Sibai.
- 9) La decisión del momento de la finalización del embarazo, la vía de resolución y el lugar, se elige de forma individualizada de acuerdo a las condiciones obstétricas y sistémicas de la paciente y el producto
- 10) La heparina se suspendió 24 hrs previas a la resolución de la gestación y se vigilaron tiempos de coagulación. Se inició reducción progresiva de dosis de prednisona en el puerperio inmediato hasta finales del puerperio mediato. Con manejo simultáneo multidisciplinario posterior a egreso del servicio.

RESULTADOS

Se incluyeron 30 pacientes con síndrome primario de anticuerpos antifosfolípidos según criterios propuestos por Harris, con una incidencia de 1.52% (1970 pacientes) vista en la consulta de obstetricia y perinatología. Se encontró que los grupos etareos más afectados por la enfermedad fueron de los 31 a los 35 y de los 36 a los 40 años; con un promedio de edad de 32.3 años (tabla y figura I).

Respecto a los antecedentes obstétricos adversos (tabla y figura II), la pérdida gestacional recurrente ocurrió en 20 de las 30 pacientes y que constituyeron el 66%, 11 de 30 presentó hipertensión gestacional inducida por el embarazo para un 36% y otro mismo porcentaje tuvo nacimientos prematuros o muerte fetal. Es importante hacer notar en que una misma paciente podía tener más de un antecedente gestacional adverso.

De los criterios serológicos (tabla y figura III) que apoyaron y confirmaron el diagnóstico, el de mayor positividad fue del anticoagulante lúpico sólo o en asociación con anticardiolipina (33.3% y 26.6%, respectivamente).

El tratamiento (tabla y figura IV) se estableció con prednisona plus pacientes en 28 (93.6%) pacientes y sólo en 2 que presentaron manifestaciones tromboembólicas (evento vascular cerebral y trombosis venosa profunda de miembros inferiores) motivaron el manejo correctivo agudo, basándose en heparina de bajo peso molecular (40mg/d S.C.) más 80 mg/d de ácido acetilsalicílico manejo que se conservo hasta el final del embarazo.

La evolución del embarazo fue complicada (tabla y figura V) por la aparición de diabetes gestacional en primer lugar con 14 pacientes (46.6%), todas ellas tratadas con esteroide, de las cuales sólo 3 requirieron terapia complementaria con insulina. En 2º. lugar apareció la prematuridad con 9 pacientes, que constituyen el 30%; en 3er. lugar se presentó la toxemia con 7 mujeres (23.3%), de ellas 3 cursaron con preeclampsia grave, 1 con eclampsia y otra (1) con SX de Hellp GII (según Martin). La cuarta complicación en frecuencia fue la ruptura prematura de membranas en embarazos de pretérmino en 5 pacientes (16.6%); la restricción del crecimiento fetal intrauterino estuvo presente solo en 2 de las 30 pacientes para un 6.6%.

La pérdida gestacional (tabla y figura VI) se repitió en 3 pacientes (10%), 2 como pérdida fetal temprana (6.6%) y 1 con muerte fetal intermedia (3.3%). No hubo muertes neonatales

De acuerdo a la edad gestacional, 9 embarazos (30%) se resolvieron en etapa de pretérmino, entre la semana 30 y 36, con edad gestacional promedio de 34.3 semanas, se obtuvo un peso entre 1, 180 y 3, 000 gr. (este último considerado como hipertrófico para la edad gestacional de 33 semanas); los otros 18 (60%) fueron productos de término, entre las 37 y 40 semanas, con peso entre 2,200 y 3,750 gr.(este último también considerado como hipertrófico para su edad gestacional, 38 semanas) tabla y figura VII y VIII, con peso promedio de 2,855 gr. Por lo tanto nuestro porcentaje de nacidos vivos es de 90%.El momento de la finalización del embarazo fue de acuerdo a la condición obstétrica y/o las condiciones materno-fetales generales. La vía de resolución por vía abdominal con indicación obstétrica se realizó en 17 pacientes y 11 por vía vaginal (tabla y figura IX).

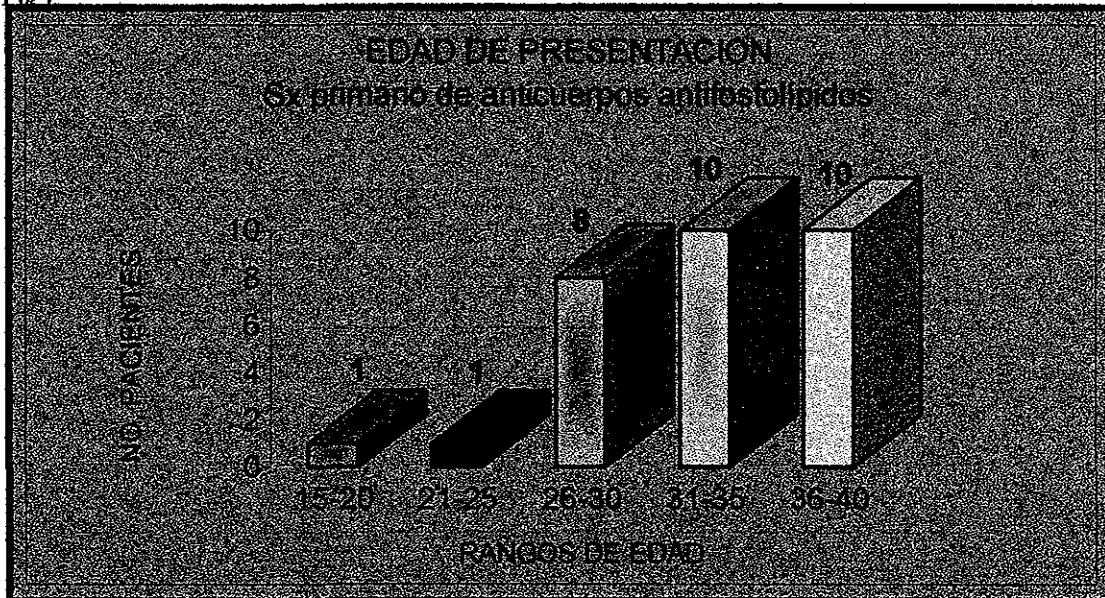
Tabla. I Grupos por edad de presentación de la enfermedad.

RANGOS DE EDAD	NO. PACIENTES	PORCENTAJE
15 - 20 años	1	3.3%
21 - 25 años	1	3.3%
26 - 30 años	8	26.6%
31 - 35 años	10	33.3%
36 - 40 años	10	33.3%
TOTAL:	30	100%

El porcentaje es obtenido de la población de estudio, con fines ilustrativos

- Archivos clínicos del servicio Perinatología "H. Fernando Quiróz"
- X= 32.3 años.

Fig 1



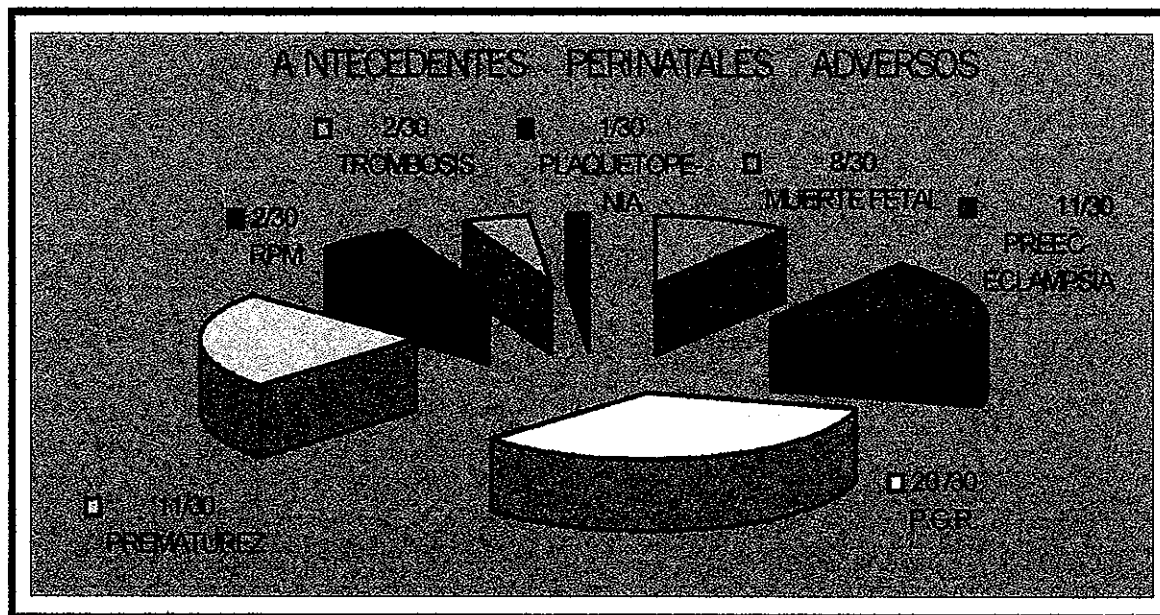
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tab.II Antecedentes perinatales adversos.

ANTECEDENTE	NO. PACIENTES	TOTAL	PORCENTAJE
MUERTE FETAL	8	8/30	26.6%
PREECLAMPSIA	11	11/30	36.6%
P. G. R. +	20	20/30	66.6%
PREMATUREZ	11	11/30	36.6%
R.P.M @.	2	2/30	6.6%
TROMBOSIS	2	2/30	6.6%
PLAQUETOPENIA	1	1/30	1%

- UNA PACIENTE PUEDE PRESENTAR MAS DE UN ANTECEDENTE.
- El porcentaje es obtenido de cada entidad con respecto a la población estudiada, con fines de ilustración gráfica.
- + P. G. R. : Pérdida gestacional recurrente.
- @ R. P. M. : Ruptura prematura de membranas.GG

FIG. II



*UNA PACIENTE PUEDE PRESENTAR MAS DE 1 ANTECEDENTE

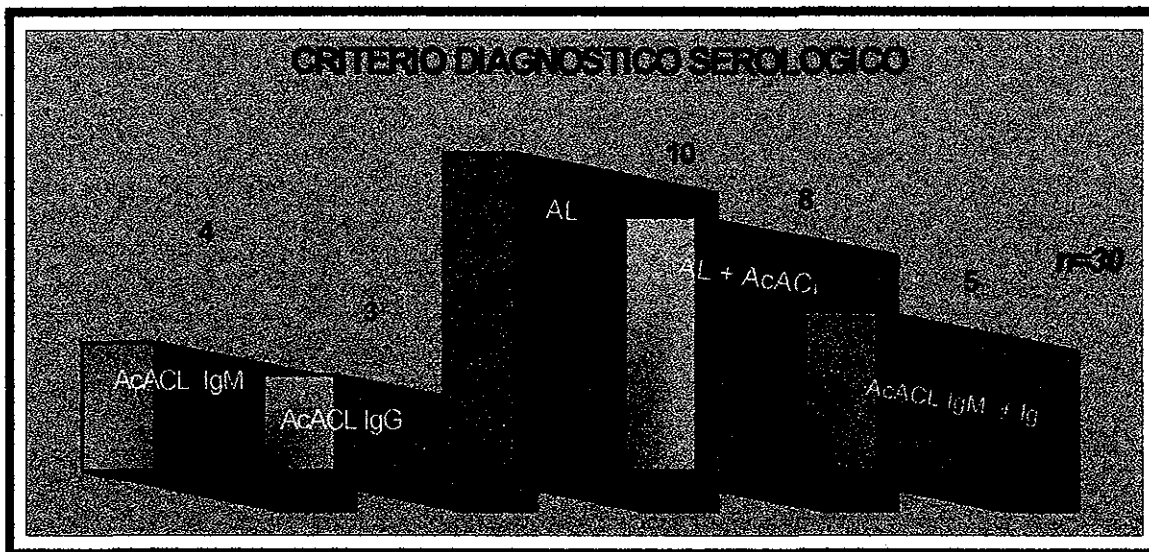
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TAB. III Criterios Serológicos

TIPO DE ANTICUERPOS	No. PACIENTES	TOTAL	PORCENTAJE
ANTICOAGULANTE LUPICO	10	10/30	33.3%
AL + ACL	8	8/30	26.6%
ACL IgM	4	4/30	13.3%
ACL IgM + ACL IgG	5	5/30	16.6%
ACL IgG	3	3/30	10%
TOTAL	30	30/30	100%

- AL: Anticoagulante lúpico.
- ACL: Anticuerpo anticardiolipinas
- El porcentaje obtenido es con fines ilustrativos.
- Detección de positividad con dos tomas en un lapso de 6 semanas

Figura III



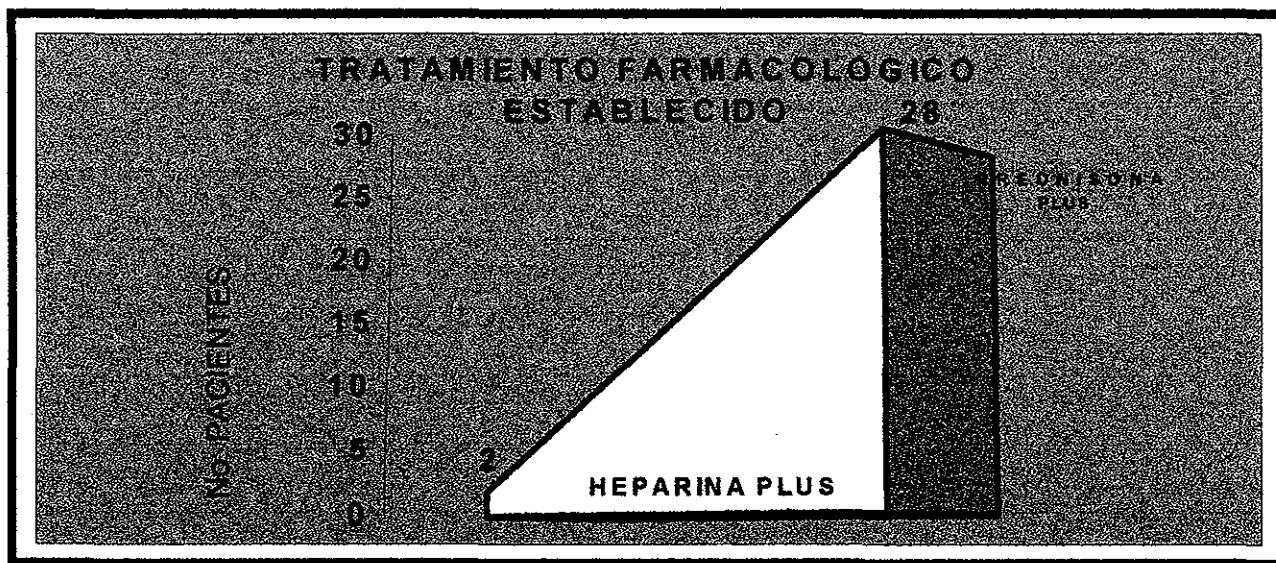
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TAB. IV TRATAMIENTO FARMACOLOGICO ESTABLECIDO

TRATAMIENTO ESTABLECIDO	NO. PACIENTES	TOTAL	PORCENTAJE
PREDNISONA PLUS	28	28	93.3%
HEPARINA PLUS	2	2	6.6%
TOTAL	30	30	99.9%

. Heparina plus= Enoxiheparina 40 mg/24hrs S. C. + ácido acetilsalicílico 80 mg/24 hrs VO
 . Prednisona plus= prednisona 0.2 a 0.5 mg/kg peso /24hrs VO + ácido acetilsalicílico 80mg/24 hrs VO

FIG. IV



- HEPARINA PLUS: APLICADO EN AQUELLAS PACIENTES CON EVENTOS TROMBOTICOS EN EL MOMENTO DE LA DETECCION

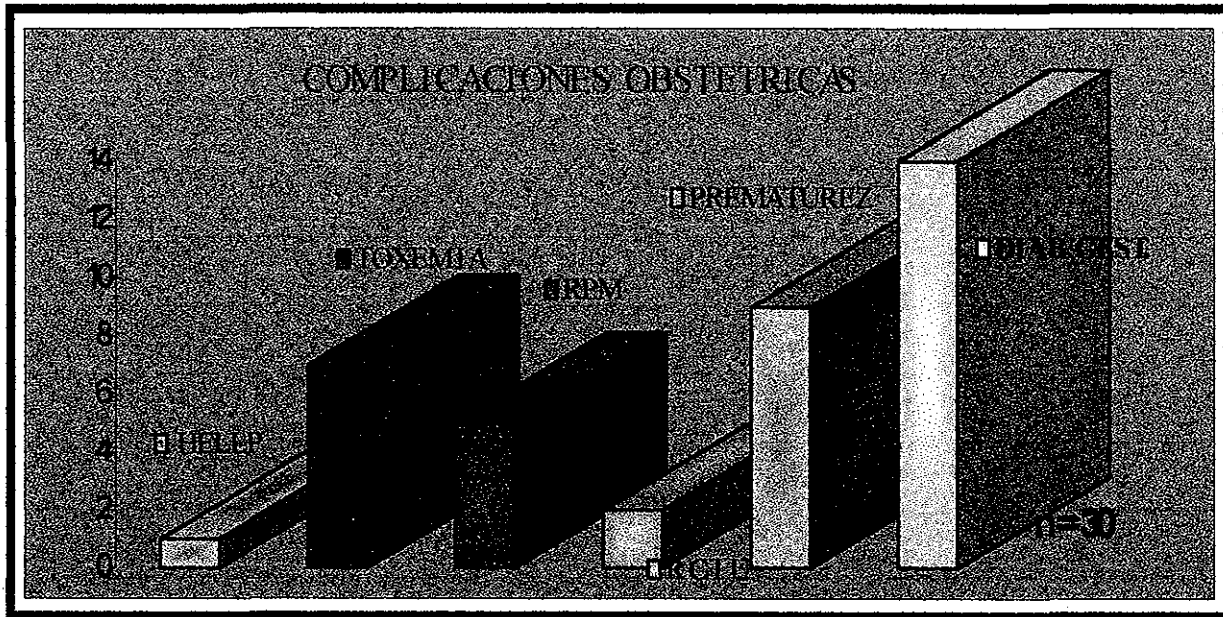
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Tabla V Complicaciones Obstétricas

COMPLICACIÓN	NO. PACIENTES	TOTAL	PORCENTAJE +
SX HELLP	1	1/30	3.3%
TOXEMIA	7	7/30	23.3%
R.P.M.@	5	5/30	16.6%
R.C.I.U.*	2	2/30	6.6%
PREMATUREZ	9	9/30	30%
DIABETES GESTACIONAL	14	14/30	46.6%

- * LA PACIENTE PUEDE PRESENTAR MAS DE UNA COMPLICACION
- * R.C.I.U.: Restricción del crecimiento intrauterino recuperado al final de la gestación
- @ R.P.M.: Ruptura prematura de membranas de pretérmino
- + El porcentaje obtenido es a partir de cada entidad con respecto a la población de estudio

FIG. V



LA PACIENTE PUEDE PRESENTAR MAS DE UNA COMPLICACION

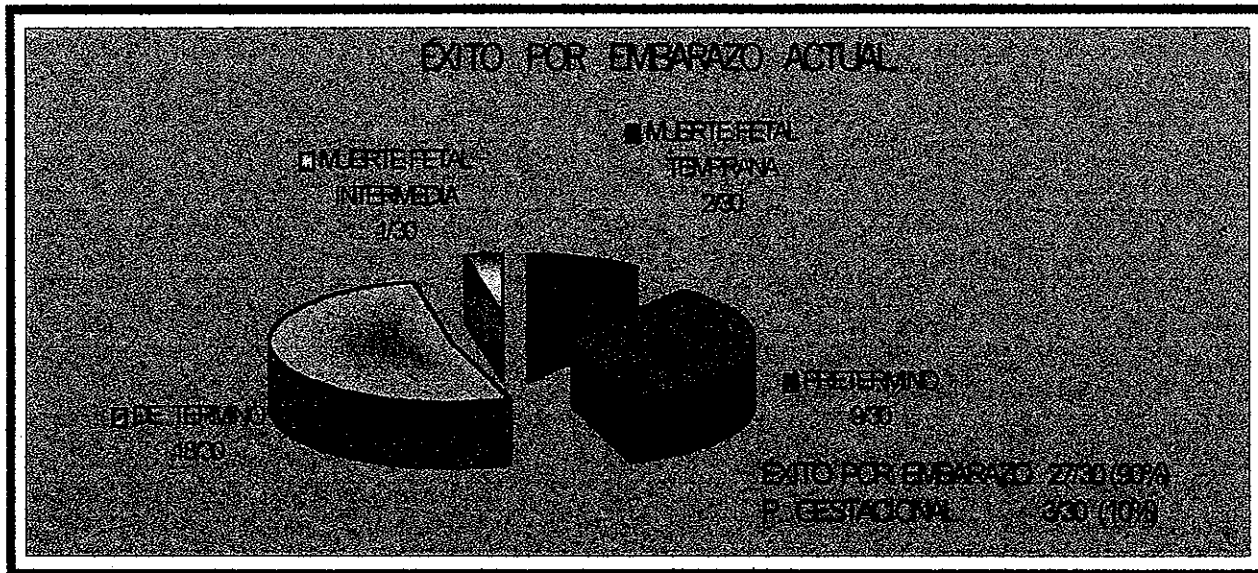
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Tabla VI Éxito por embarazo actual

	No. PACIENTES	TOTAL	PORCENTAJE
MUERTE FETAL TEMPRANA	2	2	6.6%
MUERTE FETAL INTERMEDIA	1	1	3.3%
PARTO PRETERMINO	9	9	30%
PARTO DE TERMINO	18	18	60%
TOTAL	30	30	99.9%

* Expediente clínico Perinatología H. "Fernando Quiróz G."
 Libreta de resultados perinatales. Perinatología " H.G. Fernando Quiróz Gutiérrez"
 Archivos del Comité de morbilidad perinatal "Zona Poniente" "H.G. Fernando Quiróz Gutiérrez"
 Libreta de procedimientos tocoquirúrgicos "H.G. Fernando Quiróz Gutiérrez"

FIG. VI



NO SE REPORTARON MUERTES NEONATALES .

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Tab. VII PESO OBTENIDO EN PRODUCTOS DE PRETERMINO AL NACIMIENTO

SEMANAS DE GESTACION	30	32 **	34	35	35	35	36	36	36
PESO OBTENIDO AL NACER	1180	2900	2100	2600	2480	2300	2150	3000	2700

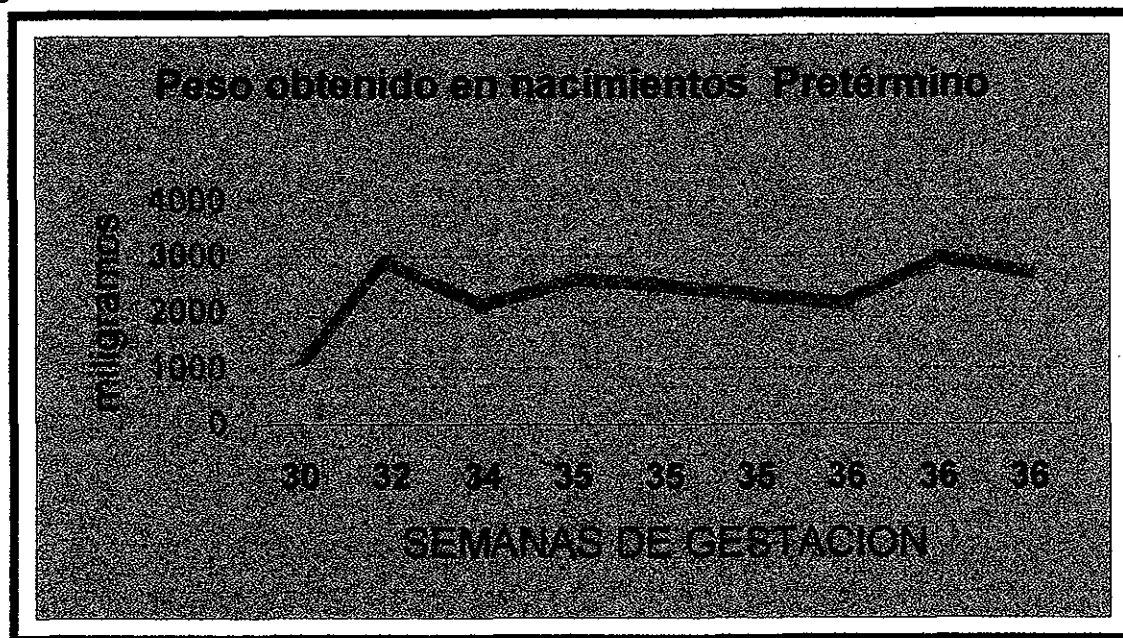
** Grande para edad gestacional (curva Battaglia y Lubchenco)

LIBRETA DE NACIMIENTOS TOCOCIRUGIA

ARCHIVO GENERAL "H. G. Fernando Quiróz Gutiérrez"

Libreta de resultados perinatales "Perinatología"

Figura VII



PESO PROMEDIO OBTENIDO EN PRODUCTOS PRETERMINO VIVOS: 2,378 GRS

PESO MINIMO:1,180GRS; PESO MAXIMO:3,000 GRS.

* LOS PESOS VARIAN DE ACUERDO A LA SEMANA DE GESTACION.

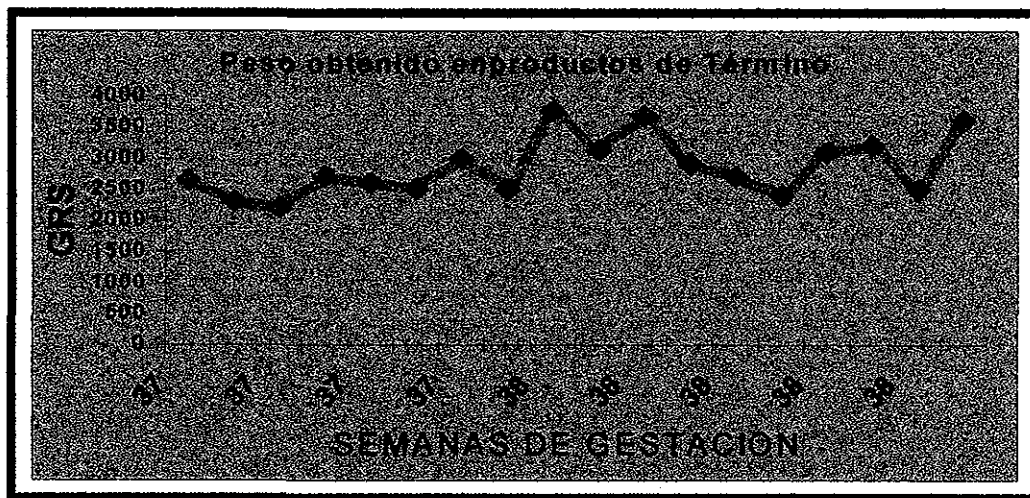
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TAB. VIII. PESO OBTENIDO EN PRODUCTOS DE TERMINO AL NACIMIENTO

NO. PACIENTE	SEMANAS DE GESTACION	PESO OBTENIDO
1	37	2650
2	37	2300
3	37	2200
4	37	2700
5	37	2600
6	37	2500
7	37	3000
8	37	2500
9	38	3750 *
10	38	3125
11	38	3675 *
12	38	2900
13	38	2700
14	38	2400
15	38	3100
16	38	3200
17	38	2500
18	39	3600 *

Libreta de nacimientos "H. Fernando Quiróz Gutiérrez"
 Archivo General "H. G. Fernando Quiróz Gutiérrez"
 Libreta de resultados perinatales de "Perinatología"
 *Grande para edad gestacional (curva de Battaglia y Lubchenco)

FIG. VIII



PESO PROMEDIO EN PRODUCTOS DE TERMINO VIVOS: 2,855 GRS

PESO MINIMO: 2,200GRS; PESO MAXIMO: 3,750 GRS

* EXISTE VARIACION DE PESOS CON RESPECTO A LA SEMANA DE GESTACION.

Tabla. IX Vía de resolución en pacientes con Síndrome Primario de Anticuerpos Antifosfolípidos

VIA DE RESOLUCION	No. PACIENTES	TOTAL	PORCENTAJE
PARTO CESAREA	17	17	56.6%
PARTO VAGINAL	11	11	36.6%
L.U.I.	2	2	6.6%
TOTAL	30	30	99.8%

1. Archivos generales de "H. G. Fernando Quiróz Gutiérrez"
2. Libretas de procedimientos tocoquirúrgicos "H. G. Fernando Quiróz"
3. Libreta de resultados perinatales "Perinatología"

Figura. IX



* Area tocoquirúrgica " H. G. Dr. Fernando Quiróz Gutiérrez"

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN

Más de 70% de los individuos con enfermedades autoinmunitarias son mujeres y en especial mujeres en etapa reproductiva. Muchas autoridades en la materia han señalado a las hormonas sexuales como las responsables de este hecho. El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos es una muestra de ello y a la vista de los conocimientos actuales presenta una alta incidencia de pérdidas embriofetales. De hecho dichas pérdidas pueden ser la única manifestación de la enfermedad, no se sabe si por efecto directo de los anticuerpos sobre la placenta o a través de las múltiples complicaciones obstétricas que este síndrome origina.

Para establecer el diagnóstico de esta entidad, lo primero que debemos resaltar es la utilidad de los antecedentes obstétricos, sobre todo aquellos que impliquen fracasos reproductivos. En nuestro trabajo observamos que la pérdida gestacional recurrente, la preeclampsia, la prematuridad y el antecedente de muerte fetal intermedia o tardía, constituyeron el marcador clínico más sensible para la sospecha del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, opinión que comparten otros autores como Branch (5,6,7), quien además señala una lista completa de indicaciones para pruebas de anticuerpos antifosfolípidos:

- Aborto espontáneo recurrente (dos o más abortos espontáneos del I trimestre)
- Muerte fetal intermedia o tardía sin explicación.
- Preeclampsia grave, antes de la semana 34 de gestación (incluye recurrencia).
- Trombosis arterial o venosa sin explicación.
- Apoplejía, amaurosis o ataque isquémico transitorio sin explicación.
- Enfermedad clínica autoinmune complicando la gestación.
- Trombocitopenia o anemia hemolítica autoinmunitaria
- VDRL falsamente positivo.
- Restricción grave del crecimiento fetal intrauterino sin explicación
- Prolongación inexplicable de los tiempos de coagulación.
- Abruptio placenta o hematomas retrocoriales.
- Livedo reticularis.
- Corea gravídica.

Sin embargo ni los antecedentes reproductivos ni la determinación positiva de los anticuerpos antifosfolípidos permite diferenciar en primera instancia si se trata de un síndrome primario o secundario. Es hasta completar el diagnóstico diferencial y siguiendo los criterios de Harris (24), que se puede establecer el origen del problema. Nuestro estudio incluyó solo pacientes con asociación embarazo con síndrome primario de anticuerpos antifosfolípidos (SPAAF), cuya incidencia en nuestra población es de 1.52%, lo cual es similar a lo publicado que va desde 2 hasta 25% en la población general (20, 25), y de un 11 a 61% en embarazos complicados con preeclampsia y muerte fetal. Es dicho síndrome en el momento actual motivo de estudio e investigación.

El síndrome primario de anticuerpos antifosfolípidos se caracteriza por presencia de AL y de ACL – por lo general IgG- en ausencia de enfermedad autoinmune asociada, y presentar al menos uno de los siguientes datos clínicos; pérdida gestacional recurrente, trombosis recurrente arterial o venosa, trombocitopenia y muerte fetal. **Es importante destacar que la trascendencia de la asociación entre embarazo y SPAAF no radica en su prevalencia sino en las repercusiones que tiene para la gestación, donde el común denominador es el fracaso reproductivo.** Para concluir este punto recordemos que los anticuerpos antifosfolípidos pueden estar presentes en personas sanas, generalmente a titulaciones bajas, sin que tengan representación clínica, **por lo que sugerimos que el diagnóstico se debe establecer en forma correcta bajo los criterios de Harris.**

Respecto a la titulación de los anticuerpos IgG e IgM anticardiolipina y anticoagulante lúpico, debemos puntualizar algunas consideraciones: las pruebas para las determinaciones de los anticuerpos anticardiolipinas en comparación con los del anticoagulante lúpico son más sensibles, tienen menos error intraobservador y pueden realizarse utilizando suero congelado. Aún así existe amplia variación entre los diferentes laboratorios que realizan la prueba, por tanto es aconsejable al menos dos determinaciones del AL/ACL, espaciadas como mínimo 6 semanas, para diagnosticar o excluir el síndrome. La mayor prevalencia de titulaciones positivas en nuestro grupo de estudio pertenecen al AL, reporte similar a la literatura universal. Sin embargo deben tomarse las medidas terapéuticas oportunas en caso de accidentes trombóticos o riesgo de pérdida gestacional con una sola determinación positiva de anticuerpos al inicio del embarazo. Es importante destacar que la epidemiología del SPAAF se desconoce. No se justifica las pruebas de tamiz en mujeres sanas, ya que no proporciona un gran número de casos positivos y la positividad en dichas mujeres solo las llenaría de ansiedad, al igual que a su médico. Es decir en una mujer sana sin antecedentes de trombosis o sin historias obstétricas frustrantes, con positividad de AL y/o ACL, sobre todo a titulaciones bajas, tal vez **no se justifique el tratamiento profiláctico. Pero recordemos que aproximadamente el 85% de las mujeres que tienen anticuerpos y que no reciben tratamiento presentarán pérdidas embriofetales, y en un nuevo embarazo presentara un nuevo fracaso gestacional.**

SINDROME PRIMARIO DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS Y EMBARAZO

Una vez establecido el diagnóstico se debe determinar el tipo específico de la terapéutica a emplear en cada caso, y considerar los recursos que se tienen destinados a un segundo nivel de atención médica para el manejo de este tipo de pacientes (fármacos disponibles, pruebas de laboratorio auxiliares, estudios de gabinete, personal médico multidisciplinario, espacio físico adecuado para la asistencia de un neonato de alto riesgo. En este momento la pregunta sería ¿cual es el esquema terapéutico más eficaz, es decir con mayor éxito gestacional y con menores efectos colaterales? han ensayado diferentes pautas de tratamiento que incluyen prednisona, aspirina, heparina, heparina de bajo peso molecular, azatioprina e inmunoglobulinas solas o en combinación, pero siempre siguiendo la primicia de que prednisona y heparina no deberán ser empleadas simultáneamente.

Hoy por hoy pese a los múltiples reportes publicados, no existe una terapéutica eficaz capaz de eliminar definitivamente los anticuerpos antifosfolípidos. Existen regímenes terapéuticos que aportan buenos resultados, sin embargo los datos disponibles son escasos y pertenecen a series muy pequeñas con gran diversidad de tratamientos implementados, además no existe un consenso general de parámetros de mayor sensibilidad y especificidad para incluirse en un programa terapéutico. Ante dicha situación el tratamiento actualmente resulta empírico, sin embargo pueden utilizarse diferentes estrategias, todas ellas con éxitos gestacionales muy similares y ninguno de ellos esta exento de riesgos ni de efectos colaterales. Es importante establecer que a la fecha no se conoce el tratamiento óptimo para las pacientes con síndrome antifosfolípidos, todos brindan mejora en el porcentaje de éxito, **entendiendo éxito como supervivencia fetal.**

En base a estos razonamientos, **nuestros esquemas terapéuticos empleados fueron exitosos, logrando un 90% de supervivencia fetal.** La mejoría de la evolución gestacional no ha sido universal, algunos expertos no lograron productos viables con la combinación prednisona-aspirina, a pesar de altas dosis del esteroide. Sin embargo hay que valorar el entorno de la vigilancia del binomio en dichos resultados. Las dos pacientes sometidas a tratamiento anticoagulante por medio de enoxiheparina y aspirina evolucionaron de forma muy similar a las del grupo sometidas a prednisona-aspirina.

A pesar del esquema terapéutico que se utilice la gestación no está libre de complicaciones, pero se presentan en un menor porcentaje o en un menor grado de severidad. Para que se presente el éxito pretendido, se deberá iniciar el tratamiento lo más precozmente posible, incluso antes del inicio de la gestación. Queda en el terreno de la controversia si las pacientes sin datos clínicos, pero con títulos positivos de anticuerpos antifosfolípidos en niveles bajos, deben ser medicados profilácticamente con dosis bajas de ácido acetil salicílico.

SINDROME PRIMARIO DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS Y EMBARAZO

Las complicaciones fueron mas frecuentes en el grupo tratado con prednisona-aspirina que con anticoagulante más aspirina, obviamente hay que considerar el tamaño de ambas muestras. Parecería ser que la heparina plus es superior a la prednisona plus y que mejora la evolución fetal, pero no disminuye el global de las complicaciones maternas, varios autores apoyan esta opinión, pero desafortunadamente incluyen un número reducido de pacientes. Sin embargo también debemos de considerar que el manejo de la enoxiheparina amerita monitorización de los tiempos de coagulación, el fármaco no esta disponible todo el tiempo, el costo es más elevado y el tratamiento debe ser ambulatorio y muchas pacientes no tiene la habilidad para realizarlo. En nuestras pacientes no se evidenció hemorragia, trombocitopenia u osteoporosis

El discutir el modelo de atención prenatal parece tener poca dificultad, ya que existe un acuerdo unánime en que ningún esfuerzo y recurso esta demás para asegurar la salud materna y fetal. Todo el esquema está diseñado para asegurar el bienestar del binomio a través de la detección temprana y en su caso, corrección de las complicaciones que conducen al fracaso reproductivo. Dichas complicaciones en nuestro estudio estuvieron representadas por diabetes gestacional, preeclampsia y prematurez, las diversas referencias bibliográficas reportan las mismas complicaciones, pero encontramos menor incidencia de restricción del crecimiento intrauterino. Consideramos que la aparición de la diabetes gestacional se debe al efecto "diabetógeno" de la prednisona, medicamento que a su vez influye en la aparición de prematurez por susceptibilidad incrementada de la paciente a las infecciones vaginales y urinarias, que a su vez son las dos causas más frecuentemente asociadas al nacimiento pretérmino. No olvidando que las infecciones genitales predisponen a la posibilidad de rotura prematura de membranas por alteraciones en la estructura de las membranas corioamnióticas. Ya que la prematurez fue una de las muestras más graves de las complicaciones, en todos los embarazos menores de 34 semanas o menores de 1, 500 gr. se empleo esquema de maduración pulmonar fetal a base de 12 mgs. diarios de betametasona por 2 días, con lo que logramos disminuir la aparición o la gravedad del síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido.

El modelo de atención prenatal implementado tuvo la finalidad también de detectar oportunamente preeclampsia y restricción del crecimiento fetal intrauterino, para lo cual se realizo curva de crecimiento fetal y al observar datos ultrasonográficos compatibles con restricción del crecimiento, se indico reposo preferentemente posprandial, dieta hipercalórica y vigilancia a través de registros cardiotocográficos, perfil biofisico o velocimetría doppler color para la detección de fetos con datos incipientes de asfixia y riesgo de lesión hipóxico-isquémica o muerte, para proceder a la extracción oportuna del producto. Mismos recursos diagnósticos se emplearon para la detección y manejo de la enfermedad hipertensiva aguda asociada al embarazo.

No tuvimos muertes neonatales, lo cual es una evidencia del apoyo multidisciplinario que requieren estos pacientes y donde un neonatólogo experto es imprescindible para la buena evolución de estos recién nacidos de riesgo

SINDROME PRIMARIO DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS Y EMBARAZO

Debe resaltarse que para lograr un porcentaje de éxito similar al reportado en hospitales de 3er. nivel, es necesario establecer un diagnóstico oportuno, la instalación de un protocolo de vigilancia y tratamiento pertinente, eficaz, factible y responsable para llevar un control muy riguroso de la condición materno-fetal a través de un esquema de vigilancia fetal perfectamente definido, no olvidando sin embargo, que lo prioritario es pensar en la posibilidad diagnóstica del síndrome que es nuestro motivo de estudio, para entonces iniciar todas las líneas preventivas y correctivas que amerite.

CONCLUSIONES .

- 1.- Las mujeres con anticuerpos antifosfolípidos tienen riesgo importante de fracaso reproductivo y evolución gestacional adversa. La incidencia de aborto recurrente, muerte fetal no explicada, o de trombos recidivantes, deben ser motivo de muestreo inmunológico de anticuerpos antifosfolípidos en forma oportuna incluyendo vigilancia estrecha del estado materno - fetal, ofreciendo el beneficio de ser potencialmente tratables y obtener mejores resultados perinatales.
- 2.- La terapia óptima de pacientes con antifosfolípidos todavía no se conoce. Sin embargo los regímenes terapéuticos instalados en esta investigación han mostrado una tasa alta de éxito comparada con el 90-96% de morbilidad materna y perinatal que se observa en pacientes no tratadas.
- 3.- El tratamiento debe iniciarse lo más precozmente posible, incluso antes de la gestación, puesto que de lo contrario la probabilidad de éxito (entiéndase éxito por supervivencia fetal) es prácticamente nula.
- 4.- A pesar de la terapia, aún se presenta un gran porcentaje de complicaciones. Por lo que existe la necesidad de llevar un control de forma muy rigurosa y estricta de las condiciones materno-fetales por un equipo multidisciplinario, y la necesidad de diseñar estudios prospectivos y aleatorios con el fin de establecer un régimen diagnóstico, terapéutico, y de conocer las repercusiones a mediano y largo plazo sobre el recién nacido.
- 5.- En la década de los 80's la prednisona plus fue investigada y demostrada como una alternativa exitosa de tratamiento, sin embargo actualmente existe más diversidad, sobre todo con el uso de heparina de bajo peso molecular, que también fue aplicada en nuestro grupo de estudio, por lo que sería muy interesante continuar con análisis comparativo entre estos dos esquemas.
- 6.- El control de la gestación debe encaminarse a la detección lo más precozmente posible de restricción del crecimiento intrauterino, del sufrimiento fetal anteparto y de las complicaciones maternas (gestacionales o no).
- 7.- Se debe ser cauto al interpretar estudios respecto al tratamiento del Síndrome de Anticuerpos antifosfolípidos durante el embarazo. La mayor parte de ellos no son aleatorios, los criterios serológicos, las definiciones clínicas, y los regímenes de dosificación para el tratamiento varían mucho entre los estudios. A pesar de las limitaciones, casi todos los autores concluyen que cualquiera de los tratamiento mejora la evolución fetal en mujeres que padecen esta enfermedad.

SINDROME PRIMARIO DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS Y EMBARAZO

BIBLIOGRAFIA.

1. Amigo Mary-Carmen MD, FACP, Khamashta MD, PhD. Antiphospholipid (Hughes) syndrome in systemic lupus Erythematosus. *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 2000; 26 (2):331-48.
2. Asherson,R; Cervera, R; Font, J; et al. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: Clinical and laboratory Features of 50 patients *Medicine*.1998; 77(3):195-207.
3. Baxi LV, Pearlstone MM. Subchorionic hematomas and the presence of autoantibodies. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1423-24.
4. Brancazio L, MD; Roperti K, MD; Sterier R, PhD, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous heparin during the early third trimester of pregnancy. *American J. of Obstetrics and Gynecology* 1995 Oct, 173(4):1240-1245.
5. Branch, W. MD; Peaceman A. MD; Druzin, M. MD; et al. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Am J of obstetrics and Gynecology*. 2000 Jan;182(1):122-7.
6. Branch, W. MD, Poter F, MD; Rittenhouse L, MD; et al. Antiphospholipid antibodies in women at risk for preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2001 Apr, 184 (5): 13-24
7. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, et al. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: An update of the Utah experience. *Obstet Gynecol*. 1992;80:614-620.
8. Brown, HL. MD. Anticuerpos antifosfolipidos y pérdida gestacional recidivante. *Clinicas obstétricas y Ginecológicas* 1991;1:17-26.
9. Cabero Roura. Anticuerpos Antifosfolipidos y gestación. *Riesgo Elevado Obstétrico*. Edit Masson. 1ª edición, 1996:333-356
10. Carl A, MD. Et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N. Engl J. Med*. 1997; 337:148-53.
11. Castro S. C, MD, Góngora Biachi R. S+indrome Primario de anticuerpos antifosfolipidos. Universidad Autónoma de Yucatán, México. 1997Jul. (INTERNET)
12. Chandramouli, N MD, Rodgers, G MD. Management of Thrombosis in women with antiphospholipid syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2001 March, 44(1):36-47.
13. Clark A, Md. Usos clínicos de la inmunoglobulina intravenosa durante el embarazo. *Clinicas Obstetricas y Ginecológicas*. 1999, 2:335-46.
14. Cowchock MD, Reece, MD. Do low-risk pregnant women with antiphospholipid antibodies need to be treated?. *American J. of Obstetrics and Gynecology* 1997 May, 176(5):1099-1100.
15. Cowchock MD, Reece, MD, Balban D, Branch W, et al. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1318-23.
16. Danilenko DD, MD; Van W.J MD; Homburger,HA, MD. Clinical implication of antiphospholipid antibodies in obstetrics *Mayo Clinic Proc* 1996, Nov. 7 (11):118-1120.
17. Dumont A, MD; Flahault A, MD; Beauvilis M, MD; et al. Effect of aspirin in pregnant women is dependent on increase in bleeding time. *American J. of Obstetrics and Gynecology* 1999 Jan; 180 (1): 123-128.
18. Ford,I; Urbaniak, S; Greaves, M. IgG From patients with antiphospholipid syndrome binds to platelets without induction of platelet activation. *Br. J. Haematol*, 1998, 102(3):841-849.
19. Frances, C. MD; Papo, T. MD; Wechsler, B. MD; et al. Sneddon syndrome with or without antiphospholipid antibodies: comparative study in 46 patients. *Medicine* 1999 jul, 78(4):209-219
20. García Mayol, Peláez Luna. Síndrome Antifosfolípido. *Rev. Med. La Salle* 1995,16(3): 109-123.
21. Ginsberg J MD, Greer Ch MD, Hirsh J MD, et al. Use of antithrombotic during pregnancy. *Chest* 2001 Jan; 119 (1):76-98
22. Greaves M. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *The Lancet*. 1999 Apr, 353(9161):1348-53.
23. Gutiérrez Castañeda M; Barajas Avalos L; Fernández Romero M; Pérdida gestacional recurrente ¿Un problema multifactorial? *Ginecología y Obstetricia de México*, 1999; 67: 158-63.
24. Harris EN et al. Antiphospholipid antibodies. *Br J. Haematol* 1990;74:1-9.

SINDROME PRIMARIO DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS Y EMBARAZO

25. Heilmann, L MD; Schneider D MD; Tempelhoff, GF MD. Antithrombotic therapy in high-risk pregnancy. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2000 Oct, 13(5):1560-75
26. Kutteh, W MD, PhD. Antiphospholipid antibody - associated recurrent pregnancy loss: Treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *American J. of Obstetrics and Gynecology* 1996 May, 174(5):1584-89.
27. Lakasing, L MB; Campa, J BSc; Poston, R MD; et al. Normal expression of tissue factor, thrombomodulin, and annexin V in placentas from women with antiphospholipid syndrome. *American J. of obstetrics and Gynecology* 1999 July, 181(1):180-89.
28. Lee, R MD; Woodruff, E MD; Scott, JR MD; et al. Anti-(beta)2-glycoprotein I antibodies in women with recurrent spontaneous abortion, unexplained fetal death, and antiphospholipid syndrome. *Am. J. of Obstetrics and Gynecology* 1999 sept, 181(3):642-648.
29. Lubbe WF, Palmer Sj, Butler WS, et al. Fetal survival after prednisone supression of maternal lupus-anticoagulant. *Lancet*. 1983; 1:1361-1363.
30. Lynch A, MB, Silver R, MB; Emler W, MD. Antiphospholipid antibodies in healthy pregnant women. *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 1997 Feb, 23(1):55-67.
31. Magid M, MD, Kaplan C, MD; Sammaritano L, MD; et al. Placental pathology in systemic lupus erythematosus: A prospective study. *Am J. Obstet Gynecol*, 1998, 179(1):226-234.
32. Milliez, J MD; Lelong, F MD; Bayani, N MD; et al. The prevalence of autoantibodies during third trimester pregnancy complicated by hipertension or idiopathic fetal growth retardation. *Am J. Obstet Gynecol* 1991, 165:51-6.
33. Oshiro, B MD; Silver, R MD; Scott, J MD; et al. Antiphospholipid antibodies and fetal death. *Obstet Gynecol* 1996; 87:489-93.
34. Pattison, NS MD; Chamley, L PhD, Birdsall M MD; et al. Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome fro women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial. *American J. of Obstetrics and Gynecology*. 2000 oct. 183(4):1008-1012.
35. Parry S MD; Macones G. MD; Roth N. MD; et al. Antiphospholipid antibodies in chronic hypertension: the value of screening during pregnancy. *Am. J. of perinatology* 1998, 15(9):527-531.
36. Piercy CN MD, Letsky MD, Swiet I MD. Et al. Low molwcular weight heparin for obstetric thromboprophylaxis: experience of sixty nine pregnancies in sixty one women at high risk. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1997 May; 176 (5):1062-68.
37. Rand, JH MD; Wu XX MD; Andree, H. PhD; et al. Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome- a possible thrombogenic mechanism. *The New England J. of Medicine* 1997, 337:154-60.
38. Rand, JH MD, Wu, X. X. Md; Guller S. MD; et al. Antiphospholipid immunoglobulin G antibodies reduce annexin-V levels on syncytiotrophoblast apical membranes and in culture media of placental villi. *Am J Obstet Gynecol* 1997, 177:918-23.
39. Rojas Poceros, Ramírez Peredo, y cols. Muerte fetal repetida y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Presentación de un caso. *Ginecología y Obstetricia de México*. 1997 Dic, 65:523-27.
40. Silver, R MD; Branch W MD. Pérdida gestacional recurrente: consideraciones autoinmunitarias. *Clínicas Obstétricas y Ginecológicas*. 1994, 3:687-702.
41. Silver, R. MD; Pierangeli, S PhD; Edwin, S BS; et al. Pathogenic antibodies in women with obstetric features of antiphospholipid syndrome who have negative test results for lupus antocoagulant ant anticardiolipin antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:628-33.
42. Silver R. MD; McGregor SN, Sholl JS MD; et al. A comparative trial of prednisone plus aspirin versus aspirin alone in the treatment of anticardiolipin antibody-positive obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:1411-7.
43. Simpson, J. MD; Carson, S. MD; Chesney, C. MD; et al. Lack of association between antiphospholipid antibodies and first-trimester spontaneous abortion: prospective study of pregnancies detected within 21 days of conception. *Fertility and Sterility* 1998 may, 69(5):814-820.
44. Silveira LH, Hubble CL, Jara JL, et al. Prevention of anticardiolipin antibody-related pregnancy losses with prednisone and aspirin. *Am J Med*. 1992;93:403-411.
45. Welsch S, MD; Branch W, MD. Antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*. 1997 Feb, 23(1):71-84.