

11217

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA.

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO.

HOSPITAL DE LA MUJER, S. S.

**CORRELACION CLINICA Y BIOQUIMICA DEL SÍNDROME DE
ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS Y TROMBOSIS VENOSA Y/O
ARTERIAL EN EMBARAZADAS. REVISION DE 3 AÑOS. HOSPITAL DE LA
MUJER.**

TESIS DE POSTGRADO.

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA.

P R E S E N T A:

DR. ZENAIDO ~~L~~HERNANDEZ CERON.

A S E S O R:

DRA. GUILLERMINA BERNAL TELLEZ.

MEXICO, D. F. 2000 **4**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

[Handwritten signature]

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

[Handwritten signature]

DRA. GUILLERMINA BERNAL TELLEZ.
ASESORA DE TESIS.



[Handwritten signature]

HOSPITAL DE LA MUJER
JEFATURA DE SERVICIOS
DRA. MARIA DE LOURDES MARTINEZ ZUÑIGA.
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: Zenaido Hernandez
Carrizosa
FECHA: 04/19/11
FIRMA: [Signature]

INDICE.

	PAG.
RESUMEN.	2
INTRODUCCION.	3
ANTECEDENTES.	4
MARCO TEORICO.	4
ETIOLOGIA.	6
FISIOPATOLOGIA.	12
MANIFESTACIONES CLINICAS.	13
COMPLICACIONES OBSTETRICAS.	19
CLASIFICACION.	29
DIAGNOSTICO.	31
TRATAMIENTO.	38
CONTROL DEL EMBARAZO.	50
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	52
HIPOTESIS.	53
OBJETIVOS.	54
JUSTIFICACION.	55
DISEÑO.	56
DESCRIPCION DE LAS VARIABLES.	58
DESCRIPCION OPERATIVA DEL ESTUDIO.	59
MATERIAL Y METODOS.	60
RESULTADOS.	61
ANALISIS DE RESULTADOS.	79
CONCLUSIONES.	82
BIBLIOGRAFIA.	84

CORRELACION CLINICA Y BIOQUIMICA DEL SINDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS Y TROMBOSIS VENOSA Y/O ARTERIAL EN EMBARAZADAS. REVISION DE 3 AÑOS. HOSPITAL DE LA MUJER

RESUMEN.-

Se realizo este estudio debido a la alta frecuencia de trombosis venosa y/o arterial en pacientes embarazadas en nuestro hospital.

El estudio es observacional, longitudinal, transversal, descriptivo, retrospectivo.

Se revisaron 328 expedientes clínicos de los cuales se incluyeron 47 casos que cumplieron con los criterios de inclusión, en las pacientes con diagnóstico de SAAF la incidencia de eventos tromboticos y de pérdidas fetales fue del 100% reporte que dista de la incidencia mundial; lo que nos condicionan a un futuro reproductivo impredecible. Los métodos diagnósticos (anticoagulante lúpico, anticardiolipinas y VDRL) utilizados para determinar este síndrome son similares a lo de los otros autores; el tratamiento empleado no difiere de lo ya escrito, se hizo una correlación de las complicaciones de estas pacientes encontrando que padecieron Preeclampsia severa en 5 pacientes con trombosis venosa y/o arterial, y las pacientes con SAAF dos de ellas presentaron la misma complicación.

Contar con los recursos humanos e infraestructura para la determinación de anticuerpos antifosfolípidos en nuestro hospital, sería de gran utilidad, disminuiría el costo, acortaría el tiempo de diagnóstico, dando así un tratamiento eficaz y un pronóstico favorable.

INTRODUCCION.-

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF), es una patología de tipo inmunológica recientemente estudiada, descrita en 1983 y para el año 1985 se da ya el nombre.

La etiología aun no esta bien clara, y se ha manejado que presentan estas pacientes titulaciones elevadas de anticoagulante lúpico y anticardiolipina, sin embargo estos mismos anticuerpos se elevan en otras condiciones como enfermedades, o por el uso de algunos medicamentos. Se han utilizado algunos otros marcadores bioquímicos como VDRL para tener un diagnóstico más adecuado sin embargo no todas las pacientes con SAAF presentan positividad.

La fisiopatología se describe en una serie de teorías que nos tratan de explicar las complicaciones que pueden presentar, las más frecuentes son las pérdidas fetales, trombosis de las extremidades inferiores siendo más frecuente la izquierda, se relaciona también esta entidad con RCIU, Preeclampsia, Ruptura de membranas, Trombocitopenia y finalmente con padecimientos cardiacos, cerebrales ocasionados por la trombosis en estos órganos.

El diagnóstico continúa siendo la determinación de anticuerpos antifosfolípidos, así como los datos clínicos. Se han utilizado en su tratamiento múltiples esquemas de medicamentos, los cuales hasta el momento no se tienen un tratamiento concluyente, sin embargo continúa siendo la utilización de heparina, ácido acetilsalicílico y esteroides (monoterapia o terapia combinada), teniendo una respuesta favorable para el pronóstico de estas pacientes.

Esta patología continúa siendo un enigma, que a medida que pasen los años en su estudio podremos tener un mejor conocimiento para brindar a nuestras pacientes un tratamiento más eficaz.

ANTECEDENTES.-

MARCO TEORICO.

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF), es una de las enfermedades inmunitarias más recientemente descritas, con solo 18 años que se le estudia como entidad nosológica.

Tiene sus orígenes en el siglo pasado, en donde se reportaban casos aislados de mujeres con pérdidas fetales. Para 1906 Wasserman detecta a los anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico y anticardiolipina) por primera vez, mediante la determinación de VDRL, utilizado por muchos años para el diagnóstico de LUES. En los años cuarenta se observan pacientes con pruebas serológicas positivas (VDRL) y no presentan sífilis, no dando la importancia a este hecho.

Para 1952 Conley y Hartmann describen que este tipo de pacientes presentaban también hemorragias, alargamiento de TP, alargamiento del tiempo de coagulación, con prueba serológica para LUES positiva. En 1963 Boggie en un estudio que realizó informo que el 50% de sus pacientes con VDRL positivo presentaron trombosis o que habían tenido un evento trombótico.

Fue descrito por primera vez por GRV Huges en 1983, sin recibir el nombre aun (SAAF); fue hasta 1985 que se describe por primera vez como síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF) por Harris. Esta patología venido a revolucionar y también a complicar más aún el conocimiento de las enfermedades autoinmunes.

En la década de los noventa se publica por primera vez el resultado de un estudio concluyente, en donde el 40% de las pacientes con SAAF nos dan positivo sin tener sífilis, además tenían una alteración inmunológica similar a

las pacientes con Lupus. De ahí a la fecha el estudio se ha incrementado de este síndrome que continua siendo un enigma.

Es una entidad autoinmune con características clínicas definidas asociadas a autoanticuerpos, ocurre con frecuencia en pacientes con una enfermedad autoinmune de base, generalmente lupus eritematoso sistémico (LES) (1).

El SAAF o síndrome de Hughes, es una enfermedad sistémica, caracterizada por trombosis arterial o venosa, trombocitopenia, abortos recurrentes, y titulaciones positivas de Ac antifosfolipidos (AAF). Los AAF más estudiados son los Ac anticardiolipinas (AAC), anticoagulante lúpico (AL) y los responsables de la serología luética falsamente positivos.

Como la mayoría de las enfermedades autoinmunes el SAAF afecta sobre todo a mujeres en un 80%, aunque puede aparecer a cualquier edad es más frecuente entre los 20 y los 40 años. Puede ser primario sin formar parte del cuadro clínico de alguna enfermedad autoinmune o secundaria, si se asocia a la presencia de LES u otras enfermedades autoinmunes. Así en un grupo de pacientes con espondilitis anquilosante el 29% (24/82) de ellos presentaban AAF (1).

Alrededor del 2 % de la población sana se detectan niveles significativos de AAF y alrededor del 0,2% los niveles son elevados. El riesgo de este grupo de personas, por demás sana, a desarrollar la enfermedad es hasta ahora desconocido.

La presencia de AAF en pacientes con cuadros de trombosis muestra una prevaencia de hasta 14%. Los pacientes con LES presentan AAF en mas del 75%, en las cuales se demostró a través de resonancia magnética (RNM)

de cerebro, lesiones trombóticas cerebrales con una prevalencia del 79%, fuertemente asociados con la presencia de AAF ($p=0.01$). Las características de este síndrome son aborto frecuente en el primer trimestre, pérdida fetal recurrente en el segundo y tercer trimestres del embarazo, vasculitis placentaria y trombocitopenia materna (1).

La prevalencia de aCL en poblaciones de embarazadas saludables ha sido reportada en un rango del 1 al 4%. Harris y colaboradores en un grupo de 1.449 mujeres encontraron 1,8% de prevalencia para Ig G y 4.3% para Ig M.

ETIOLOGÍA.

Hasta el momento no se conoce con exactitud la etiología, se ha descrito que los títulos elevados de estos anticuerpos (anticardiolipina, anticoagulante lúpico), sin embargo también los podemos encontrar en pacientes con infecciones (SIDA, lepra, tuberculosis, paludismo, mononucleosis infecciosa, hidatidosis), neoplasias sólidas y hematológicas, fármacos (procaína, clorpromacina, hidralacina, quinina, y en general los que producen lupus medicamentosa); insuficiencia renal crónica, edad avanzada, calagenopatías.

Todo esto nos hace pensar que hay un estímulo antigénico infeccioso, farmacológico o tumoral que hace que se formen anticuerpos antifosfolípidos estas teorías se tomaron al observar que familiares de pacientes con LES presentan también títulos de anticuerpos antifosfolípidos sin que estos padezcan de LES o bien estos están asociados a los genes de HLA, otros autores mencionan que puede deberse a una reacción cruzada ante los fosfolípidos bacterianos.

Hasta el momento no hay alguna teoría mas aceptada sin embargo con el avance de la tecnología esperamos una mejor explicación de esta patología.

Los anticuerpos antifosfolípidos son un grupo heterogéneo de autoanticuerpos (inmunoglobulinas de tipo IgM, Ig G o ambas) dirigidos frente a los fosfolípidos de carga negativa que se caracterizan por interferir in Vitro con la activación del complejo activador de la protrombina (protrombina, factores Xa y V, calcio) inhibiendo probablemente la interacción de dichos factores y los fosfolípidos (2). Paradójicamente las pacientes que presentan anticoagulante lúpico y anticardiolipinas no sufren diátesis hemorrágicas, sino al contrario tienen tendencia a la trombosis incluso de tipo catastrófico (3).

Se describen de manera separada estos anticuerpos.

ANTICOAGULANTE LUPICO.

Se acuña el término Anticoagulante Lúpico (AL) gracias a los estudios realizados en 1952 por Conley y Hartmann, en donde describen fenómenos hemorrágicos en pacientes con LES, acompañado de alargamiento del tiempo de coagulación.

Sin embargo basado en otras referencias históricas se menciona que quien acuña el término anticoagulante lúpico es por Feinsten y Rapaport describiendo así a los agentes circulantes adquiridos que inhiben las pruebas de la coagulación in Vitro a pesar de los factores de coagulación normalmente activos (5).

En 1956 Ramot y Singer demostraron que este anticuerpo inhibía a la acción procoagulante de la tromboplastina sanguínea endógena generada y consideraron que el AL se dirigía contra la tromboplastina activa.

Así el concepto actual de AL es una inmunoglobulina plasmática que alarga los tiempos de coagulación fosfolípidos dependientes, no tiene una especificidad única y distintas inmunoglobulinas pueden tener acción de anticoagulante lúpico. La denominación de anticoagulante lúpico es confusa, ya que se puede encontrar positivo en otros procesos no relacionados con LES y su presencia se ha descrito en otras muchas enfermedades (cuadro 1). Su

detección se realiza mediante varias pruebas y su positividad es cuando una o dos pruebas son positivas (cuadro 2).

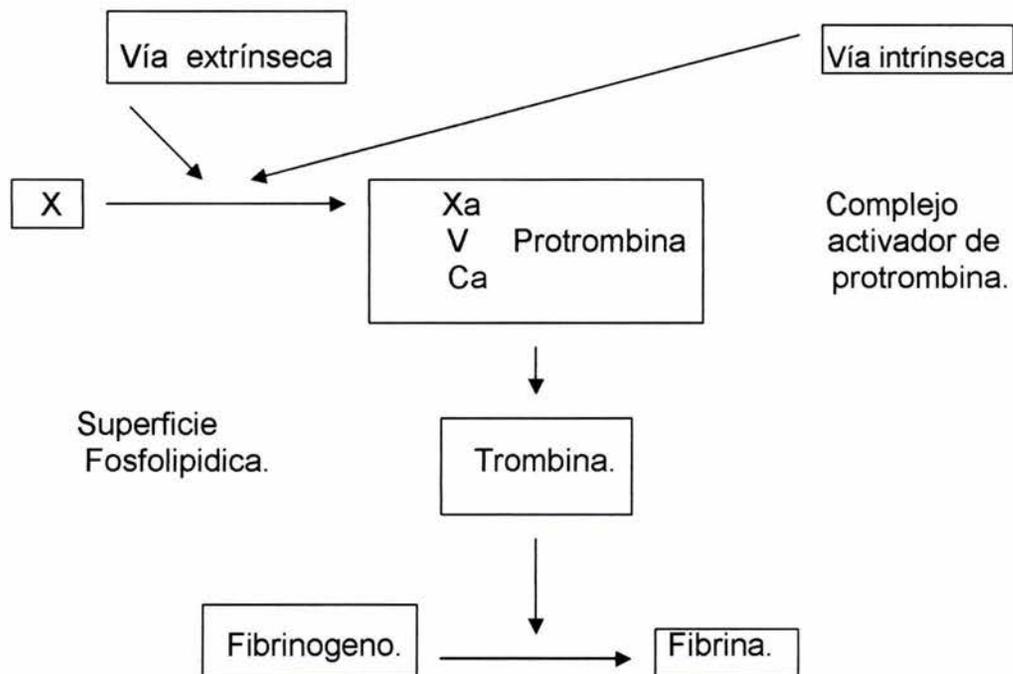
ENFERMEDADES REALACIONADAS CON ANTICOAGULANTE LUPICO POSITIVO.
1.- Cuadro de índole inmunológica.
2.- Infecciones bacterianas.
3.- Infecciones virales.
4.- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
5.- Neoplasias sólidas.
6.- Neoplasias hematológicas.
7.- Fármacos.
8.- Insuficiencia renal crónica.
9.- Pacientes que se les realizo hemodiálisis.
10.- en adultos y niños sin patología previa.

CUADRO 1.

PRUEBAS PARA LA DETECCION DE ANTICOAGULANTE LUPICO.
1.- Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA).
2.- Tiempo de tromboplastina parcial activada diluido.
3.- Tiempo de tromboplastina tisular diluida.
4.- Tiempo de cefalina-caolín o de Exner.
5.- Tiempo de veneno de la víbora Russell diluido.
6.- Tiempo de caolín.
7.- Tiempo de tromboplastina sanguínea generada.
8.- Disociación en la dosificación factorial.
9.- Normalización del TTPA cuando se diluye el plasma.
10.-Normalización del TTPA en concentración creciente de FL.
11.- Tiempo de recalcificación.
12.- Anticuerpos antitromboplastina por ELISA.

CUADRO 2.

El anticoagulante lúpico, al ser una inmunoglobulina con actividad de anticuerpo antifosfolípido, es capaz de unirse a las superficies de la membrana de la plaqueta, dejando menos espacio libre para los factores de la coagulación y de estos principalmente al factor activador de protrombina constituido por el factor X activado, factor V activado, calcio y fosfolípidos originando alteraciones en la coagulación, la forma fisiológica de describe en el esquema siguiente. (Esquema fisiológico de la acción del complejo activador de protrombina, esquema 1). Por lo que se asocia de forma importante a trombosis venosa (5).



Esquema 1. Esquema fisiológico de la acción del complejo activador de la protrombina.

ANTICARDIOLIPINAS.

Los anticuerpos anticardiolipinas son inmunoglobulinas de la clase G, M, A, con capacidad de unirse a fosfolípidos de carga negativa, los anticuerpos, fueron detectados inicialmente en LES y en pacientes con anticoagulante lúpico positivo.

También se ha descrito en múltiples padecimientos como: Artritis reumatoide, esclerosis sistémica progresiva, enfermedad de Behcet, síndrome de Guillain-Barré, epilepsia tardía, amnesia global transitoria, diabetes mellitus tipo 2, enfermedades infecciosas, pacientes afectados por sífilis.

Los antígenos anticardiolipinas tienen más afinidad a los antígenos de VDRL, que la cardiolipina pura u otros fosfolípidos de carga negativa; en general de la clase IgM, dando títulos bajos de esta clase.

Los anticardiolipinas autoinmunes pueden aparecer a títulos elevados, principalmente las de la clase Ig G, IgM, Ig A, y reaccionan con mayor afinidad con la cardiolipina u otros fosfolípidos de carga negativa que con el antígeno VDRL.

El papel principal de los fosfolípidos en la coagulación sanguínea, es proporcionar una superficie física en donde pueden actuar ciertos factores de la coagulación activada, y de estos fosfolípidos son principalmente las de carga negativa, que se encuentran en la cara interna de la membrana de la plaqueta, ya que en la cara externa hay más fosfolípidos de carga neutra (ver tipos de fosfolípidos en las células humanas, cuadro 3).

FOSFOLIPIDOS PRESENTES EN LAS CELULAS HUMANAS.
1.- De carga negativa. *Cardiolipina. * Ácido fosfatidico. *Fosfatidilserina. * Fosfatidilinositol.
2.- De carga neutra. * Fosfatidiletanolamina * Fosfatidilcolina. * Factor activador de las plaquetas.
3.- Esfingolipidos. * Esfingomieline.

CUADRO 3.

Estas células son la principal fuente de fosfolípidos en la coagulación, es necesario que sufra un cambio, y este cambio ocurre al activarse la plaqueta, ocasionando que los fosfolípidos de carga negativa afloran al exterior y los fosfolípidos de carga neutra al interior de la membrana de las plaquetas, lo que ocasiona que la membrana de las plaquetas estén abandonadas de fosfolípidos de carga negativa, para que la coagulación tenga lugar (esquema 2).



Esquema 2. Esquema de acción de los anticuerpos antifosfolípidos sobre los fosfolípidos de carga negativa.

Estos anticuerpos son 5 veces más frecuentes que el anticoagulante de lupus, y se asocia con mayor asiduidad con trombosis venosa y arterial, arteriopatía coronaria prematura, enfermedad cerebrovascular prematura, vasculopatía retiniana. Los títulos elevados de estos anticuerpos se relacionan con un aumento de la incidencia de resultados adversos del embarazo (5,6). Los distintos mecanismos propuestos para la trombosis en estas mujeres abarcan interferencia con la liberación endotelial de prostaciclina, con la activación de la proteína C o de la proteína S, con la actividad antitrombina o con la liberación del factor activador de plasminógeno endotelial (5).

ANTI- B2 GLICOPROTEINA.

Es la más recientemente estudiada y se le da el nombre de anti-B2 glicoproteína1 (anti-B2GP1) (7), Zurita y col analizan la prevaencia de anticuerpos anti-B2GP1 en una población de 156 pacientes con LES. Ellos encuentran una prevaencia de anti-B2GP1 de 21% y una asociación significativa de la misma con trombosis y pérdida fetal recurrente. Al igual que otros estudios, se encuentra que anti-B2GP1 es menos sensible pero a su vez más específica para detectar fenómenos trombóticos (7).

FISIOPATOLOGÍA DE LA ACCION DE LOS ANTIFOSFOLIPIDOS.

La descripción de la fisiopatología de este síndrome hasta la fecha no esta bien descrita, sin embargo se apunta que los anticuerpos anticardiolipinas actúan en forma de complejos con la Beta-glicoproteína (es una proteína plasmática con propiedades anticoagulantes), sin embargo hay autores que no están de acuerdo con esta teoría, otros postulan que la anticardiolipina ha sido inmovilizada directamente por la Beta-glicoproteína en determinadas condiciones experimentales, otros consideran que no funciona de tal forma ya que esta glicoproteína cambia su estructura después de la unión con el anticuerpo antifosfolípido.

El papel de esta glucoproteína beta aun no esta bien descrito, lo que se sabe es que inhibe muchas reacciones de la coagulación fosfolípido dependiente, así como la agregación plaquetaria inducida por ADP, también inhibe el factor XII por la conversión de la precalicreina en calicreina que es importante en la fibrinólisis.

Son tan complejos estos mecanismos en la fisiopatología que se ha pensado, que los anticuerpos antifosfolípidos son un grupo con varias afinidades por los distintos complejos fosfolípido-proteína y el acceso de los anticuerpos antifosfolípidos a esos complejos. También se ha demostrado que se pueden unir a proteínas como C-fosfolípido y proteína S-fosfolípido en el plasma de algunas pacientes.

Se ha publicado que por la complejidad en su mecanismo de producción del síndrome, se piensa que tal vez no sean los anticuerpos antifosfolípidos los causantes de la patología y que sean solo marcadores. Pero esta ultima idea se ve truncada ya que publicaciones de estudios con animales al inyectar anticuerpos antifosfolípidos ocasionan la patología. El mecanismo fisiopatológico y patológico se describirá a continuación al mencionar las manifestaciones clínicas.

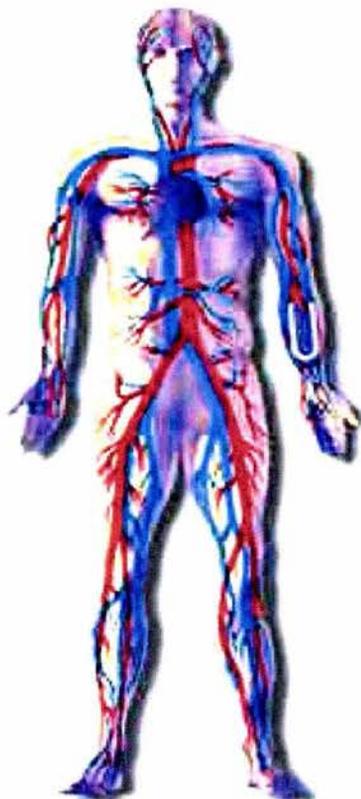
MANIFESTACIONES CLINICAS Y SU FISIOPATÓGENIA.

Esta patología esta relacionada con varias manifestaciones clínicas, las de mayor importancia son la trombosis venosa y/o arterial, siendo esta última la más importante, una trombocitopenia generalmente inmune y las pérdidas fetales en forma de abortos de repetición o muerte fetal, existen otras manifestaciones que no se han llegado aun consenso por lo que no se han descrito, sin embargo se han mencionado manifestaciones como dolor torácico pleurítico, disnea y derrame pleural, infiltrados pulmonares así como miocardiopatía (8), por lo que se considera que no son atribuibles a este síndrome.

TROMBOSIS.

Se estima que un 30% de las pacientes con un anticuerpo tipo lupus presentan trombosis venosa y/o arterial, si se encuentran títulos altos de anticardiolipinas en especial de Ig G se incrementa hasta un 75% de posibilidades que presentar un evento de trombosis.

Las trombosis arterial son menos frecuentes pero más graves; que las venosas, las pacientes pueden presentar trombosis venosas profundas, tromboflebitis e incluso tromboémbolias pulmonares. Otras manifestaciones menos frecuentes son ataques isquémicos transitorios, demencia postinfarto, infarto de miocardio, gangrena de las extremidades o disminución de la visión, se han descrito varios sitios donde se presenta la trombosis (figura 1). También se ha asociado con hipertensión pulmonar.



El proceso trombótico se presenta cuando se tiene positivo uno de los anticuerpos antifosfolípidos, independientemente de la lesión de base existente. Por lo que se considera que este anticuerpo forma parte de la fisiopatología del síndrome, con estos datos concluimos que es más probable que las pacientes con Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos se asocian con trombosis. Sin embargo solo el 2% de las pacientes con trombosis venosas profundas presentan anticuerpos antifosfolípidos en su diagnóstico.

FIGURA 1. Puede ser en cualquier sitio de la circulación.

La patógena hasta el momento no se ha descrito y se han propuesto varias teorías las cuales postulan lo siguiente: que la fracción plasmática con actividad anticoagulante inhibía la actividad prostaciclina de las células endoteliales, y que los anticuerpos se pueden unirse a estas células. Otros refieren que intervienen las prostaciclinas en la fisiopatología, sin embargo esta última idea no se ha tomado como parte importante ya que la fisiopatología se base en las primeras teorías ya descritas (figura 2).

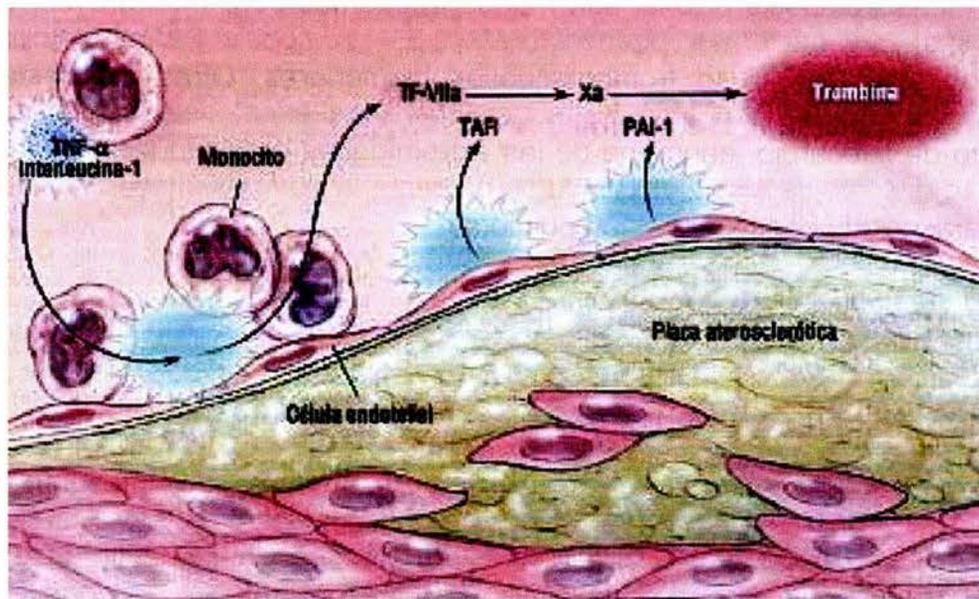


FIGURA 2. ESQUEMA DE LA FISIOLÓGIA DE LA TROMBOSIS.

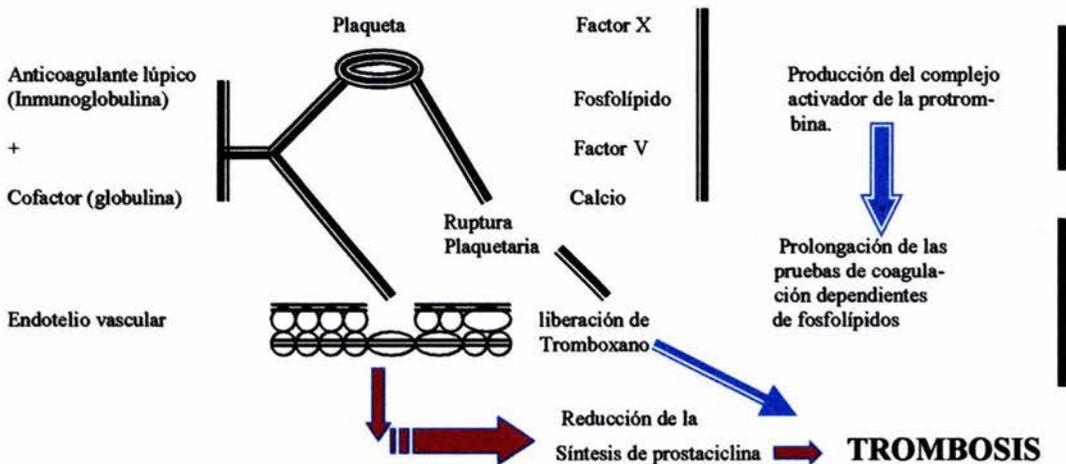
La relación que puede existir entre los anticuerpos antifosfolípidos y la trombocitopenia se ha sospechado que la unión de estos anticuerpos con la superficie plaquetaria, con activación plaquetaria, agregación y trombosis.

Una de las teorías más recientemente dada, informa que un déficit de proteína C por inhibición de la trombomodulina. La trombina fijada a la trombomodulina activa a la proteína C, la cual junto con la proteína S actual sobre la función fosfolípida del factor VIII activado y del factor V activado. De

esta manera la trombina se autorregula mediante el fenómeno de feedback. Se ha informado también que la presencia de un anticoagulante inhibía la activación de la proteína C, aun en presencia de trombina, trombomodulina y fosfolípidos, se ha podido observar que el anticoagulante lúpico es capaz de la inactivación del factor V por la proteína C activada, se ha observado una disminución de la proteína S en casos de anticuerpos antifosfolípidos (9,10).

Otras teorías apuntan que hay una disminución del activador de plasminogeno, que se inhibe la precalicreina, o bien que hay una acción sobre los fosfolípidos, y finalmente puede haber inhibición de la actividad de la antitrombina III. Otros autores han realizado estudios sobre la fibrinolisis sin ser estos concluyentes para la fisiopatología de la trombosis. (Esquema de la fisiopatología de la trombosis, esquema 3).

Se han descrito teorías interesantes como la que sugiere que hay anticuerpos en la producción de trombosis; estos mimetizarían estructuras fosfolípicas y tendrían una acción procoagulante.

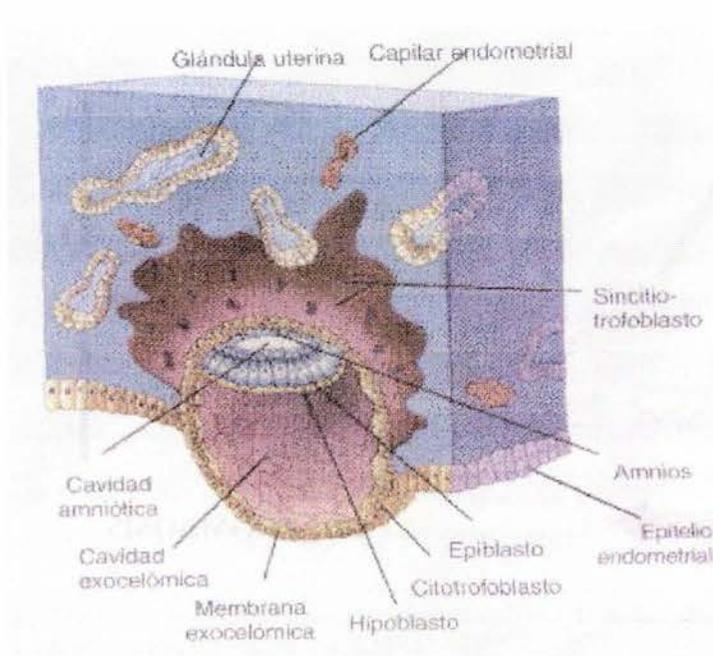


Esquema 3. Teoría fisiopatológica de la trombosis.

Otro mecanismo hipotético en la génesis de la trombosis, es la interferencia en el funcionamiento de la proteína 1 placentaria anticoagulante, siendo este calcio dependiente, esta proteína es una fosfolípido unido a otra proteína y forma parte del grupo que se denomina lipocortinas y anexinas. Son potentes inhibidores de la fosfolipasa A2, inhiben también las reacciones de la coagulación previniendo la unión de los factores de la coagulación activados sobre la superficie de los fosfolípidos.

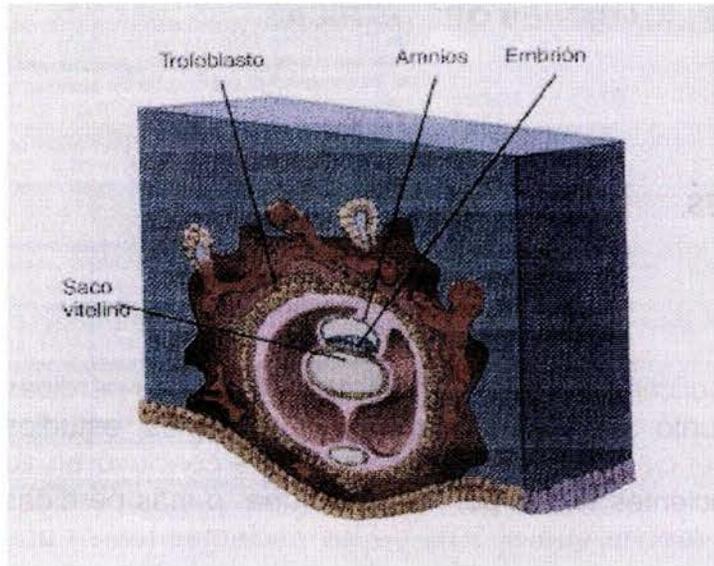
De las anexinas la proteína placentaria 1 es la que tiene mayor afinidad a los fosfolípidos de carga negativa y esta proteína se encuentra de forma importante en las células endoteliales y la placenta. En el sistema de la coagulación, actúan de forma sinérgica.

Lockwood y Rand (11) han observado recientemente que la anexina V está disminuida en pacientes con concentraciones altas de aPL y con una historia de mortinatos recurrentes o pérdidas tardías del embarazo.



Debido a que la Anexina V inhibe la unión de los aPL al complejo B2GP1-Fosfolípidos, se sugiere que los aPL pueden, contrariamente, causar desplazamiento de la anexina V de la superficie sincitiotrofoblástica y hacerla procoagulante (Figura 3).

FIGURA 3. Lugar donde actúa la anexina v



Es posible que una interferencia mediada por los aPL con esta Anexina V pueda causar también interferencia de la sincialización trofoblástica proporcionando un mecanismo alterno para una función placentaria aberrante. (Figura 4).

FIGURA 4. Sitio de interferencia de los aPL por la anexina.

En un estudio realizado por Hasselaar observo que existe un efecto sinérgico entre el factor de crecimiento tumoral y el suero de pacientes con lupus en la actividad precoagulante de las células endoteliales, este efecto se observa en las pacientes con Ac AFL.

Se ha informado que la trombosis se debe a la existencia de una vasculopatía sin embargo esto no ha podido ser demostrable en todas las pacientes con trombosis. Trombosis arterial o venosa se presenta en cualquier territorio pero más comúnmente en las extremidades inferiores (1) (Figura 5).



Figura 5. Trombosis de miembro pélvico derecho.

COMPLICACIONES OBSTETRICAS.

a) *PÉRDIDAS FETALES.*

En este grupo de complicaciones las más importantes son las pérdidas fetales recurrentes, este punto se pudo concluir por múltiples estudios realizados, el de mayor relevancia fue el de Branch en donde concluyó en su estudio que el 89% de las pacientes tenían por lo menos una o más pérdidas fetales, en otros estudios se reporta que el 30% de las pacientes tenían una pérdida fetal por lo menos. Dado a esta gran diferencia en el porcentaje solo se ha podido concluir que se existe sospecha, pero no una afirmación entre los Ac AFL y las pérdidas fetales.



Figura 6. Feto del primer trimestre.

Se ha observado que las pacientes con una mala evolución fetal, se incrementa el nivel de anticuerpos anticardiolipinas de tipo Ig G, por lo que se ha publicado que el valor que tiene relevancia es cuando es igual o mayor a 16

unidades GLP. Por lo tanto no se debe asumir siempre que las pacientes con pérdidas fetales se deban a la presencia de Ac AFL.

Como es conocido las enfermedades del tejido conectivo, especialmente el Lupus eritematoso sistémico, que se considera el prototipo de enfermedades autoinmunes y es la patología que más se complica al embarazo, se asocia con un aumento de las pérdidas fetales. Se pueden hacer dos grandes observaciones en las mujeres que padecen esta patología; la primera la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (fundamentalmente el anticoagulante lúpico AL y los anticuerpos anticardiolipinas aCL), en la circulación materna se asocia a una elevada incidencia de pérdidas embrionarias (11,12), la segunda las pérdidas fetales pueden ser la única manifestación de la enfermedad en dichas mujeres. En la actualidad está bien establecido que la enfermedad autoinmune es de tipo subclínico en la mayoría de los casos asociados con fracaso reproductivo (13, 14,15).

Las pérdidas reproductivas en cualquier trimestre de la gestación, a menudo recurrentes, en pacientes no afectadas de lupus, representan probablemente la forma más frecuente de presentación clínica de este síndrome, y la incidencia de estas pérdidas fetales es de 34% - 76% (16,17).

En el caso de pacientes con pérdidas fetales solamente y sin trastornos subyacentes se ha detectado en un 3-48 % de los casos para anticoagulante lúpico, y del 3-50 % para los anticuerpos anticardiolipinas (14, 18,19).

El mecanismo fisiopatológico más aceptado en las pérdidas embrionarias o fetales es la predisposición a la enfermedad trombótica (12, 14, 15, 20, 21).

La tríada trombosis materna, trombocitopenia y pérdidas fetales descritas en estas pacientes nos llevan al fracaso reproductivo, fundamentalmente en la

existencia de trombosis en la circulación útero-placentaria, con la consiguiente inadecuada perfusión sanguínea que lleva a una placentación anómala en el embarazo inicial y posteriormente al infarto placentario (Figura 7).

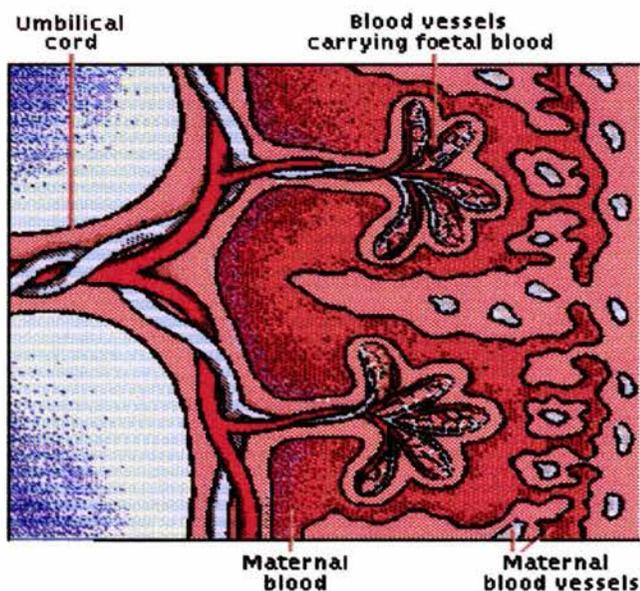


Figura 7. Las arterias espirales no penetran el tejido, hay una perfusión sanguínea disminuida por múltiples trombos.

Sin embargo es importante mencionar si los anticuerpos antifosfolípidos son la causa, la consecuencia o una coincidencia con los problemas tromboembólicos y las pérdidas fetales.

En caso que exista la pérdida fetal por Ac AFL esta puede ser en cualquier semana de gestación, se hizo un estudio retrospectivo por Derue al respecto en donde demostró que la mayor incidencia era en el segundo trimestre, secundado por el primer trimestre y un porcentaje mínimo era para el tercer trimestre. Sin embargo otra literatura reporta que lo mas frecuente es muerte fetal de segundo e inicios de tercer trimestre (el riesgo de aborto en pacientes no tratadas con SAAF puede ser sobre un 90%) (1).

En otra de las complicaciones obstétricas de importancia son los infartos placentarios múltiples, la patógenia de esta complicación se ha explicado de la misma forma que en la trombosis, sin embargo en un porcentaje importante no

se encuentran trombosis en los vasos placentarios o no en grado elevado para presentar pérdidas fetales.

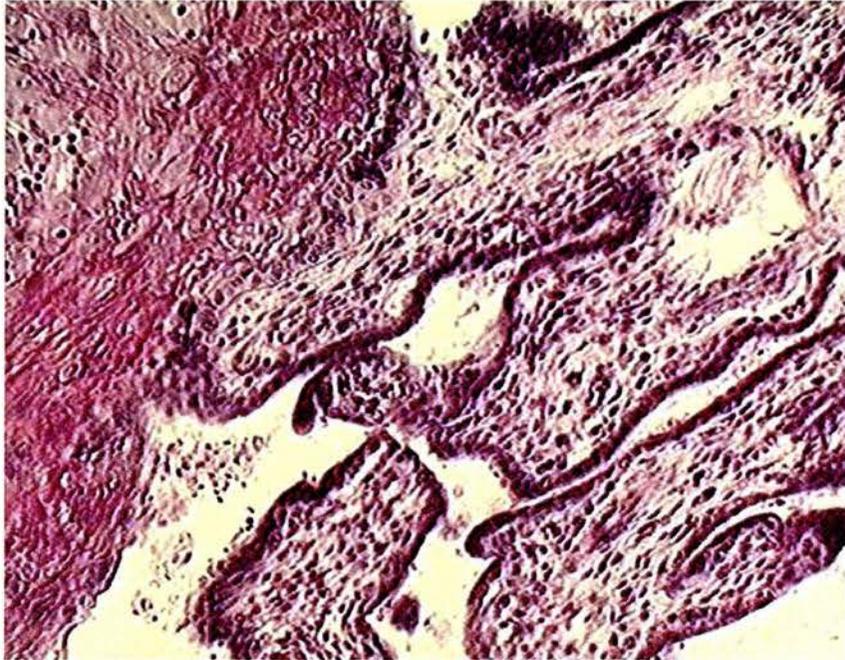
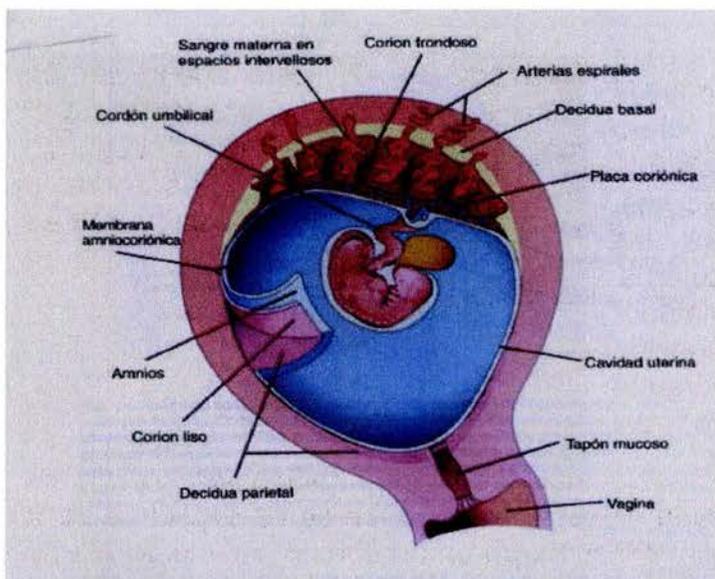


Figura 8. Microfotografía en donde nos muestra zonas de infarto con necrosis fibrinoide de una placenta, en una paciente con pérdida fetal en el segundo trimestre.



La alteración más importante que presenta la placenta es el infarto de algunas zonas de esta por lo que se informa una alteración en los vasos útero-placentarios (Ver figura 9) imagen de sitios anatómicos de la placenta donde ocurren infartos.

Figura 9. las arterias espirales y la placa corionica son los sitios en donde hay mas trombosis.

Las alteraciones que se han encontrado según reportes de patología de las placentas en este grupo de pacientes son: necrosis fibrinoide, aterosclerosis aguda y trombosis intraluminal en las arterias espirales de la capa basal, ocasionando una disminución del flujo placentario al feto, ocasionando estragos fetales y la pérdida de estos por consiguiente (figura 10).

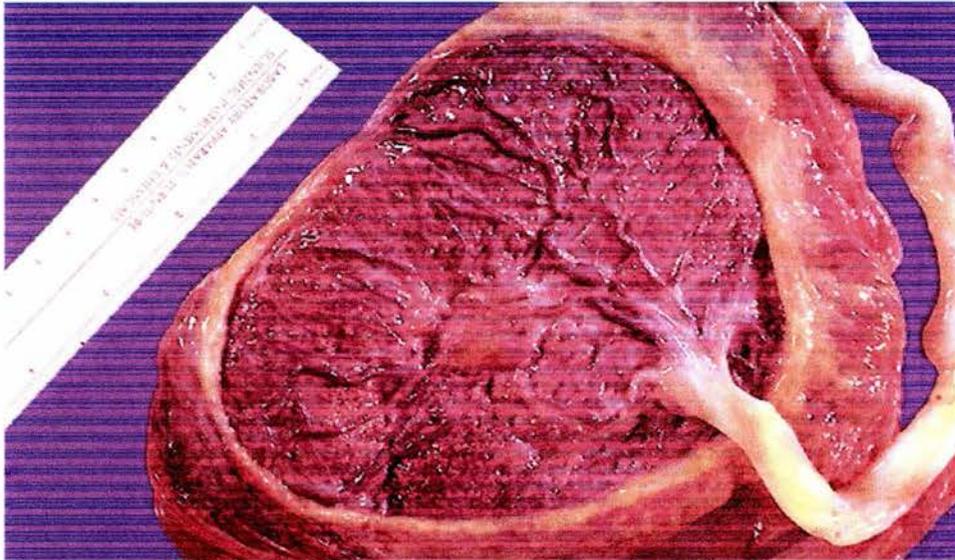


Figura 10. Placenta con múltiples infartos ya calcificados, las membranas amnióticas también con depósito calcico, placenta de un embarazo de 32 semanas con producto óbito por eclampsia.

La hipótesis más atractiva para explicar las alteraciones trombóticas en especial la de los vasos útero placentarios, incluye una inhibición de la síntesis de prostaciclina, sintetizada y secretada por las células endoteliales vasculares, siendo estas un potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria, así como un importante factor en el mantenimiento del funcionamiento vascular normal.

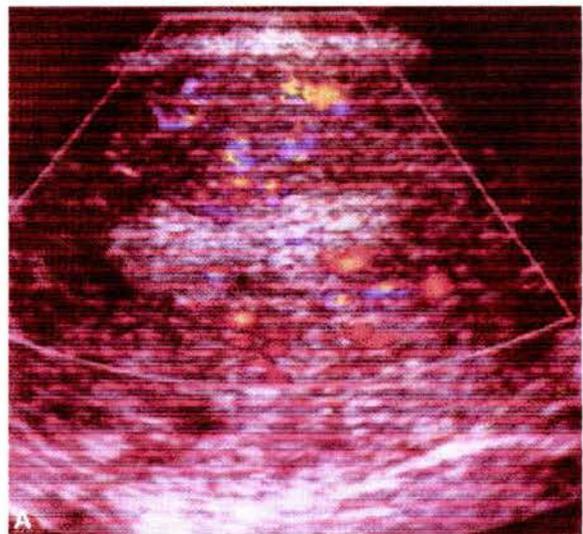
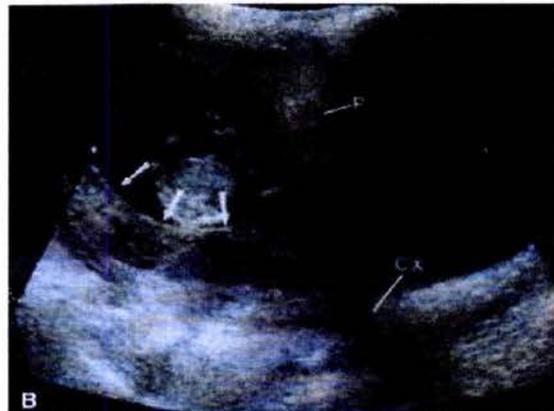


Figura 11. Ultrasonografía Doppler en donde se observa una placenta con calcificaciones y disminución en el flujo sanguíneo.

La posibilidad en la alteración de las prostaciclinas fue estudiada por Watson en donde observo que en un subgrupo de casos con predisposición a la trombosis, descendía la producción de PGI endotelial mediada por la trombina, mediante una inhibición de la actividad de la fosfolipasa A2 sin lesión celular.

Existe un sin fin de teorías, una de las muy interesantes es la que se refiere que hay una posibilidad de acción de los Ac AFL sobre los fosfolípidos de la membrana trofoblástica que bloquearía los anclajes del receptor para el factor de crecimiento trofoblástico. Sin embargo un gran número de pacientes las pérdidas fetales las presentan en el primer trimestre (Figura A, B, C) y se presentan como hematomas retroplacentarios con calcificaciones que originan la pérdida de la gestación.



- A) hematoma subcoriónico, se observa que el corion permanece unido a la placenta, pero el borde de esta última esta separada del útero.
- B) El hematoma cubre hasta el cuello uterino, elevando la membrana corionica.
- C) Presenta una colección de sangre retroplacentaria, que indica un desprendimiento de placenta.

En ambas imágenes de Ultrasonografía muestran en la placenta microcalcificaciones.

Se ha informado otras complicaciones que hasta el momento no se han explicado su fisiopatología, es el caso de síndrome postparto, infarto hepático por una trombosis de los vasos hepáticos.

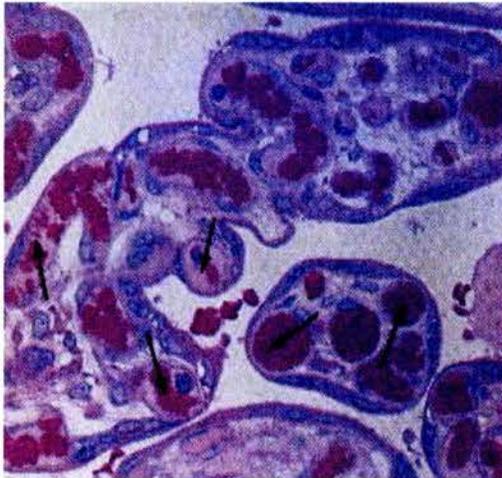
Los hijos de madres con Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos aparentemente son normales, sin embargo se ha reportado casos de neonatos con trombosis de la vena renal, la cava inferior, de la arteria cerebral media y de la aorta, dado que la Ig G atraviesa la barrera placentaria. Por lo que se debe de tomar en cuenta el diagnóstico de Síndrome de Ac AFL en neonatos con trombosis neonatal.

b) PREECLAMPSIA.

Otra complicación obstétrica es la asocia con Preeclampsia, ya que en su fisiopatología que aun no bien descrita intervienen factores o fenómenos autoinmunes, se ha observado de forma importante que es alta la frecuencia de pacientes con Ac AFL que cursen con Preeclampsia. En ambas patologías se ven involucrados infartos placentarios, lesiones endoteliales placentarias y restricción en el crecimiento intrauterino. Un estudio publicado en 1989 por Branch reporte que un 16% de las pacientes con Preeclampsia Severa antes de la semana 34 presentan anticuerpos antifosfolípidos positivos.

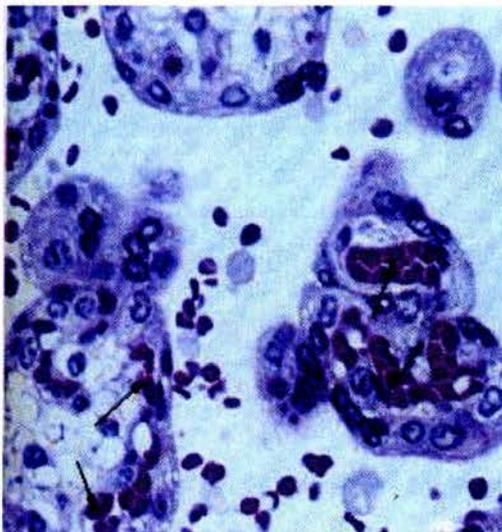
Las prostaglandinas involucrados en la Preeclampsia son: PGI₂, con acciones vasodilatadores y antiagregante; el TXA₂ que es un vasoconstrictor y proagregante, durante el embarazo hay un incremento de ambos, y a su vez mantienen un equilibrio, en el caso de esta patología se altera el equilibrio y su elevación es a favor del Txa₂ ocasionando vasoconstricción, aumenta la agregación plaquetaria y activación de la coagulación, con lo que ocasiona una disminución del flujo útero placentario.

Se ha asociado también con cambios en el metabolismo del ácido araquidónico, en la vía de la ciclooxigenasa, se han realizado una serie de estudios en los cuales se hizo la medición de PGI₂ y TxA₂ en la placenta, encontrando también un incremento importante del TxA₂ con una disminución de la PGI₂ y esto se debe a una menor disponibilidad del ácido araquidónico en la circulación de los fetos, otra posibilidad es que esta disminución se deba a un inhibidor que no se conoce tanto en la madre y el feto.



Todos los cambios ya mencionados originan una disminución en la perfusión del espacio intervilloso, con lo consiguiente hipoxia placentaria y lesión trofoblástica, esta lesión ultima ocasionan la secreción de varios factores placentarios mitogénicos a la circulación general que produce a su vez una lesión al endotelio vascular.

Figura 12. Macrofotografía de vellosidades placentarias en un embarazo de 36 SDG, que muestra depósito de fibrina, calcio así como infartos.



Esta lesión vascular origina aumento de la fibronectina y a su vez de la disminución de la permeabilidad vascular alterada y de la disminución en la producción de PGI₂ y del incremento del TxA₂, dando lugar a la vasoconstricción arterial y venosa, incrementa la sensibilidad de la angiotensina II, agregación plaquetaria y activación de la coagulación, lo que explica la hipertensión (Figura 13).

Figura 13. Microfotografía de placenta en el noveno mes de gestación, muestra una disminución de la luz vascular, secundaria a una vasoconstricción.

La presentación antes de las 34 semanas de gestación y en la variedad severa o complicada se asocia generalmente a una enfermedad de base: glomerulonefritis, trastornos de la coagulación en su fase fibrinolítica, diabetes insulino dependiente, etc.

Se ha postulado que existe relación entre el síndrome antifosfolípido y la preeclampsia, especialmente cuando se presenta antes de las 34 semanas de gestación o con complicaciones graves como el accidente cerebro vascular, la cardiomiopatía, la ceguera transitoria y otros fenómenos trombóticos.

c) RESTRICCIÓN EN EL CRECIMIENTO INTRAUTERINO Y RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS.

En un estudio se informa que hay una alta prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos en los casos de RCIU (Figura 14), Hipertensión gestacional, y de estos anticuerpos principalmente la Ig G de las anticardiolipinas.



Figura 14. Ultrasonografía a las 20 SDG, con producto que por fotometría da para 14 SDG, se le realizaron ultrasonografía previas las cuales no había variación entre las semanas de gestación por FUR y por fotometría, presentando por lo tanto RCIU simétrico.

En el caso de la ruptura prematura de membranas (RPM) (Figura 15) se investiga ya que tiene un origen también por las prostaglandinas, que pudiera estar afectada por las acciones de los anticuerpos antifosfolípidos. Como se ha mencionado estos inician la cascada de degradación del ácido araquidónico, dando como resultado final la producción de prostaglandinas.

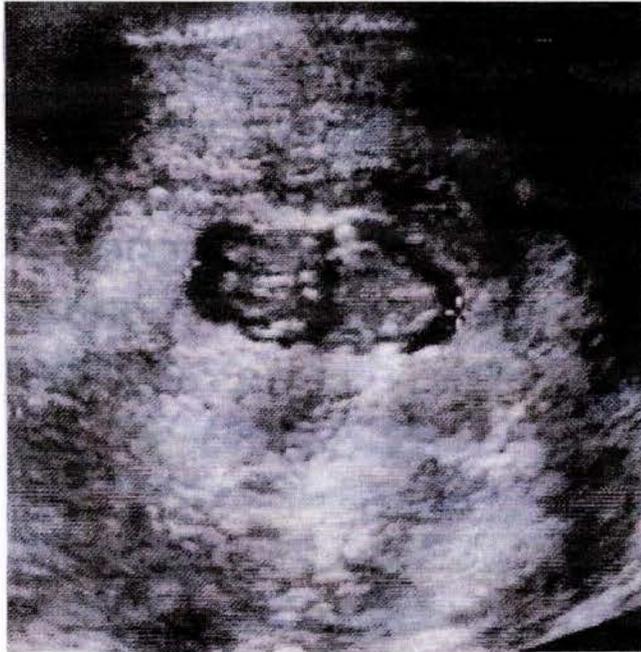


FIGURA 15. Embarazo de 11 semanas de edad gestacional, con ruptura de membranas, se observa una pérdida casi total del líquido amniótico, lo que condiciona una pérdida fetal.

d) TROMBOCITOPENIA.

El mecanismo fisiopatológico no está aún descrito, se han realizado especulaciones o bien teorías que nos tratan de explicar su origen. Esto va en camino a que se debe a la presencia de fosfolípidos en la membrana de la plaqueta, en donde el anticuerpo puede actuar, ya afectada esta membrana realizara de forma anómala la coagulación y dando como resultado de esta la agregación plaquetaria y la formación de trombos.

Es estudios recientes se informo que los anticuerpos solo se fijan a las plaquetas con una lesión previa, pero no cuando están intactas. Como ya se menciona en la cara interna de la plaqueta esta rica de fosfolípidos de carga negativa, hasta el momento el mecanismo no se ha podido explicar sin embargo se presupone que los fosfolípidos esta expuestos al exterior haber una activación plaquetaria, por lo que serian dianas de los anticuerpos antifosfolípidos que facilitarían la lisis plaquetaria por parte del sistema mononuclear fagocítico.

En la coagulación se comprobó que la inmunoglobulina monoclonal con actividad de anticoagulante lúpico (AL) inhibe la unión del factor Xa a los fosfolípidos.

La plaquetopenia es la tercera manifestación más frecuentemente en los pacientes con Ac AFL. Al inicio fue reconocido en pacientes con anticoagulante lúpico y posteriormente con los anticuerpos anticardiolipinas de la clase Ig G, se ha observado que en los pacientes con púrpura trombocitopénica autoinmune tiene una elevación de los anticuerpos anticardiolipinas en un porcentaje mínimo.

CLASIFICACION.

Este síndrome caracterizado como ya se ha mencionado por trombosis arterial y venosa recurrente, pérdida recidivante de embarazos y anticuerpos antifosfolípidos (22,23), se clasifica en primario y secundario:

1.- PRIMARIO.

Se considera primario si no hay enfermedad autoinmune asociada.

2.- SECUNDARIO.

Se denomina así cuando la paciente tiene lupus eritematoso sistémico, ú otra enfermedad autoinmune.

Ambos tipos presentan características clínicas similares con respecto a trombosis y pérdidas fetales. Alrededor del 50 % de las mujeres afectadas tendrán la forma primaria del síndrome.

Se publicó en dos artículos en el año de 1994 y 1995 que había un 2% de pacientes asintomáticas que presentan anticuerpos antifosfolípidos detectables, sin embargo no está claro aun el impacto clínico de este hallazgo aislado por laboratorio (17,18).

Como ya se menciona el lupus eritematoso sistémico es muy importante, mencionaremos los criterios diagnósticos para esta patología, se considera que 4 de estos criterios que a continuación se mencionan da él diagnóstico:

1. Exantema malar en alas de mariposa.
2. Exantema discoide.
3. Fotosensibilidad.
4. Ulceras bucales indoloras.
5. Artritis.
6. Serositis.
7. Afección renal.
8. Trastornos neurológicos (convulsiones, psicosis).
9. Afectación hematológica (hemólisis, leucopenia o trombocitopenia).
10. Trastornos inmunológicos (como células LE positivas, anticuerpos anti DNA, o anticuerpos anti Smit presentes) y finalmente anticuerpos antinucleares.

El cuadro siguiente nos menciona la incidencia de los anticuerpos encontrados en pacientes con lupus. (Cuadro 4).

Cuadro 4. Anticuerpos frecuentemente encontrados en pacientes con LES y aborto recurrente.

Anticuerpo	Incidencia %	Asociación clínica.
Antinuclear	95%	Múltiples anticuerpos, pruebas repetidas -, no les
Anti-DNA	70%	Asociado con nefritis y actividad clínica.
Anti-Sm	30%	Específico de les.
Anti-RNP	40%	Polimios, les, enfermedad mixta de tej. Conectivo Y esclerodermia.
Anti-Ro	30%	Síndrome de Sjogren, lupus.
Anti-LA	10%	Síndrome de Sjogren.
Anticardiolipina	50%	Trombosis, abortos de repetición, preeclampsia, muerte fetal in útero.
Antiplaquetario	-	Trombocitopenia.

Modificado Hahn BH. Harrison's, principios de Medicina Interna 1991 Pág. 1432.

DIAGNOSTICO.

La confirmación de la existencia de este síndrome, se puede realizarse sólo a través de las pruebas de laboratorio adecuadas.

Existe una correlación entre la presencia de los aCL y del AL, y los pacientes que tienen él AL o los aCL, tienen unas manifestaciones clínicas similares, esto publicado en 1991 y 1992, sin embargo si estos anticuerpos si bien son similares representan diferentes subgrupos de anticuerpos antifosfolípidos (25,26), por lo tanto cuando se sospecha la existencia de este síndrome es importante realizar pruebas para la identificación tanto para aCL y LA. Esto se debe a la falta de estandarización de las pruebas para la

determinación de los anticuerpos antifosfolípidos y a la marcada variabilidad de laboratorio a laboratorio, por lo que se han publicado una serie de líneas básicas y criterios recomendados para la determinación del AL y los aCL (25,26,27, 28,29), estos lineamientos fueron publicados entre 1991 a 1995.

Un anticoagulante circulante se define como una sustancia patológica que interfiere en las interacciones del sistema de la coagulación. Las anomalías de la coagulación debidas a estos factores no se corrigen en mezclas de plasma normal; lo que podemos decir es que los anticoagulantes ejercen un efecto inhibitor superior al esperado por su proporción en una mezcla dada (según el artículo publicado en 1991 por Exner T, Triplett D. con el título de Lupus anticoagulantes: Characteristics, methods of laboratory detection and some clinical association).

Debido a la heterogeneidad del AL ningún test individual servirá para identificar todos los casos, por lo tanto requieren de un panel de pruebas para la identificación de AL. Los criterios propuestos son tomados de los artículos publicados en 1991 y 1992 y se toman 3 pasos (25,26), y a continuación se mencionan:

1.- Tests de screening. El AL debe de ser inicialmente detectado por la demostración de pruebas de coagulación fosfolípido-dependientes prolongadas (tiempo de caolín –KCT-, tiempo de Russell –dRVVT-, test de inhibición de la tromboplastina tisular –TTIT -, tiempo de tromboplastina parcial elevada –APTT-). Habitualmente hay una evidente heterogeneidad interpaciente respecto a las pruebas de coagulación y ningún test individual identificará todos los pacientes con el AL. Por lo que es importante o aconsejable utilizar dos test de screening sensibles cuando hay evidencia o sospecha clínica de la paciente (25,30).

Es de suma importancia el tener en cuenta que al menos dos de estas pruebas de coagulación fosfolípido-dependientes deben de ser anormales (prolongadas) para considerar positivo el primer paso de screening para el diagnóstico del AL.

2.- Demostración de un inhibidor. Ya constatadas las anomalías del test de screening, es importante demostrar que esto se debe a la presencia de un inhibidor circulante (anticoagulante) y eliminar el déficit de un factor intrínseco de la coagulación. y por lo tanto el siguiente paso es realizar una mezcla entre el suero del paciente con el plasma normal. El tiempo de coagulación de la mezcla del plasma problema y el plasma normal debe de ser significativamente más largo (mas de tres desviaciones estándar) que el plasma normal mezclado con varios plasmas de pacientes que no tienen el AL.

3.- Pruebas confirmatorias. Ya que se realizó la identificación de que existe un inhibidor como explicación de que existe alargamiento o prolongación de el test de screening, es necesario confirmar que el inhibidor / anticoagulante está dirigido frente a los fosfolípidos.

Se ha evidenciado la presencia de varios tipos de anticuerpos antifosfolípidos (AFL), siendo los más estudiados los anticuerpos anticardiolipina (aCL), y el anticoagulante lúpico (AL).

Recientemente se han asociado otros anticuerpos tales como los dirigidos contra fosfatidil serina (FS), fosfatidil etanolamina (FE), fosfatidil inositol (FI), ácido fosfatídico (AF), fosfatidil glicerol (FG) y B2 glicoproteína I (B2GP1) en varias enfermedades.

En un estudio se dieron a la tarea como objetivo principal el establecer la prevalencia de estos 8 anticuerpos en diferentes patologías y correlacionar la positividad de el AL con la presencia de otros AFL, en este artículo (31) se diseñó un estudio observacional descriptivo entre el período de junio de 1997 y marzo de 1999, en el que se estudiaron 66 pacientes con patología de Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAFL) remitidos a CERIA clasificados así: 4 pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES), 3 pacientes con trombosis venosa profunda, 2 pacientes con Artritis Reumatoide (AR), 57 mujeres abortadoras recurrentes (con 3 ó más pérdidas y sin causa explicada). A todos los pacientes se les determinó la presencia de anticuerpos contra fosfolípidos (cardiolipina, FS, FI, AF, FG, FE y B2GP1 por la técnica de Microelisa) y Anticoagulante Lúpico (PT, PTT, prueba de Neutralización de Plaquetas, y Tiempo de Veneno de Víbora de Russel TVVR). Se obtuvieron los siguientes resultados: Se encontró que 2/4 (50%) de los pacientes con LES presentaron AL y 4/4 (100%) por lo menos 2 AFL positivo.

En los pacientes con trombosis venosa profunda encontramos que 1/3 (33%) tenía positivo el AL y presentaba cinco anticuerpos positivos y 1/3 (33%) solo anticuerpos contra B2GP1. En AR se encontró que 2/2 (100%) de los pacientes con AR presentaron 3 anticuerpos positivos pero fueron negativos para AL. En las pacientes con aborto recurrente se observó positividad en el AL en 1/57 (1.75%) la cual presentó 4 AFL positivos. Las otras pacientes con aborto recurrente fueron negativas para AL pero 19/57 (33%) pacientes fueron positivas para al menos un anticuerpo, 9/57 (16%) para dos anticuerpos, 6/57 (11%) para tres anticuerpos (31).

Con respecto a la Cardiolipina es parte del antígeno usado la realizar VDRL, los anticuerpos anticardiolipina se detectan habitualmente mediante la técnica de ELISA determinado las Ig G o IgM anticardiolipina empleando cardiolipina disuelta en etanol como un antígeno. Son más sensibles las técnicas empleadas para la detección de los anticuerpos anticardiolipinas que para los anticuerpos AL. Tienen menos errores intraobservador, y pueden realizarse empleando suero congelado (32). Sin embargo, aun así, existe una relativamente amplia variación de los resultados para una muestra dada; tanto interensayo como en los diferentes laboratorios que realizan el test.

En un intento por unificar criterios un laboratorio ha recomendado la utilización de un estudio semicuantitativo de expresar los resultados que deben de ser dados como altos, medianos, positivos débiles, o negativos, esto fue publicado en el artículo publicado en 1993 en Londres (32). Se mencionaran a continuación: (cuadro 5)

Forma semicuantitativa de expresar los resultados de los anticuerpos anticardiolipina.

TITULO	aCL Ig G	aCL IgM
Positivo alto.	Mayor 80 GLP	Mayor 50 MPL.
Positivo medio.	15-80 GLP.	6-50 MPL.
Positivo bajo.	5-15 GLP.	3.5-6 MPL.
Negativo.	Menos de 5 GLP.	Menos de 3.5 MPL.

CUADRO 5. Tomado de Asherson y Cervera (1993), artículo (19). GPL y MPL se refieren a las unidades Ig G e IgM de los aCL. Harris y cols. (1987) y artículo (19).

Además de las consideraciones ya mencionadas con las pruebas de laboratorio para la detección de aCL y AL, podemos considerar otras recomendaciones con relación al diagnóstico para síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, que requieren ser mencionados y tenerlos bien presentes, se mencionaran en el siguiente cuadro. (Cuadro 6).

CRITERIOS PROPUESTOS PARA LA DEFINICIÓN DE SÍNDROME ANTIFODFOLIPIDO.

Clínica.	Laboratorios.
Trombosis venosa.	Ig G aCL (niveles moderados /altos).
Trombosis arterial.	IgM aCL (niveles moderados altos).
Pérdidas E-Fetales de repetición.	Test del AL positivo.
Trombocitopenia.	

CUADRO 6. Tomado de Asherson y Cervera (1993), artículo (19). Las pacientes con el síndrome deberían tener al menos un hallazgo de laboratorio más un signo clínico durante la enfermedad. Las pruebas de laboratorio deben de ser positivas en dos determinaciones espaciadas dos meses como mínimo.

CRITERIOS CLINICOS DE SAPPORO:

Criterios clínicos mayores (1):

1. Aborto recurrente.
2. Muerte fetal 2o – 3er trimestre.
3. Trombosis venosa (trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, etc.).
4. Trombosis arterial (TIA, amaurosis fugax, AVE, etc.).
5. Trombocitopenia.

Criterios clínicos menores (1):

1. VDRL falso (+).
2. Test de Coombs (+).
3. Anormalidades de válvulas cardíacas.
4. Livedo reticularis.
5. Migraña.
6. Ulceras de piernas.
7. Mielopatía.
8. Corea.
9. Hipertensión pulmonar?
10. Necrosis avascular?

Pruebas de confirmación (1):

1. Anticoagulante lúpico (+).
2. Anticardiolipinas (+) en títulos moderado o alto (Ig G >20 unidades GPL, IgM >20 U MPL).

Es aconsejable realizar por lo menos dos determinaciones del AL y/o aCL espaciados como mínimo dos meses para diagnosticar o excluir el síndrome, dadas las fluctuaciones en los niveles de los anticuerpos antifosfolípidos que se observan, debe tomarse en cuenta también que los anticuerpos pueden no detectarse en episodio trombótico debido a un fenómeno de consumo transitorio.

Los anticuerpos antifosfolípidos también pueden ser útiles como marcadores de autoinmunidad en las pérdidas embriofetales de repetición, tal como lo describe en su artículo publicado por Balasch J, López-soto en 1991 (33). En el cuadro 7 se mencionan la población obstétrica y ginecológica en la que esta indicado el screening para los anticuerpos antifosfolípidos.

INDICACIONES PARA REALIZAR SCREENING DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS.

- Dos o más abortos del primer trimestre.
- Muerte fetal intraútero de causa inexplicable durante los dos últimos trimestres del embarazo.
- Enfermedad clínica autoinmune complicando la gestación.
- Falso positivo de la serología luética en el embarazo o anteriores.
- Preeclampsia, especialmente si apareció en mas de una gestación y en casos graves de inicio precoz.
- Restricción en el crecimiento intrauterino.
- Abrupto placentario, hematoma subcorial.
- Antecedentes de trombosis arterial o venosa.
- Trombocitopenia de causa inexplicable o pruebas de coagulación alteradas en el embarazo.

Tomado de Balasch (1995), artículo (8).

Podemos también concluir, en el diagnostico, que dado que el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos puede ser el reflejo de un trastorno subyacente oculto del tejido conectivo (especialmente lupus eritematoso sistémico), deben de realizar pruebas de laboratorio pertinentes (anticuerpos anti-DNA. Anti-Sm, antinucleares), en todos los pacientes diagnosticados de padecer el síndrome, los antinucleares son generalmente positivos en mujeres con lupus, pero alrededor del 15 al 20% de las mujeres normales los pueden presentar positivos.

También se deben de solicitar las proteínas S y C, ya que en él artículo publicado en 1998, (artículo 34,35) menciona que los anticuerpos antifosfolípidos podrían actuar sobre anticoagulantes naturales como las proteínas C y S causando inhibición de la primera o déficit funcional de la segunda por interferencia con la actividad de la antitrombina III, interactuando en la conversión de la precaliceína en caliceína o bien interfiriendo en la liberación del activador endotelial del plasminogeno.

TRATAMIENTO.

Como es una patología relativamente joven en su estudio, el tratamiento también es controversial, se mencionara la terapéutica empleada de acuerdo a las publicaciones mas frecuentes.

Cuando tenemos pacientes con titulaciones de anticuerpos positivos para este síndrome sin presentar manifestaciones clínicas solo se vigilara ya que no requiere tratamiento a pesar de la presencia de dichos anticuerpos (19, 36). Por lo tanto en una mujer sana sin abortos, el hallazgo de los anticuerpos no requiere tratamiento, sin embargo se sabe que en más del 85% de embarazos en mujeres que tienen anticuerpos antifosfolípidos han tenido pérdidas fetales.

Se han utilizado varios medicamentos a dosis alta, bajas como es el caso de prednisona, asociada con azatioprima, heparina subcutánea asociada a aspirina a bajas dosis, corticoides a bajas dosis asociados con plasmaferesis, e inmunoglobulinas (37).

Hasta el momento no se han realizado estudios que nos justifiquen claramente el uso de profiláctico de esteroides u de otras formas de tratamiento, pero en publicaciones sobre pérdidas fetales parece que tienen buenos resultados, también podemos decir que hasta el momento no hay ninguna prueba que permita predecir que las mujeres con anticuerpos antifosfolípidos se beneficiarán del tratamiento ni hay forma de determinar qué tipo específico de tratamiento es preferible en cada caso. A continuación se menciona el tratamiento con los diferentes medicamentos que hasta el día de hoy se utilizan.

PREDNISONA.

Las primeras personas en tratar estas pacientes con esteroides fueron Lubbe, Farquarson y Branch, en distintas publicaciones que se mencionaran los resultados de sus estudios. Se puede emplear como monoterapia o en combinación, este ha sido el fármaco más utilizado.

Se utilizan dosis inmunosupresoras, y la dosis es de 40 a 60 mg diario, esta ocasiona la supresión de la producción o la actividad de los anticuerpos antifosfolípidos. En un artículo (38) informa que la supresión completa de estos anticuerpos no es obligada para la evolución favorable del embarazo.

Por lo que podemos concluir que a dosis altas de prednisona no está indicado, acompañada además a una mayor morbilidad materna al presentar hipertensión arterial, rasgos cushinianos, acné, infecciones recurrentes, osteopenia, osteoporosis con alteraciones vertebrales (aplastamientos), insuficiencia adrenal, postparto, agravamientos de diabetes mellitus o gestacionales, y otros, ocasionados con la administración del esteroide por vía sistémica según la publicación del artículo (12), se ha señalado que no solo no mejora sino que incluso puede empeorar los resultados perinatales en mujeres asintomáticas con títulos elevados de anticuerpos y muertes fetales previas (39). Se ha utilizado dosis muy bajas de este medicamento de 10 mg sin tener buenos resultados según Lubbe.

Antes de mencionar el tratamiento con heparina mencionaremos que el caso de que exista solo tromboflebitis superficial, el tratamiento es con calor local, analgésicos suaves. Por lo general se resuelve de manera espontánea es una a dos semanas, durante el embarazo el uso de antiinflamatorios es controversial. Sin embargo se utilizan antiinflamatorios no esteroideos como naproxeno, indometacina.

El empleo de heparina es cuando hay una trombosis profunda ya sea venosa o arterial.

HEPARINA.

Es un mucopolisacárido heterogéneo cuyo peso molecular varía de 4,000 a 40,000 daltons. Su peso y electronegatividad evitan que atraviese la placenta, ventajas que han llevado a preferir su uso durante el embarazo.

El principal objetivo de la terapia con heparina es prevenir la propagación proximal del trombo y la embolización resultante, la acción de la heparina es la siguiente: sirve como cofactor para la antitrombina III, que inhibe la coagulación; puede actuar para modificar la electronegatividad de la superficie endotelial, e inhibir así la adhesión plaquetaria y los factores de la coagulación, puede producir la producción de la liberación del activador endógeno del plasminogeno desde el endotelio. Se considera un riesgo alto que va 15 veces más si el tratamiento con heparina es una dosis insuficiente dentro de las primeras 24 horas.

La vida media de la heparina es de alrededor de 90 minutos (rango de .5 a 2.5 horas) luego de la administración intravenosa, su depuración se relaciona con el peso corporal, con un aumento de los requerimientos en los fumadores.

La infusión inicial debe ser similar cualquiera que sea la gravedad del evento tromboembólico, sin embargo los requerimientos son mayores en los primeros días después del evento tromboembólico agudo.

El tiempo de tromboplastina parcial activada es la prueba recomendada para el control de la terapia. El TPT mide el sistema intrínseco de la coagulación (factores VII, IX, XI y XII) y los factores de la coagulación en la vía final común (II, X y V) el nivel real de TPT no predice el sangrado o el tromboembolismo recurrente (40).

Actualmente se emplea la siguiente pauta, utilizando el peso: 80 U Kg como dosis de ataque, seguida por 15-25 U/ Kg. /hora como mantenimiento, (ver en cuadro 7), fue obtenido de los artículos (40,41). Estos estudios individualizan la dosis según el peso de la paciente, logra niveles terapéuticos con rapidez y evita los periodos prolongados de anticoagulación excesiva.

Se debe alcanzar un TPT a las 6 horas después de comenzar con la infusión, un TPT terapéutico debe ser de 1.5 a 2 veces el control, se debe de repetir el control cada 24 horas para estar seguros de que tienen una terapéutica adecuada mientras dure la terapia.

El artículo (1) no menciona lo siguiente 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 INR.

Uno de los factores que predisponen a las pacientes a tener un riesgo mayor de tromboembolia recidivante es la demora prolongada desde el inicio de los síntomas hasta las pruebas diagnósticas.

CUADRO 7. PAUTAS PARA LA DOSIS DE HEPARINA.

1.- Obtener el peso de la paciente en Kg.		
2.- calcular la dosis en bolo $80 \times$ kilogramos de peso = unidades IV.		
3.- infusión de heparina estándar: 10 000 U de heparina en 250 ml de sol. Gda. Al 5%, dosis de mantenimiento de heparina IV: 15-20 U/Kg/hora = u/hora.		
4.- solo si es postparto, de no ser así no se usa, comenzar a 1-3 mg de Warfarina.		
PESO	CARGA (u)	DOSIS DE MANTENIMIENTO.
70 KGS	5 000	1.000 U/h (25 cm ³ /h)
71-90 Kgs	7 500	1.400 U/h (35 cm ³ /h).
91 y más.	10 000	1.800 U/h (45 cm ³ /h).

Adaptado de Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR y col. The weight-based heparin dosing nomogram compare with a Standard care nomogram. Ann Intern Med. 1993.

En el embarazo, los niveles de factor VIII pueden producir un TPT acortado previo al tratamiento cuando se compara con el de los pacientes controlados normales no embarazados, por lo que debemos de tener esta consideración antes de decir que no esta bien anticoagulada.

La duración de la terapia es de 10-14 días, se propuso una duración menor de 5-10 días para disminuir el total de días internada la paciente y disminuir el riesgo de trombocitopenia, de acuerdo al artículo (40), no se debe utilizar la aplicación subcutánea para los eventos agudos tromboembólicos dada que la respuesta terapéutica es imprevisible y se asocia con un aumento del riesgo de tromboembolismo recurrente.

Cuando se tiene que dar un tratamiento prolongado por tromboflebitis en el embarazo, primero se aplica en tratamiento por 10-14 días y posteriormente subcutánea cada 12 horas durante el resto del embarazo.

En el caso de que la paciente este en trabajo de parto, esta se puede quitar de 4 a 6 horas antes de parto, después de este puede iniciar anticoagulación vía oral.

Las complicaciones de la heparina son la hemorragia que se desarrolla en un 5-10% de las mujeres y la complicación más frecuente, su antídoto es el sulfato de protamina y es mayor a 100 mg. La trombocitopenia no se conoce la estadística en cuanto a la frecuencia de ocasionar este problema, la osteoporosis es rara.

Los efectos de la heparina sobre el feto: la heparina no atraviesa la placenta, su uso se puede asociar con secuelas fetales importantes según el estudio publicado en 1980, artículo (33), en este estudio se reportó lo siguiente, el 12% presentaron mortinatos, un 20% fueron preterminos y el resto sin alteraciones aparentes. Es importante mencionar que este grupo de pacientes que presentaron estas alteraciones fetales, ellas presentaban algún otro trastorno materno importante. Por lo que se considera seguro el uso de la heparina cuando la madre es sana aparentemente o que se sabe sana.

Existen otras alternativas de tratamiento en la fase aguda del evento trombótico como lo es la cirugía, que está indicada en muy pocas ocasiones. Filtros de la vena cava se usan cuando está contraindicada la anticoagulación, y el tratamiento trombolítico con estreptoquinasa, uroquinasa y activador del plasminogeno, sin embargo están contraindicados en el embarazo.

SAAF con antecedentes de trombosis previa: Heparina subcutánea 5.000 UI cada 12 hr. Más aspirina 100 mg día una vez establecida la viabilidad embrionaria (5 a 7 semanas por ultrasonido) (1).

Heparina de bajo peso molecular (HBPM).

Aunque la terapia con HBPM en tromboprolifaxis y tratamiento de TVP y TEP está bien establecida (42,43) Poco se conoce acerca de su uso y la dosis en el embarazo. Así la escasa información y la falta de protocolos publicados, debido a la dificultad de conducir estudios prospectivos, randomizados y controlados en embarazadas (44, 45, 46,47, 48). Hacen que este tema sea frustrante en el campo clínico.

Las Heparinas de Bajo Peso Molecular (HBPM), se fabrican mediante despolimerización química o enzimática controlada de la heparina no fraccionada (49).

En comparación con la heparina no fraccionada, las HBPM tienen una semivida plasmática más larga y una biodisponibilidad casi completa tras la inyección subcutánea. Como consecuencia de estas propiedades, puede conseguirse un efecto anticoagulante predecible, que permite la administración subcutánea des estos compuestos una o dos veces al día en una dosis ajustada al peso corporal, sin necesidad de control de laboratorio.

Actualmente, las HBPM se utilizan ampliamente en lugar de las heparinas no fraccionadas en la prevención y tratamiento del tromboembolismo venoso, situación en la que ya se ha demostrado que son seguras y efectivas (50,51).

En otro artículo menciona el tratamiento mediante a heparina de bajo peso molecular HBPM, en donde describen la experiencia preliminar de 3 mujeres embarazadas con diagnóstico de Síndrome Ac Antifosfolípido (SAF), tratadas con HBPM, las pacientes recibieron 40 mg cada día. En todos los casos el tratamiento fue continuado hasta el trabajo del parto, el parto y el

inmediato periodo posparto. La terapia fue administrada desde la primera semana de embarazo (día 7mo) hasta la 40 semana (día 280). En ninguno de los casos se presentaron complicaciones tromboembólicas, ni tampoco complicaciones sistémicas (sangrado vaginal, excesivo sangrado intraparto) o locales con el uso de HBPM. Las tres pacientes fueron sometidas a cesárea sin excesivo sangrado.

Anestesia epidural, se utilizó en todas las pacientes, sin ninguna complicación. No hubo complicaciones hemorrágicas en los neonatos (hemorragia intraventricular). Esta serie preliminar demuestra una relativa seguridad y eficacia en el tratamiento de enfermedades trombóticas en mujeres embarazadas con HBPM (53).

En el tratamiento de este síndrome, juegan un papel importante las drogas anticoagulantes y especialmente las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), las cuales no atraviesan la placenta humana, con la consiguiente ausencia de efectos teratogénicos o mutagénicos en el feto (52, 53,54, 55).

Otras ventajas de las HBPM en el embarazo, es el bajo riesgo de osteoporosis que producen comparadas con la heparinas no fraccionadas (56). El monitoreo de anti factor Xa activado no siempre es necesario, menos monitoreo y menor episodios de sangrado se evidenció en la mujeres que recibieron HBPM comparada con la heparina no fraccionada (57, 58).

El resultado de dos grandes estudios (184 y 644 pacientes embarazadas), demostró que las HBPM fueron efectivas y bien toleradas en mujeres embarazadas, la frecuencia de eventos fetales adversos y malformaciones tuvieron una frecuencia similar a aquellas mujeres embarazadas no tratadas (59).

Otro estudio retrospectivo, multicéntrico de 201 pacientes evidenció que las HBPM proveen un seguro, efectivo y simple tratamiento tromboprolifático durante el embarazo (60). Otro estudio comparativo entre HBPM y heparina std de 130 pacientes concluyó que además de ser efectivo es bien tolerado (61).

Es bien conocido que la trombocitopenia inducida por heparina y los anticuerpos Ig G dependiente de heparina, son mas comunes en pacientes tratados con heparina no fraccionada que en aquellos pacientes tratados con heparinas de bajo peso molecular (62).

En dos trabajos publicados, no hubo casos de trombocitopenia significativa (menos de 100.000 / mm³ de plaquetas), pocos pacientes presentaron trombocitopenia moderada en rango de 100-150.000 mm³, en conclusión la incidencia de trombocitopenia severa es muy bajo, por lo que se recomienda hacer contaje de plaquetas durante los primeros 10 días de tratamiento con HBPM en el embarazo, después una vez a la semana (63).

No es necesario hacer monitoreo frecuentes de laboratorio de plaquetas, tiempos de protrombina y tromboplastina, durante la terapia con heparinas de bajo peso molecular, pero la actividad del anti-factor Xa requiere monitoreos periódicos.

Dulitzki y colaboradores recomiendan que los pacientes en quienes se debe monitorizar mas estrechamente la actividad del anti-factor Xa, es en los que se usan altas dosis de HBPM, pacientes con exceso o bajo peso corporal, pacientes con recientes eventos tromboembólicos (64). El análisis evidenció que el tratamiento no monitorizado con HBPM por vía subcutánea es al menos tan efectivo como la heparina no fraccionada intravenosa a dosis ajustadas en cuanto a reducción de complicaciones tromboembólicas venosas recurrentes ($p=0,06$; tabla 1). Las HBPM también parecen ser mas seguras en cuanto a hemorragias mayores ($p=0,02$) (65).

Otra diferencia en cuanto a la mortalidad total inferior con HBPM en comparación con la heparina no fraccionada en pacientes con cáncer $p=0,03$ (65).

Todos los trabajos sugieren que las heparinas de bajo peso molecular son relativamente seguras, efectivas y bien toleradas durante el embarazo, el parto y el inmediato periodo postparto, por lo que son las drogas de elección en el tratamiento ambulatorio de las enfermedades tromboembólicas durante el embarazo (66).

Como consecuencias de las características específicas de las HBPM, estos compuestos pueden utilizarse en el ámbito extrahospitalario. De hecho, el tratamiento ambulatorio con HBPM fue tan seguro y efectivo como el tratamiento en régimen de hospitalización con heparina no fraccionada. (66).

Complicaciones del Uso de Heparina.-

La heparina puede producir hemorragia, trombocitopenia y osteoporosis. El principal riesgo es la hemorragia. Se debe a que la heparina inhibe a varios factores de la coagulación que participan en la vía intrínseca y en la vía común (II a, Xa, IX y XI a), inhiben la activación de las plaquetas e incrementan la permeabilidad capilar.

El riesgo de la hemorragia depende de la respuesta de cada paciente, de la vía de administración, de la dosis empleada y de la interacción de otros medicamentos, como los trombolíticos y los antiagregantes plaquetarios.

En general, la administración subcutánea y la intravenosa en infusión continua guardan relación con menor frecuencia de hemorragia. El riesgo de ésta es de 8-33% cuando se administra en bolos, comparada con menos de 5% cuando se da en infusión continua o por vía subcutánea.

En casos de hemorragia está indicado administrar sulfato de protamina, el amortiguador natural de la heparina. Debido a que es una proteína con intensa actividad subyacente, une y neutraliza a las moléculas de heparina. Cada miligramo de Protamina neutraliza 100 UI de Heparina; y se debe calcular la dosis de acuerdo a la vida media de la heparina que es de 60 minutos. Esto significa que se deberá neutralizar la totalidad de la heparina administrada en la última hora, más la mitad de la hora precedente, y la cuarta parte de la dosis de la hora anterior a ésta.

Se debe tener especial cuidado en los enfermos diabéticos que han recibido insulina NPH, o en los que fueron sometidos a circulación extracorpórea con neutralización previa de protamina, ya que han desarrollado anticuerpos y pueden desencadenar una reacción anafiláctica a la protamina, que se manifiesta ante todo por hipotensión arterial.

ACIDO ACETIL SALICILICO (ASPIRINA)

Se ha empleado a dosis bajas de 100 mg día, durante el embarazo y en el caso que exista una pérdida previa se debe de iniciar su toma dos meses antes de buscar otro embarazo y a lo largo de toda la gestación, también es utilizada como terapia conjunta con prednisona teniendo mejores resultados según las publicaciones (67,68, 69).

Otro estudio realizado por Silveira y cols (70) emplearon aspirina a 81 mg día y prednisona a dosis de mantenimiento de 5 mg diarios por todo el embarazo, y solo presento el 20% de prematuros y no más complicaciones presento las pacientes en este estudio, posteriormente se realiza el mismo seguimiento y se reporta que solo el 5% de estas pacientes padecieron preeclampsia. por lo que podemos concluir en base a una serie de estudios es que la aspirina es un método barato y con buenos resultados, por lo que se considera una si no es que la mejor terapia para las pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (34,37, 71).

Un aspecto importante es que a estas pacientes se deben de manejar de forma estricta su control prenatal, por un equipo multidisciplinario, que incluye obstetra, internistas, reumatólogos, hematólogos.

Este medicamento a estas dosis inhibe selectivamente la síntesis de tromboxanos, y con ello se corrige la relación protaciclina/tromboxanos. . Por el alto riesgo trombogénico durante el parto y post parto es recomendable mantener el tratamiento ya sea con aspirina, heparina o anticoagulantes orales (neosintrón, si no esta amamantando) durante tres meses después del parto. Suplementación con al menos 1 gr. de calcio diario es necesario debido al efecto osteopénico de heparina con el uso prolongado.

RECAMBIO PLASMÁTICO.

Se menciona como una terapéutica sin embargo no hay estudios que establezcan que es un tratamiento adecuado, se publico en un estudio por Lubbe en el 2003, el objetivo era disminuir la cantidad de los anticuerpos y quizás añadir algún factor.

INMUNOGLOBULINAS.

Esta terapéutica se inicio en 1988 por Carreras , ya que observo en sus pacientes que recibían el tratamiento con los medicamentos anteriores no siempre tenían una evolución favorable, por lo que utiliza en estas pacientes altas dosis de inmunoglobulinas por vía intravenosa, se debe de emplear a partir de las semanas 17 de gestación a una dosis de 400 mg/Kg/Dia durante 5 días, el resultado fue una disminución de en la actividad de estos anticuerpos al termino de la terapia, se repite posteriormente la dosis a las 22 y 27 semanas de gestación solo por dos días.

El problema que presentan las pacientes con este medicamento es la restricción en el crecimiento intrauterino, en este estudio por lo regular finalizaban el embarazo a las 34 – 36 semanas de gestación por la severidad en la restricción del crecimiento, obteniendo productos pequeños con una buena evolución ya en la vida extrauterina. Sin embargo debemos de mencionar que hasta la fecha no es una terapéutica utilizada que tenga buenos resultados, se han publicado muy pocos artículos con este método que no han sido concluyentes hasta ahora.

CONTROL DEL EMBARAZO:

Se debe llevar un control materno fetal de manera muy rigurosa y estricta por un equipo multidisciplinario. El control debe encaminarse a la detección lo más precozmente posible del retraso del crecimiento, el sufrimiento fetal anteparto y las complicaciones maternas (gestacionales o no).

Un control ecográfico estricto del crecimiento fetal y del volumen de líquido amniótico, el estudio hemodinámico de los vasos útero-placentarios, desde el primer trimestre de la gestación y los estudios del bienestar fetal anteparto (registro cardiotocográfico de la frecuencia cardíaca fetal, perfil biofísico y flujometría Doppler) desde la semana 24-26 son los aspectos más significativos de la monitorización de estas pacientes, junto con la decisión del momento más oportuno de la finalización del embarazo por la vía y en el centro hospitalario más adecuado.



A estas pacientes se les debe revisar 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, pruebas de bienestar fetal semanalmente desde las 28 semanas (o antes si hay RCIU).

Estudios de flujometría Doppler, para el análisis del flujo útero-placentario y del estado fetal; y puede ayudar a detectar trombosis temprana en la circulación fetoplacentaria (65, 72).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos es una patología que aun esta en estudio a nivel mundial, debido a esto y por su frecuencia limitada aparentemente en nuestra población, desconocemos el impacto real que tiene; así como sus repercusiones en la pérdida de la gestación y sus complicaciones durante el embarazo. Por lo anterior y por la falta de un Protocolo de estudio en el Hospital de la Mujer, que permita realizar un diagnostico precoz y tratamiento oportuno, nos hemos dado a la tarea de llevar a cabo esta investigación; ya que en el Hospital se tiene un número importante de ingresos de pacientes con trombosis venosa (principalmente) y arterial embarazadas, y pacientes con pérdida gestacional recurrente. Llamándonos fuertemente la atención conocer la frecuencia de estas manifestaciones clínicas aisladas y su asociación con el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos; comparándola con la frecuencia reportada a nivel mundial.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Es la trombosis venosa y/o arterial frecuente en el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF), en el Hospital de la Mujer?

HIPOTESIS.

¿Con qué frecuencia se presenta la trombosis venosa y/o arterial como parte del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF), en el Hospital de la Mujer?

OBJETIVOS.

1. Conocer la frecuencia de trombosis venosa y/o arterial como parte del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en el Hospital de la Mujer.
2. Comparar la frecuencia reportada de ambas patologías, en el Hospital de la Mujer y a nivel mundial
3. Conocer los métodos auxiliares de diagnósticos utilizados.
4. Conocer el tratamiento utilizado, en el Hospital de la Mujer.
5. Conocer la vía de resolución del embarazo en las pacientes que llegaron a término con trombosis venosa y/o arterial; o síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.
6. Conocer la localización mas frecuente de trombosis venosa y/o arterial por Ultrasonografía Doppler en las mujeres ya diagnosticadas por clínica como trombosis venosa y/o arterial en el hospital de la mujer.
7. Conocer si existe una importancia real de realizar VDRL en las mujeres con diagnostico de trombosis venosa y/o arterial, con el fin de valorar si hay correlación con el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos
8. Conocer si existieron complicaciones materno fetales.

JUSTIFICACION.

El Hospital de la Mujer, es un centro de referencia obstétrica de pacientes de alto riesgo que no son derechohabientes de otras Instituciones, por contar con un Servicio de Medicina Materno Fetal para brindar una atención de calidad y manejo adecuado de las pacientes y ofrecer un pronóstico materno fetal favorable, ya que el síndrome de anticuerpos antifosfolipidos es diagnosticable.

Es imperativo para el ginecoobstetra detectar y evaluar a toda paciente catalogada como de alto riesgo para presentar dicha patología, realizando un buen control prenatal, ofreciendo métodos diagnósticos certeros e inocuos, para otorgar un tratamiento oportuno y eficaz, y así disminuir la morbimortalidad materno fetal. Por lo que es importante conocer la frecuencia, evolución, terapéutica y pronóstico del síndrome de anticuerpos antifosfolipidos.

DISEÑO.

TIPO DE INVESTIGACION:

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo, en el Hospital de la Mujer, revisando 328 expedientes clínicos, de los cuales 47 entraron en el estudio de acuerdo a los criterios de inclusión. En un periodo comprendido de Enero del 2001 a Julio del 2004.

POBLACIÓN DE ESTUDIO:

Se realizó en pacientes embarazadas del Hospital de la mujer, que fueron diagnosticadas en el Servicio de Embarazo de Alto Riesgo o Terapia Intensiva con trombosis venosa y/o arterial, con síndrome o no de anticuerpos antifosfolípidos, en el periodo comprendido de enero del 2001 a julio del 2004.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

47 Pacientes.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Criterios de inclusión:

1. Toda mujer embarazada que se le diagnostico trombosis venosa y/o arterial.
2. Que cuenten con ultrasonido Doppler como método diagnostico para trombosis.
3. Que se les haya realizado VDRL.
4. Expediente clínico completo.
5. Que hayan recibido manejo en el Hospital de la Mujer.
6. Resolución del embarazo en el Hospital de la Mujer.
7. Que se le haya solicitado anticuerpos antifosfolípidos (anticardiolipina y anticoagulante lúpico).
8. Que presenten sintomatología de trombosis venosa y/o arterial.

Criterios de exclusión.

1. Pacientes embarazadas que no presenten trombosis venosa y/o arterial.
2. Pacientes con diagnostico de Flebitis por ultrasonido Doppler.
3. Pacientes que no les realizo VDRL.
4. Pacientes que no se les realizo titulación de los anticuerpos antifosfolípidos.
5. Paciente que no se haya resuelto el embarazo en el hospital de la Mujer.
6. Pacientes que no se dio tratamiento con heparina.
7. Pacientes con protocolo incompleto.

Criterios de eliminación:

1. Pacientes que no cuenten con expediente clínico completo.
2. Pacientes con diagnosticadas que no fueron tratadas en el Hospital de la Mujer.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.

1. Edad de la paciente (no hay margen de edad).
2. Edad gestacional al momento del diagnóstico.
3. Antecedentes ginecoobstétricos (Número de abortos, número de gestas).
4. Sitio de localización de trombos en miembros pélvicos (iliaca externa, femoral, poplíteos, safena, tibial posterior).
5. Métodos diagnósticos: anticuerpos antifosfolípidos (aAC, AL, antinucleares, anti SM, células LE, etc.).
6. VDRL.
7. Tratamiento utilizado (Heparina, Ácido acetilsalicílico, Corticoesteroides).
8. Vía de resolución del embarazo (parto eutócico, parto distócico, cesárea).
9. Edad gestacional al momento de la interrupción del embarazo.

DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO.

A. CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS:

Expedientes clinicos de la madre.

B. ANALISIS DE LOS DATOS:

Recolección de datos de una computadora personal a través de la historia clínica realizada a cada una de las pacientes y estudios de laboratorio y gabinete; reportando la evolución de cada uno de los casos.

Se utilizó el coeficiente de porcentaje para el análisis de los datos.

C. RECURSOS:

Fisicos y humanos.

E. FINANCIAMIENTO:

Ninguno.

MATERIAL Y METODOS:

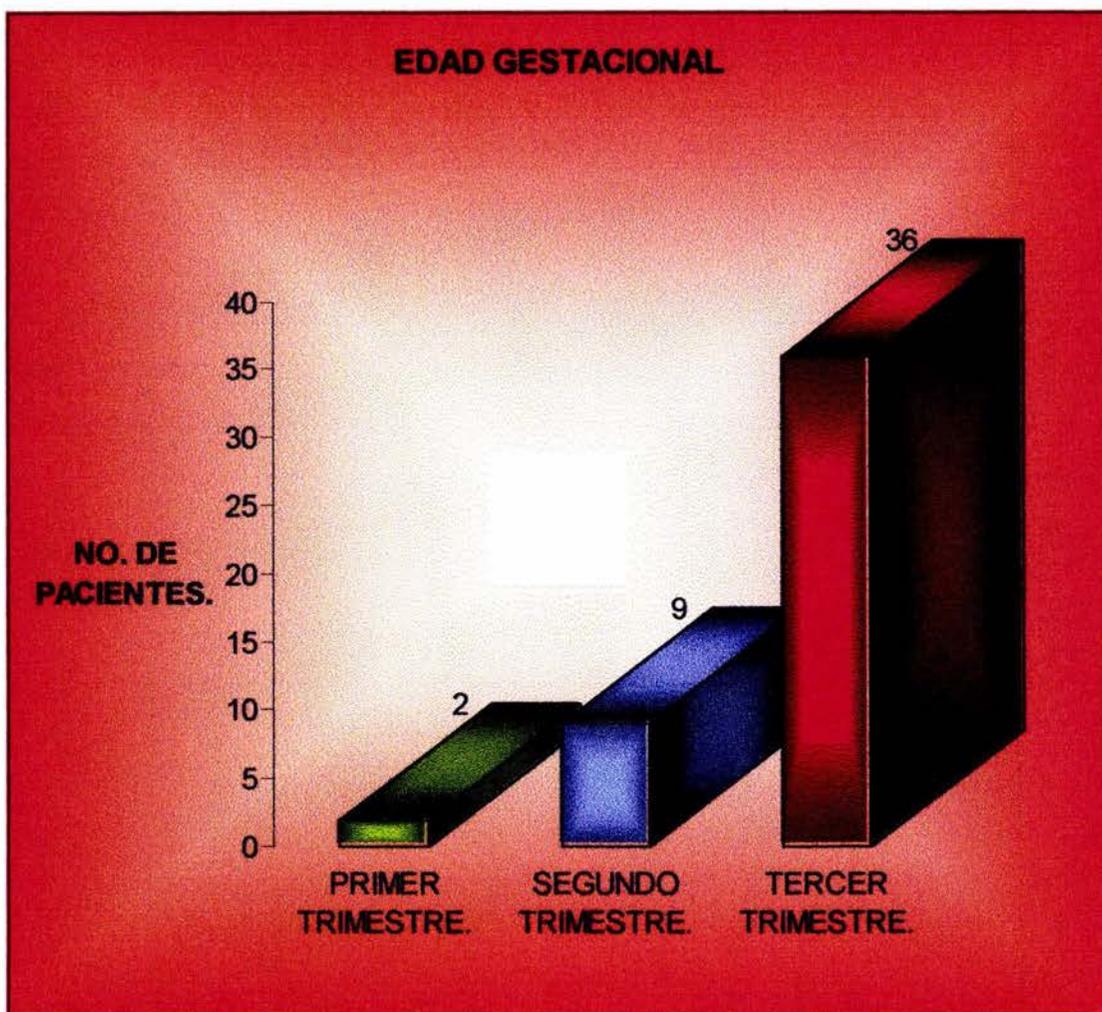
Se revisaron 328 expedientes clínicos de todas las pacientes embarazadas que se valoraron por el los Servicios de Embarazo de Alto Riesgo y Terapia Intensiva, diagnosticando trombosis venosa y/o arterial sola o asociada al Síndrome de anticuerpos antifosfolipidos, de los cuales 47 casos cumplieron con los criterios de inclusión requeridos; obteniéndose los datos con ayuda del Departamento de Estadística y Archivo Clínico del Hospital de la Mujer, S. S., en un periodo comprendido de Enero del 2001 a Julio del 2004.

Se investigó en cada uno de los expedientes clínicos la edad de las pacientes, antecedentes ginecoobtetricos, evolución del embarazo, edad gestacional al momento de la terminación del mismo, vía de nacimiento y morbimortalidad materno fetal.

Se utilizó el coeficiente de porcentaje para el análisis de los datos.

RESULTADOS.

La edad gestacional mas frecuentemente afectada en paciente con trombosis venosa y/o arterial, es en el tercer trimestre con un total de 36 pacientes que representa el 76.6%, le sigue el segundo trimestre un total de 9 pacientes representando el 19.1% y finalmente el primer trimestre con 2 paciente que representa el 4.2%, como lo muestra la grafica.



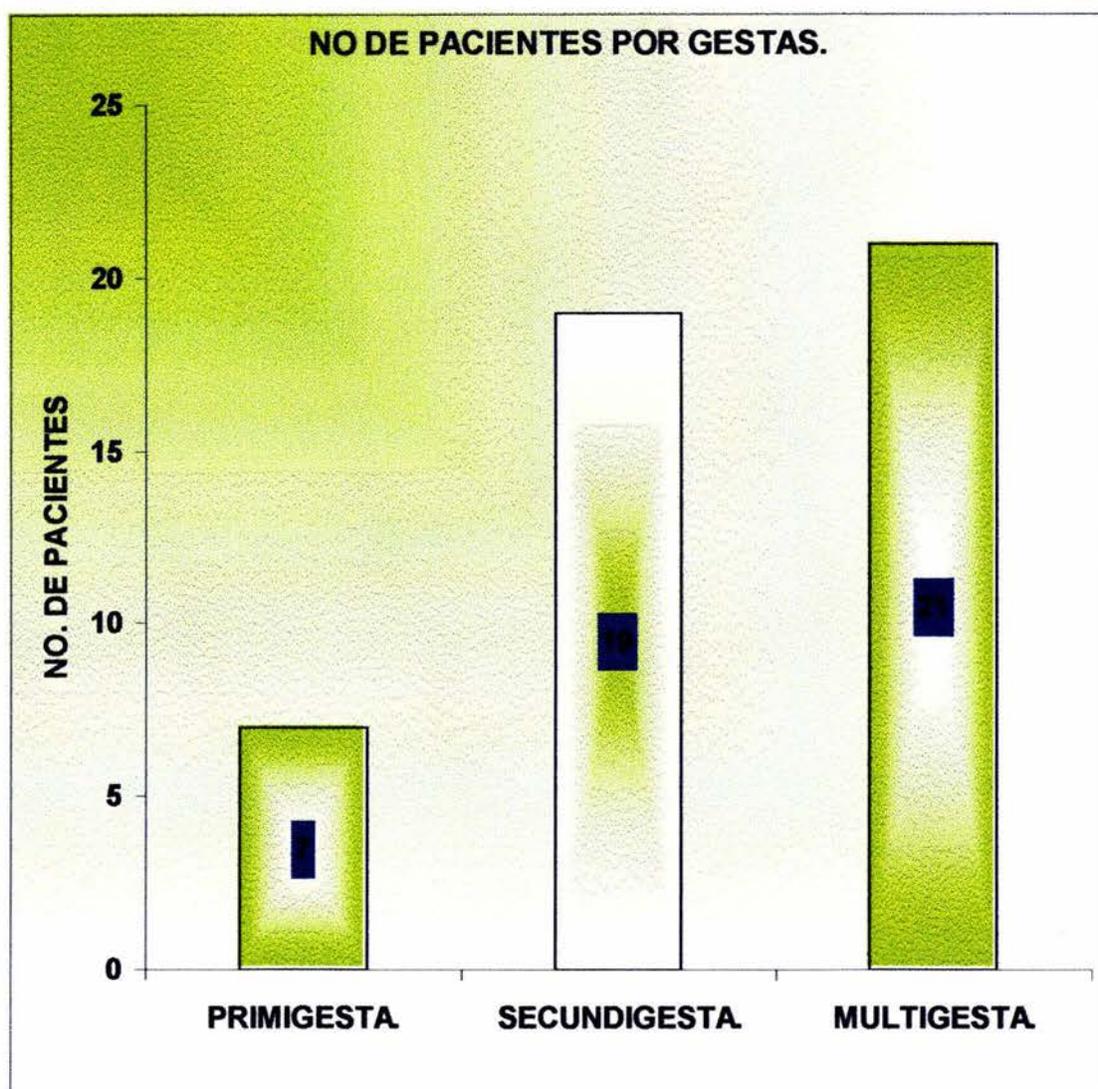
GRAFICA 1.

Las semanas de gestación en donde mas se presentaron casos de trombosis venosa y/o arterial fue en primer lugar en la semana 31 a 40, con un total de pacientes de 27 representado el 57.4%, y entre menos semanas de gestación presente la paciente menos es la frecuencia de trombosis. (Cuadro 8).

SEMANAS DE EDAD GESTACIONAL	NO. DE PACIENTES.
1 A 10	1
11 A 20	4
21 A 30	15
31 A 40	27

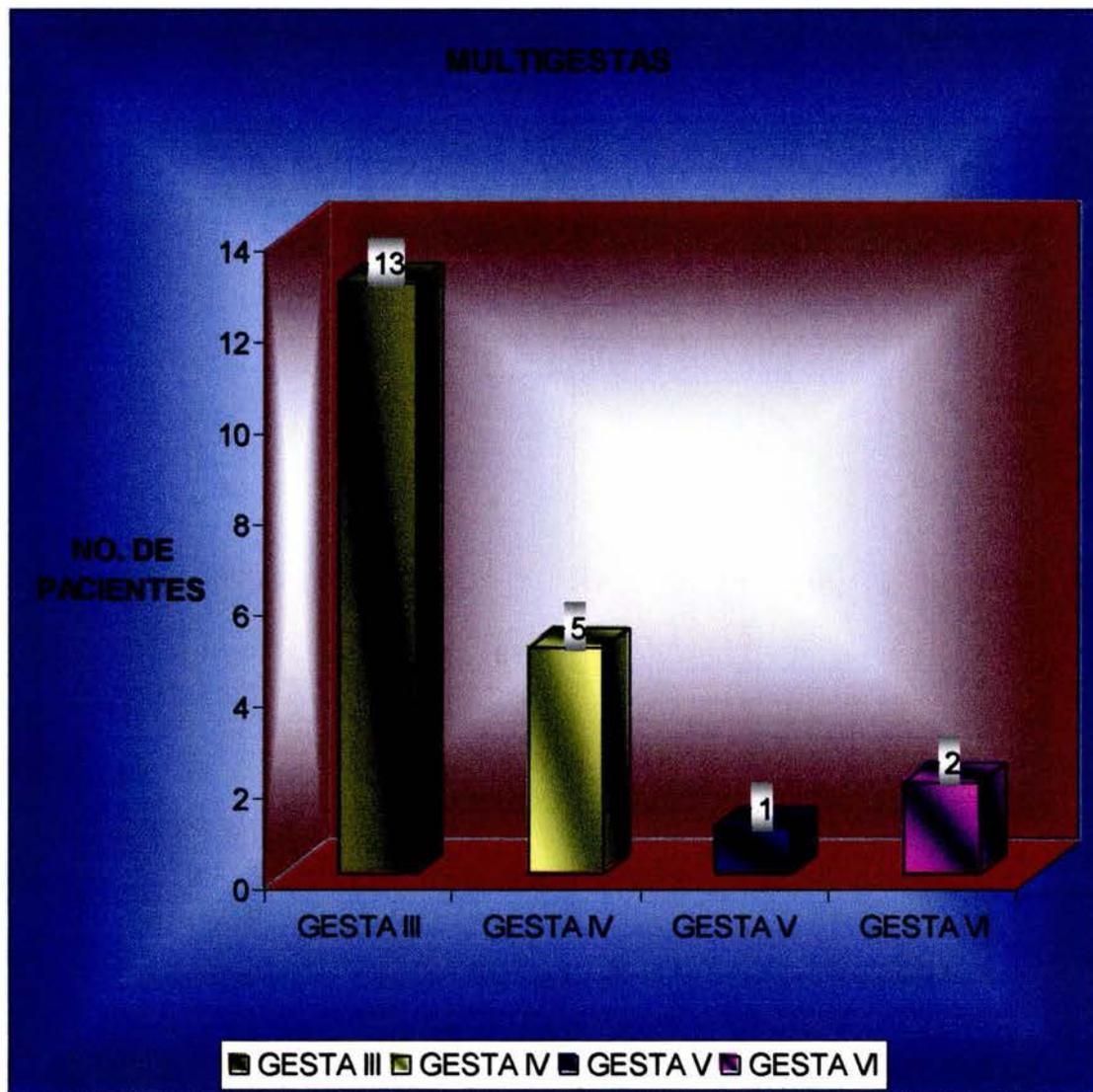
CUADRO NO. 8.

Las pacientes con mas incidencia de trombosis venosa y/o arterial de acuerdo a las gestas, fue en multigestas con 21 pacientes que representa el 44.6%, le sigue las secundigestas con un total de 19 pacientes con un 40.4% y el ultimo grupo fue para las primigestas con 7 pacientes con un 14.8%. (Grafica 2).



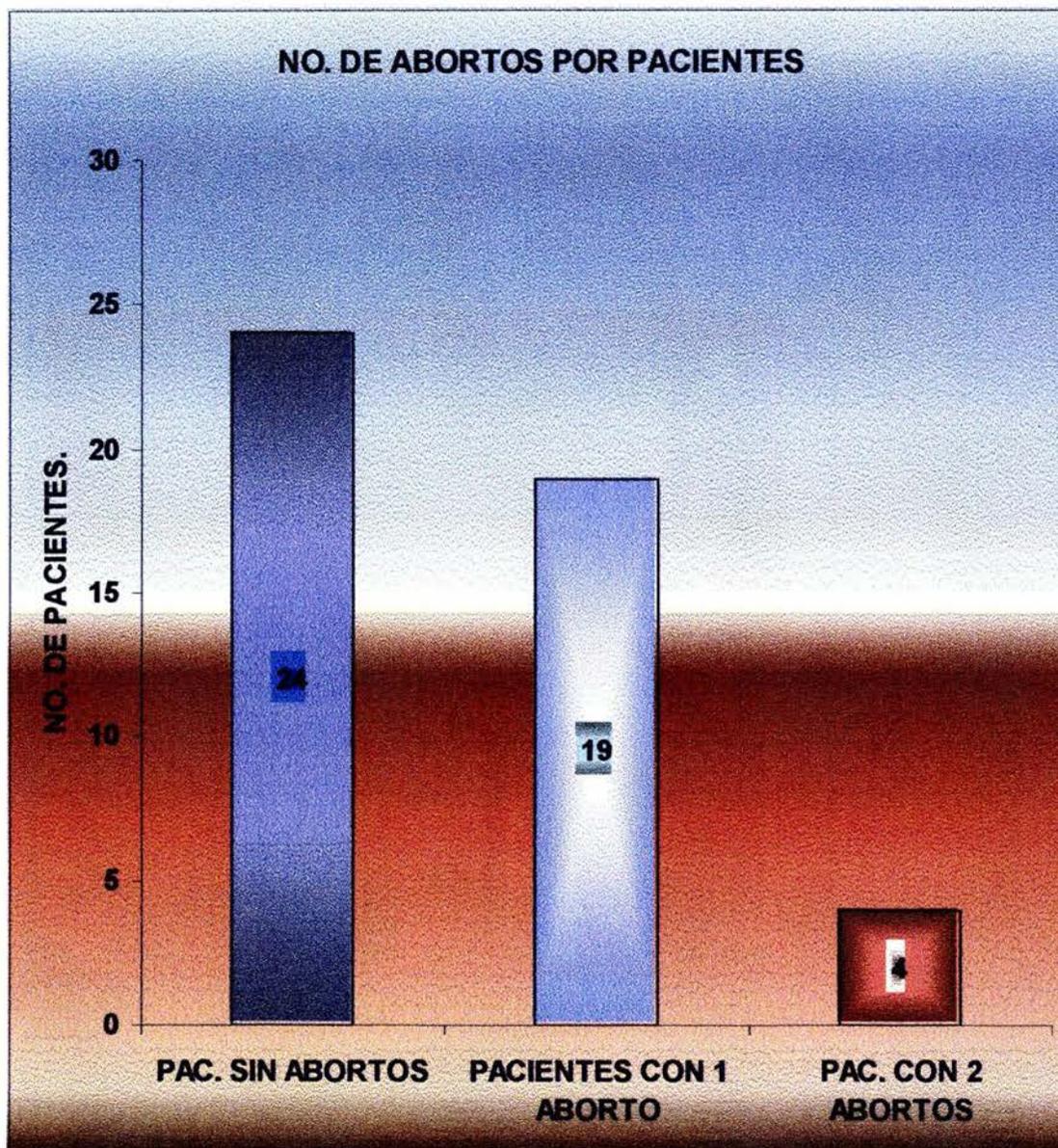
GRAFICA NO. 2

Las pacientes multigestas con mas alta frecuencia de trombosis venosa y/o arterial son las que han tenido tres hijos con 13 pacientes que representa el 61.9%, las gestas cuatro con 5 pacientes con un 23.8%, las gestas cinco con una sola paciente la cual representa el 4.7% y finalmente las gestas seis con 2 pacientes y un 9.5%. (Grafica 3).



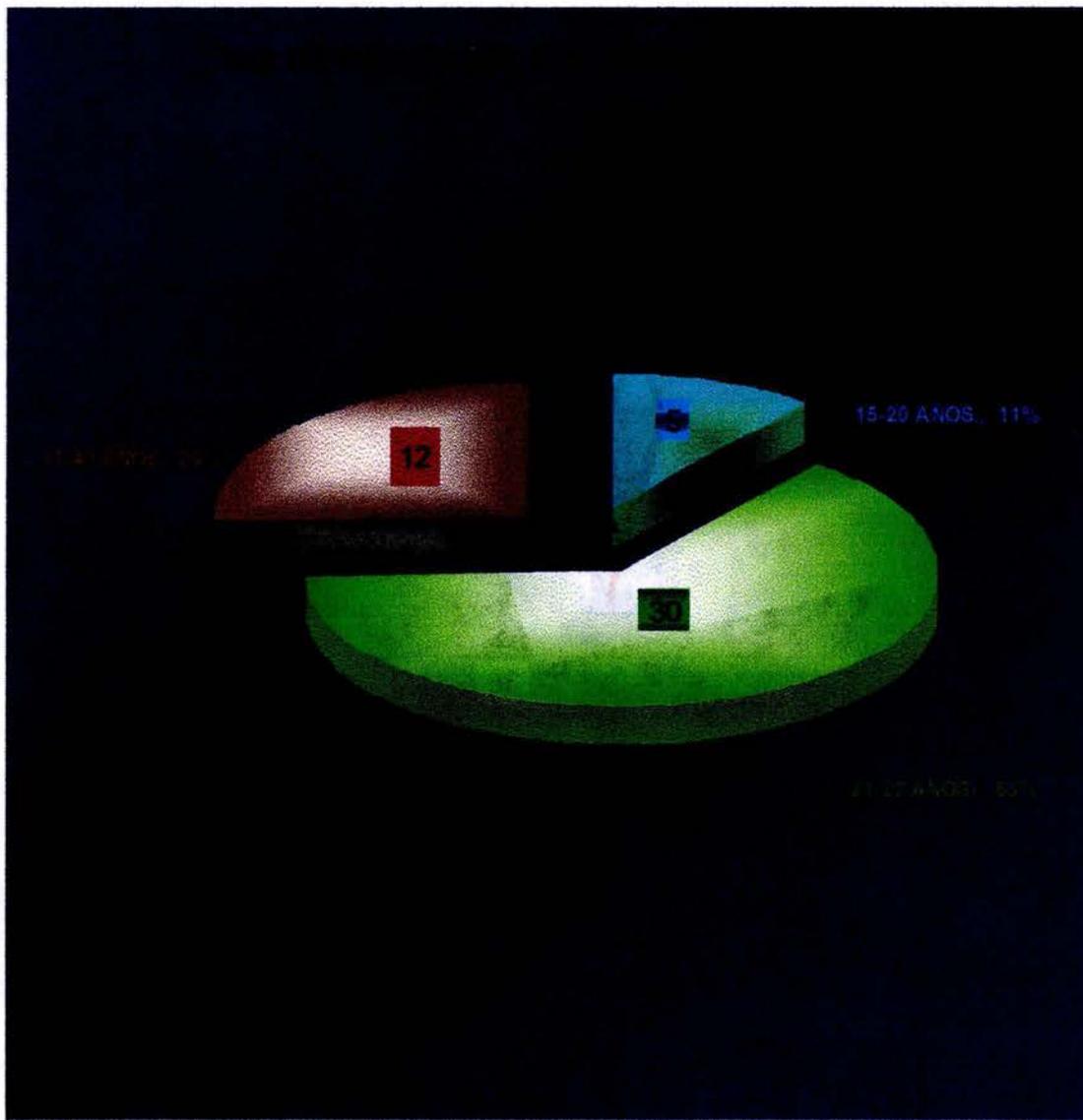
GRAFICA NO. 3

El número de abortos que presentaron nuestro grupo de estudio fue: 19 pacientes un aborto que representa el 40.4%, 4 pacientes con 2 abortos representando el 8.5%. (Grafica 4).



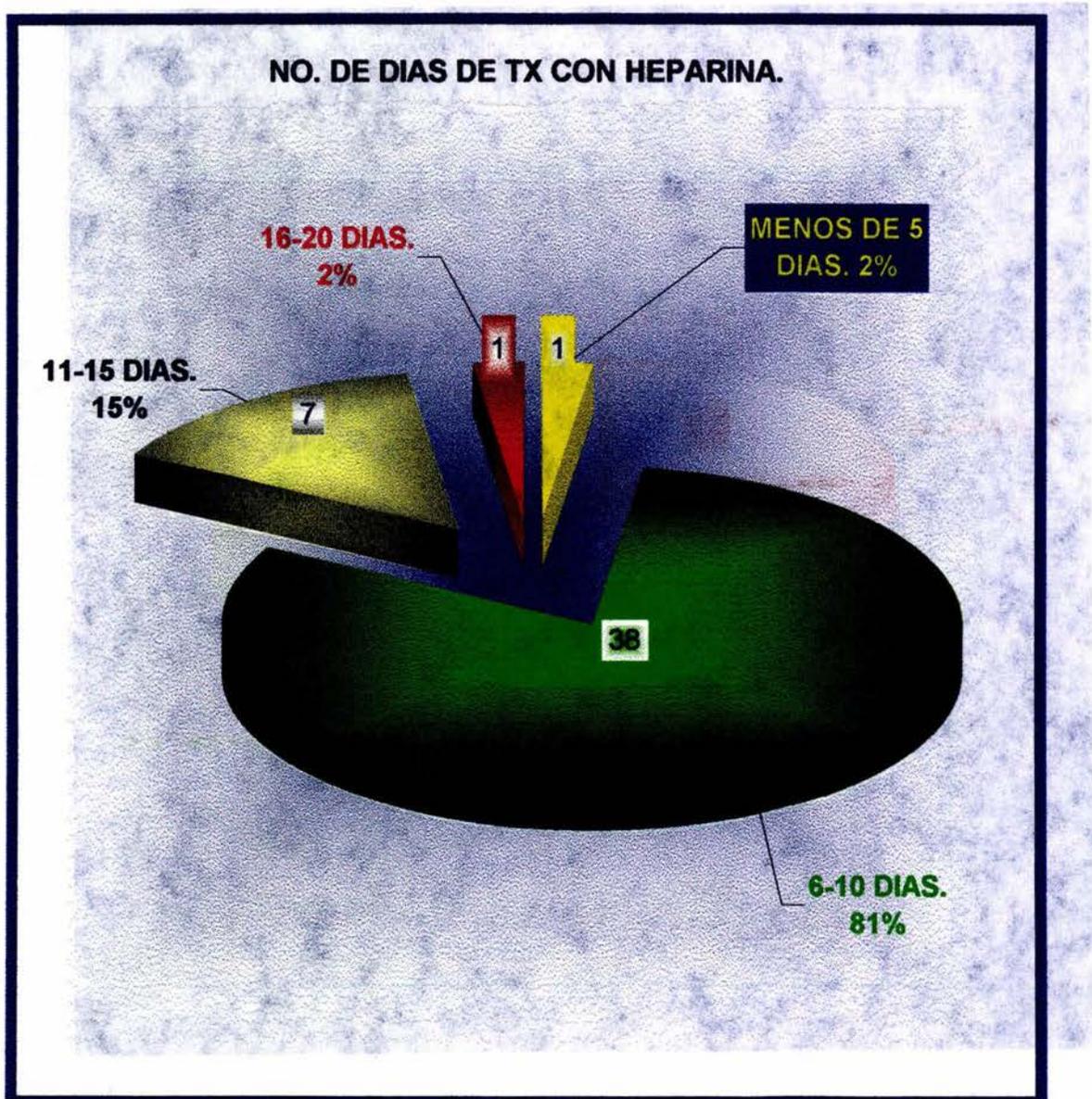
GRAFICA NO. 4.

El grupo de edad que mas se afecto es el de 21 a 30 años con 30 pacientes que representa el 63.8%, el segundo lugar es para el grupo de 31 a 40 años con 12 pacientes su valor porcentual es de 25.5% y finalmente el grupo de 15 a 20 años con 5 pacientes y un valor porcentual de 10.6%. (Grafica 5).



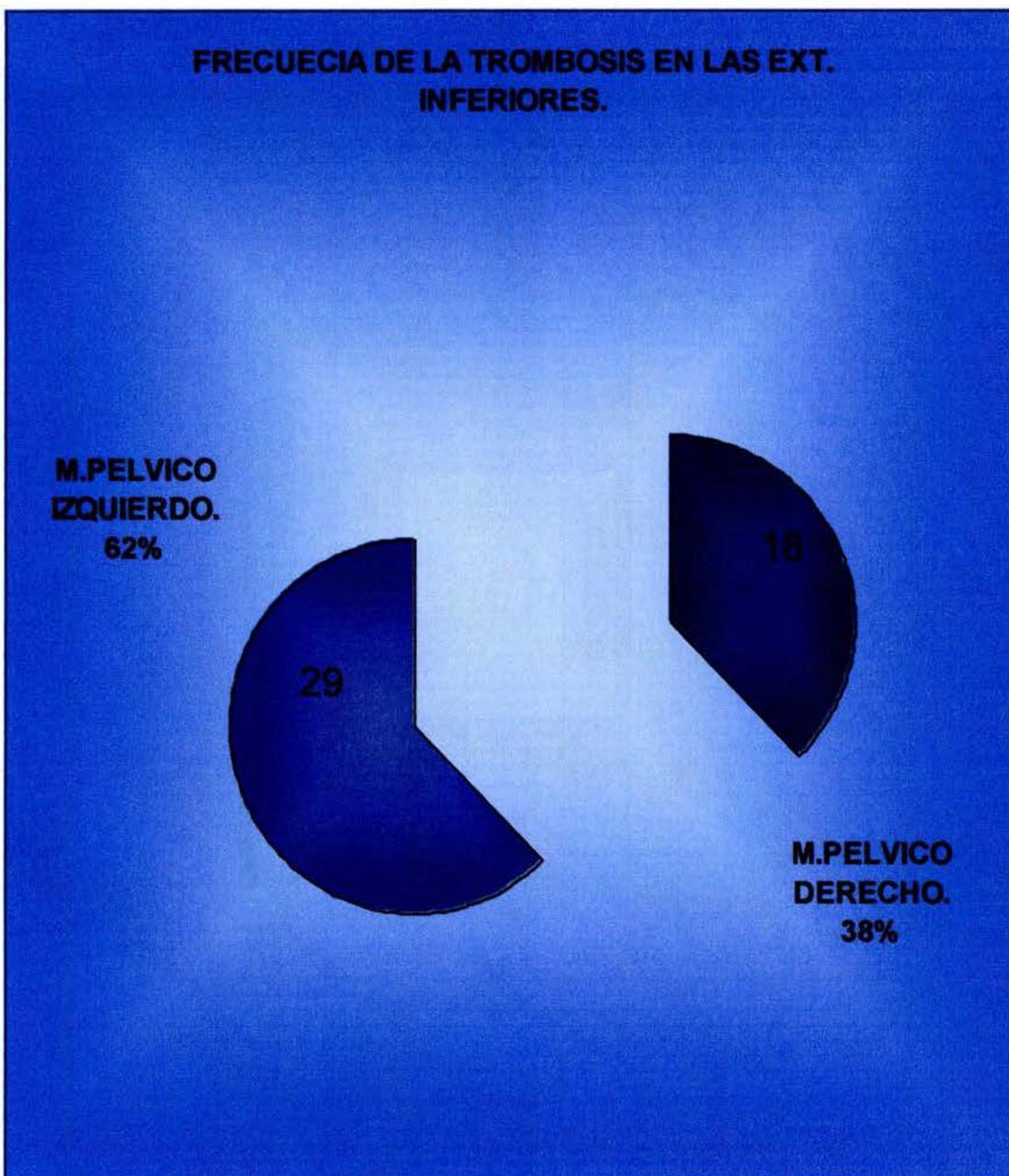
GRAFICA NO. 5

La duración de el tratamiento con heparina fue: 38 pacientes por 6 a 10 días que representa un 81%, 7 pacientes por 11 a 15 días con un 15% y 2 pacientes con mas de 16 días que representa el 4%. La dosis empleada es de 1000 UI por hora, el 50% de las pacientes se complemento con una dosis 5000 UI cada 12 y/o 24 hrs. posterior a las dosis ya mencionada. (Grafica 6).



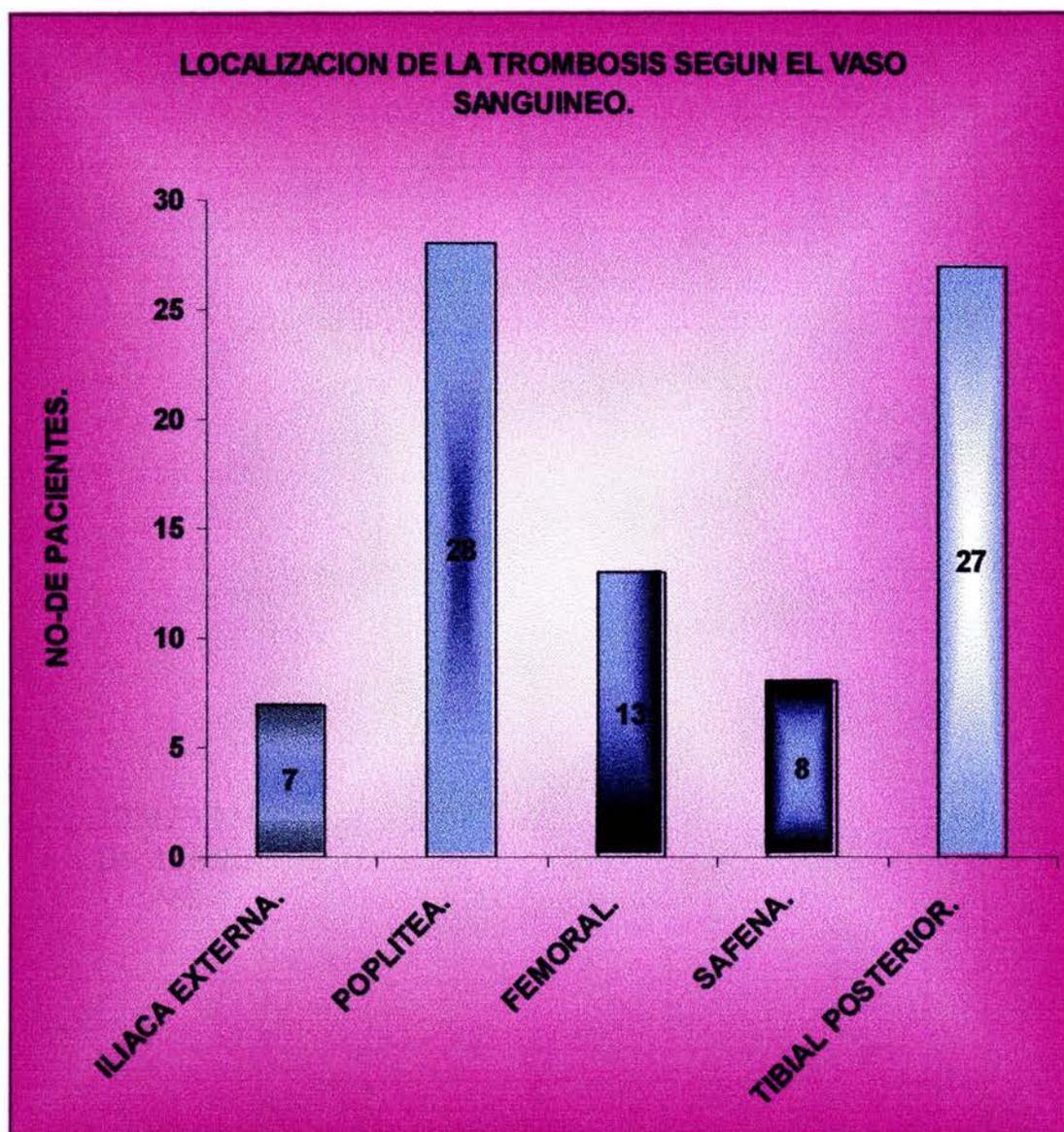
GRAFICA NO. 6

La extremidad pélvica mas afectada fue la izquierda con 29 pacientes que representa el 62%, restante del valor porcentual fue para la extremidad derecha. (Grafica 7).



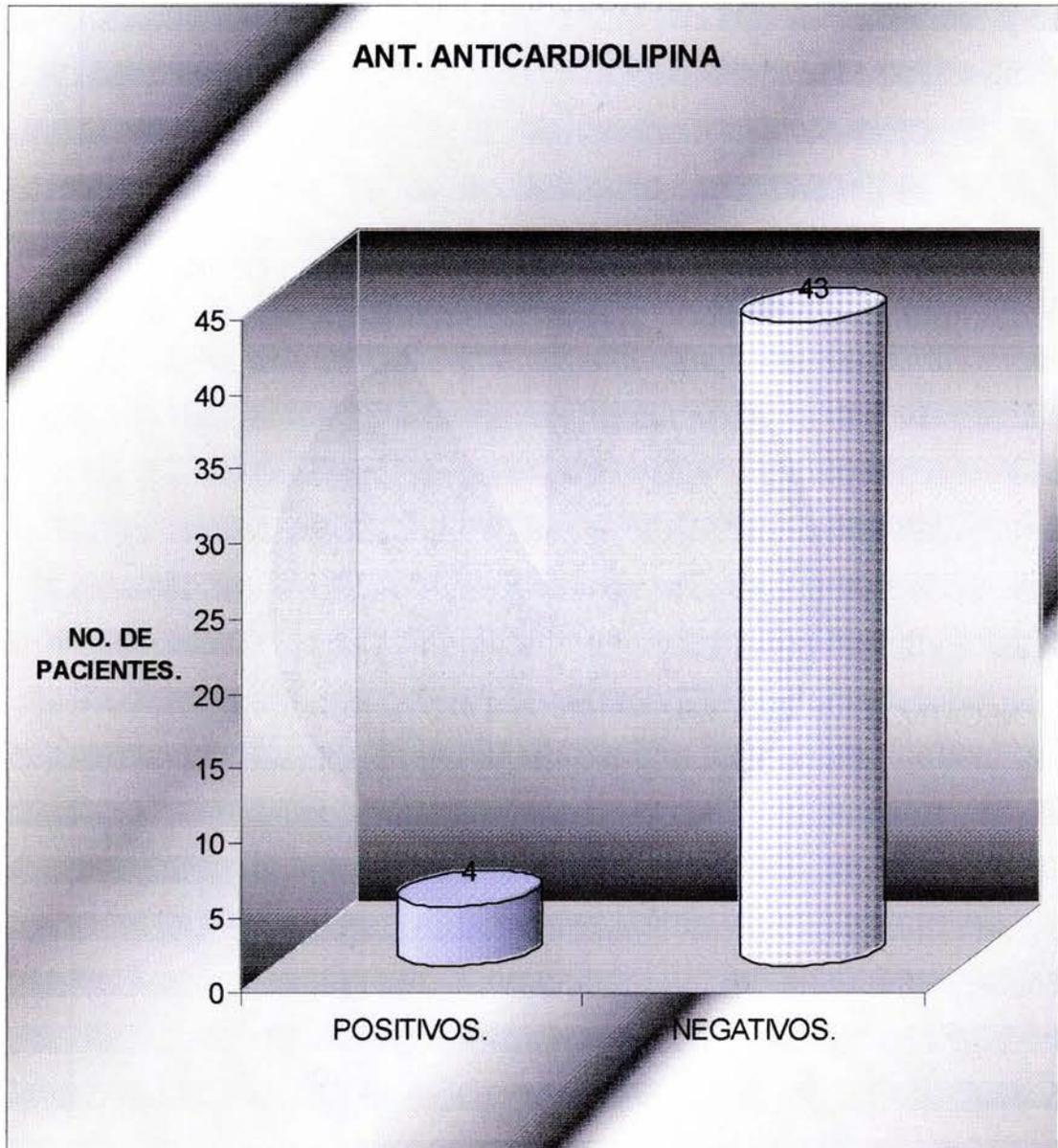
GRAFICA NO. 7

Los vasos mas afectados por ultrasonografía Doppler son: poplítea, tibial posterior, femoral, safena, e iliaca externa. Y de estos la poplítea con un total de 28 pacientes, le sigue la tibial posterior con 27 pacientes, la menos frecuente fue la iliaca externa con 7 pacientes (grafica no. 8).



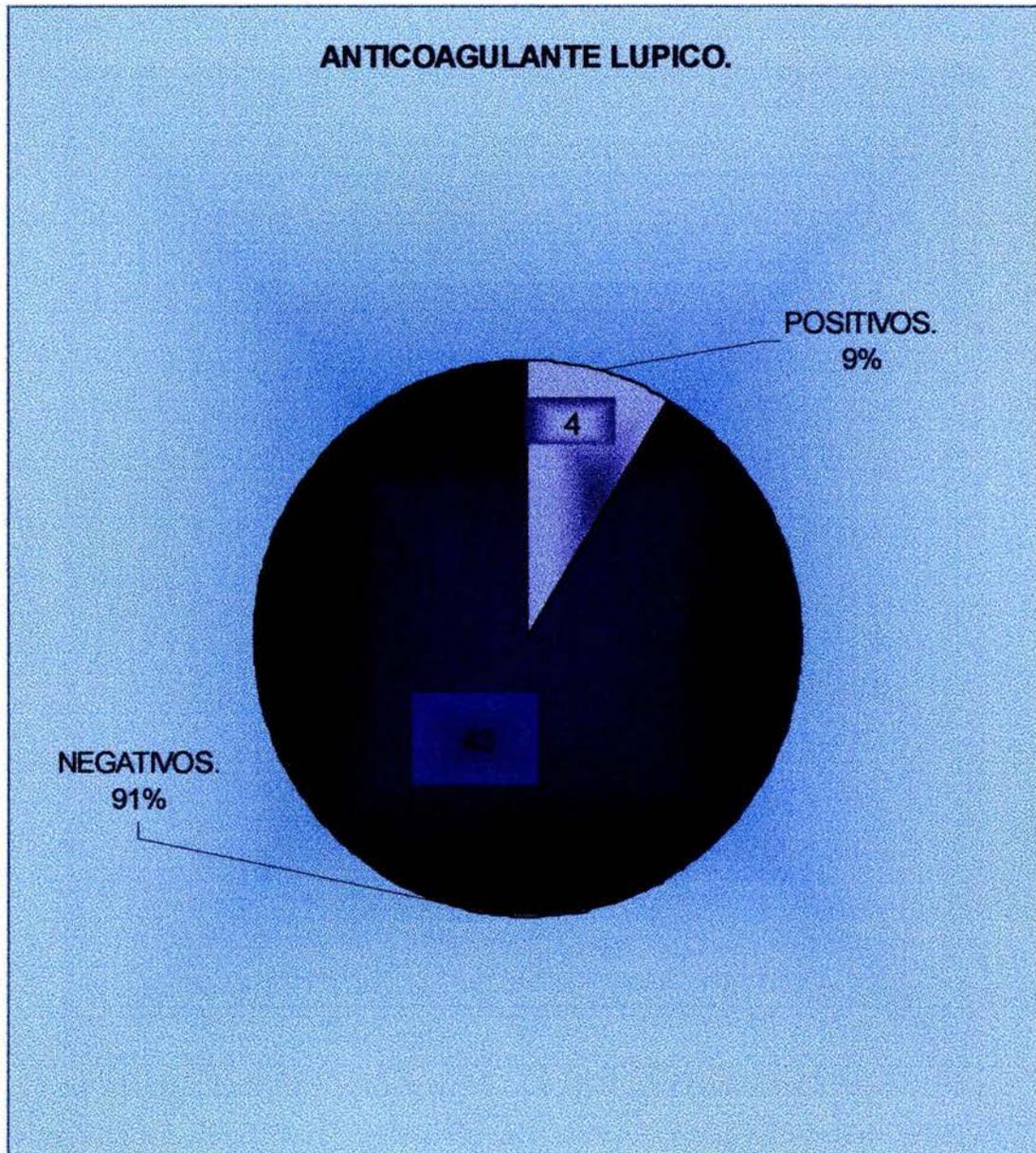
GRAFICA NO. 8,

A todas las pacientes se les solicito anticuerpos anticardiolipina (100%), de las cuales solo 4 pacientes presentaron positividad que representa 9%. (Grafica 9).



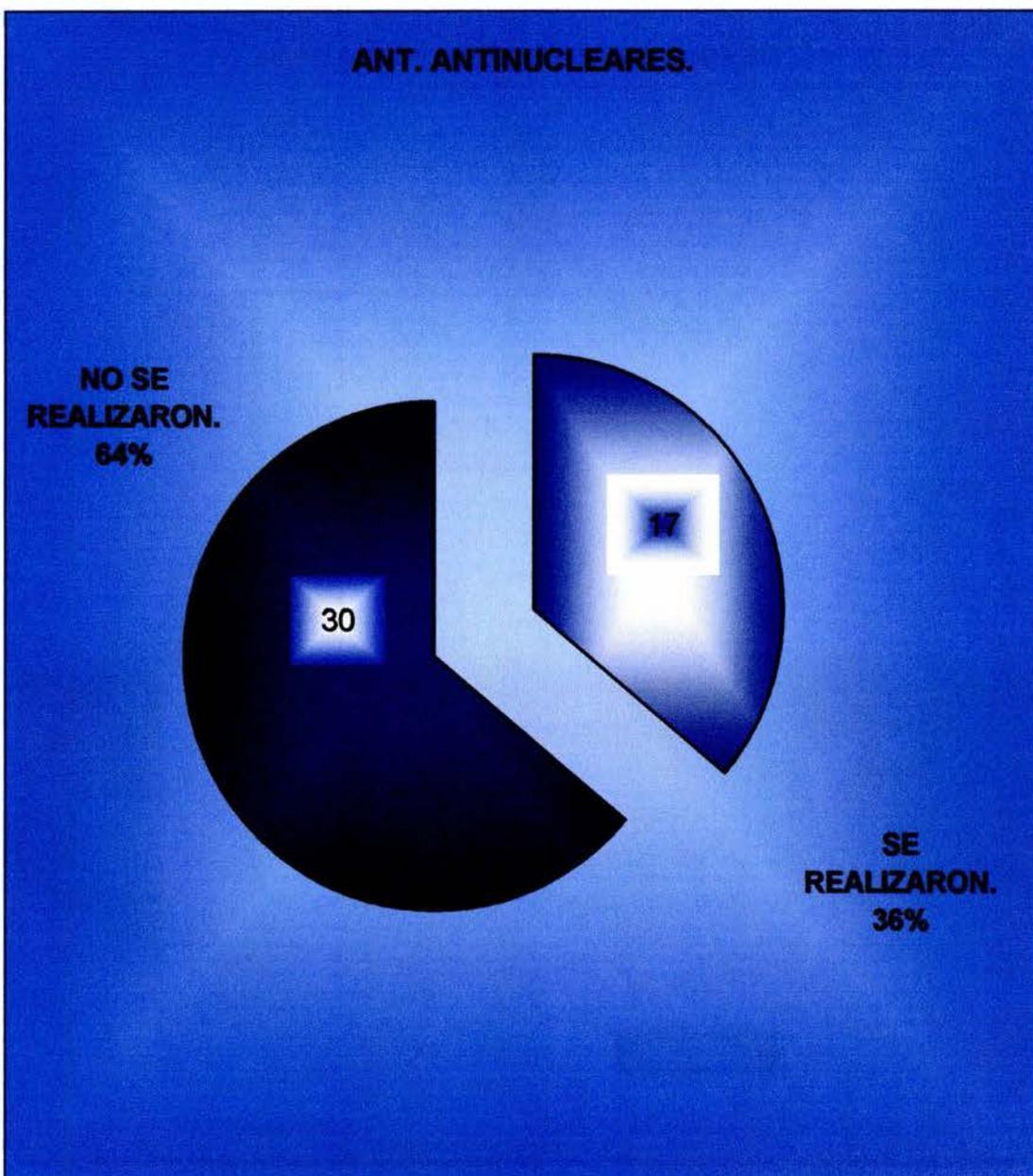
GRAFICA NO. 9

A todas las pacientes se les realizo anticoagulante lúpico (100%), de las cuales solo 4 fueron positivas y representa el 9%. Las 4 pacientes presentaron SAAF (grafica no.10).



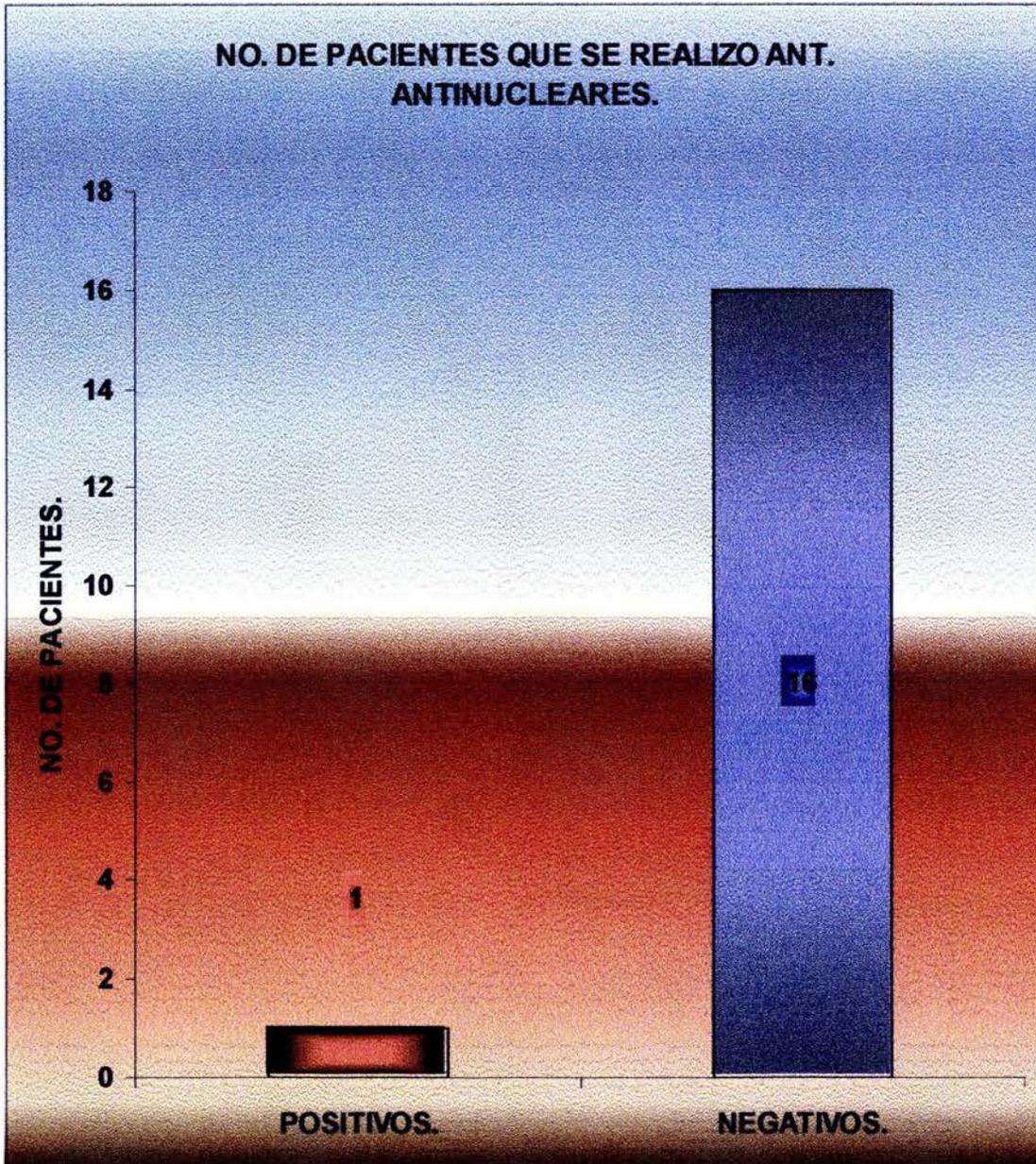
GRAFICA NO. 10

A 17 pacientes se les realiza anticuerpos antinucleares que representa el 36 %, el resto se ignora la causa por lo que no se realiza. (Grafica 11).



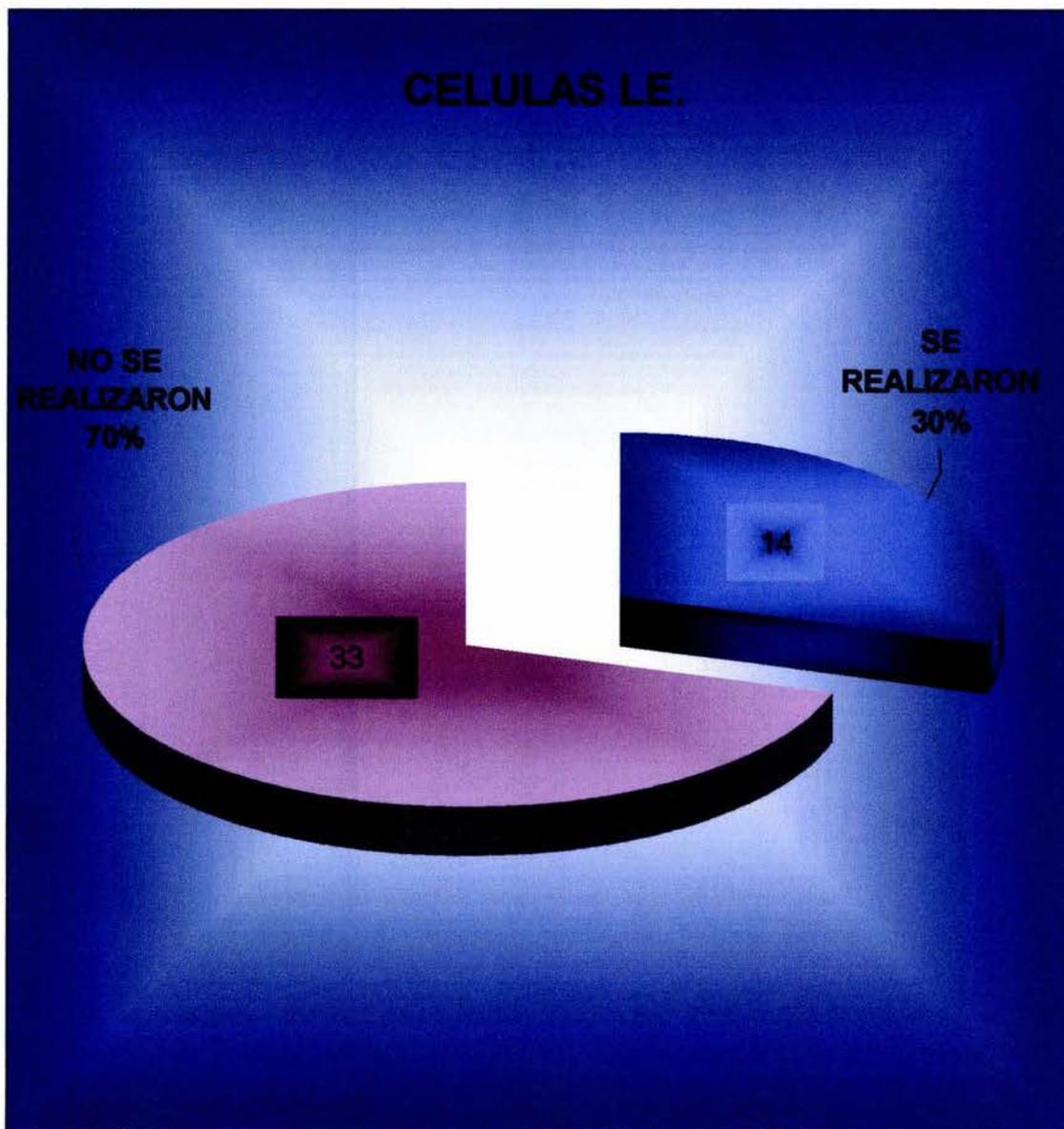
GRAFICA NO. 11

A las pacientes que se les realiza determinación de anticuerpos antinucleares fueron 17 de las cuales solo una con resultado positivo, que representa el 5.8% (grafica 12).



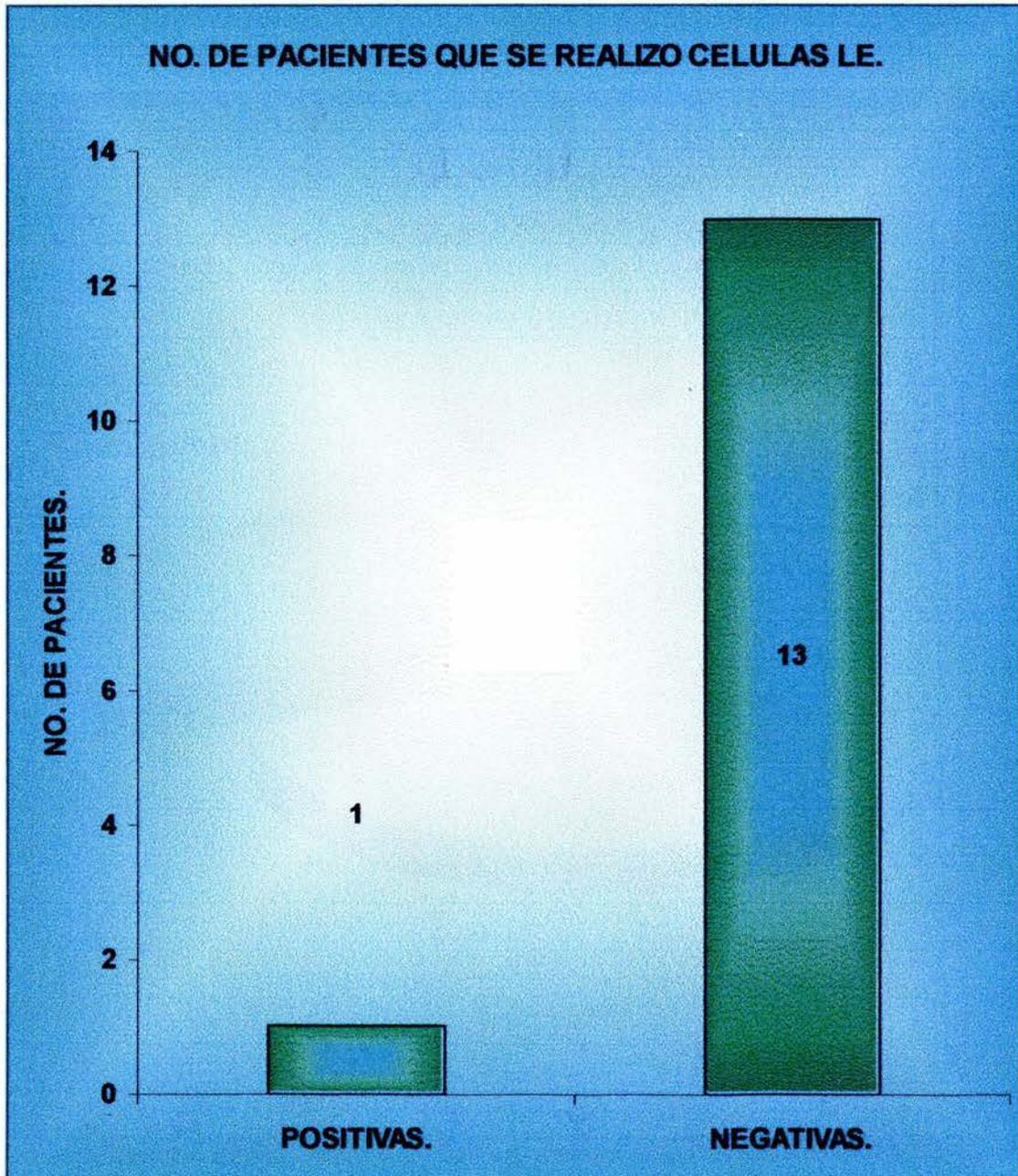
GRAFICA NO. 12

Se solicito anticuerpos de células LE, de las 47 pacientes 14 se les realiza, se ignora el porque a las demás pacientes no se hizo la determinación, el valor porcentual esta en la siguiente grafica. (Grafica 13).



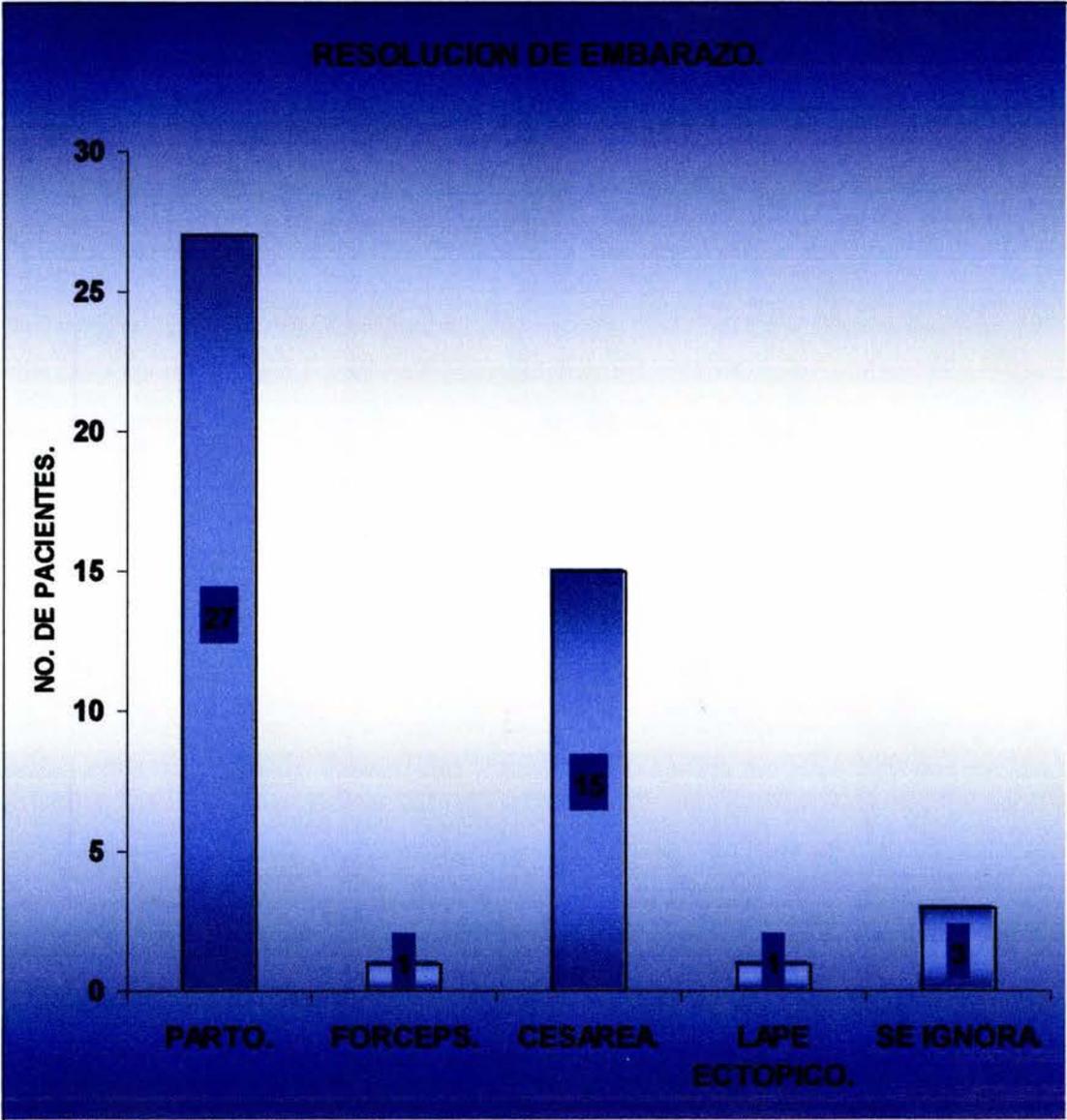
GRAFICA NO.13

De las 14 pacientes que se determino anticuerpos de células LE solo una es positiva, (grafica no.14).



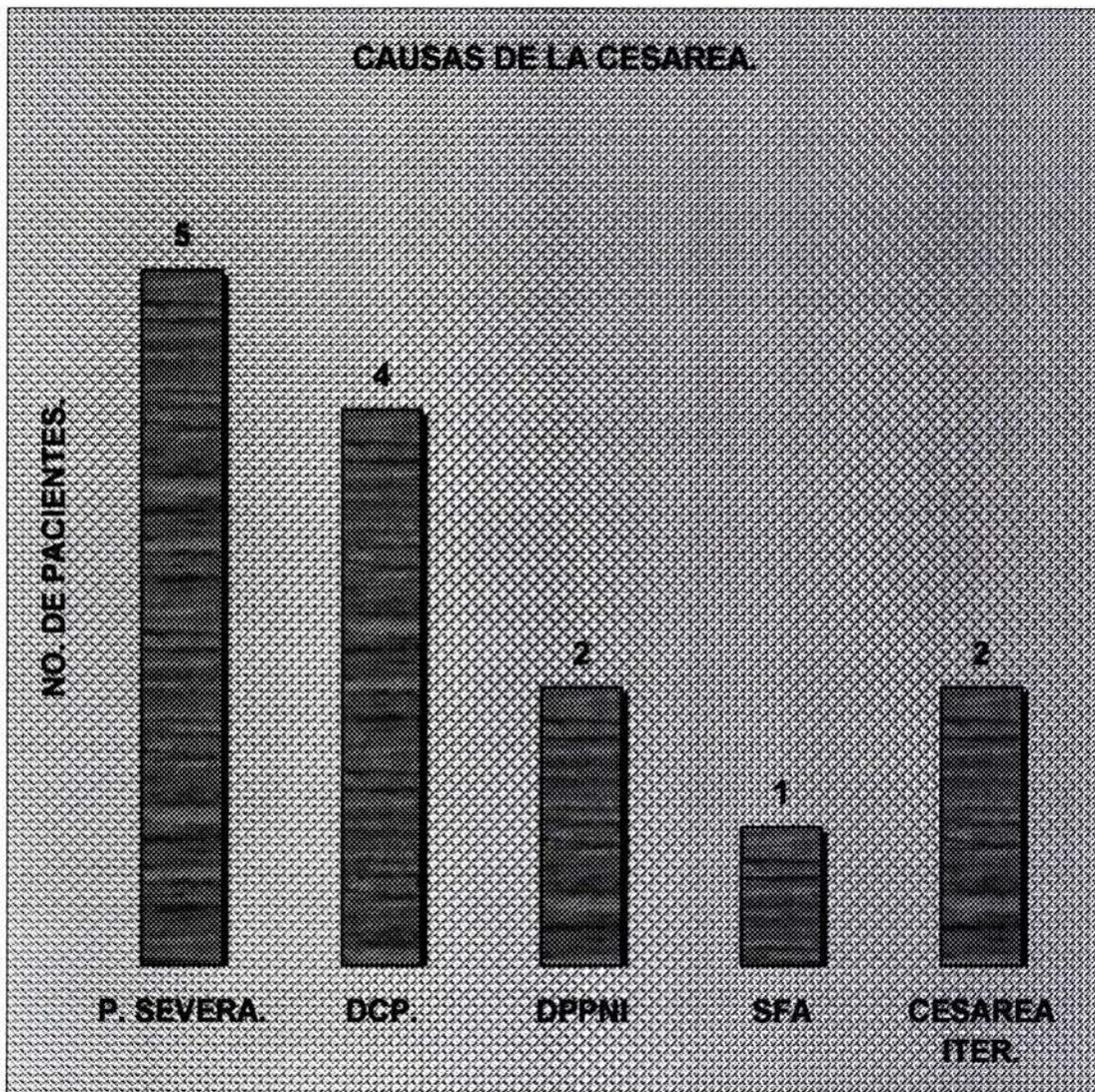
GRAFICA NO. 14

La resolución del embarazo fue: 27 pacientes se atendió por parto eutócico, una paciente se le aplicó fórceps Simpson por expulsivo prolongado, 15 pacientes se le realizó cesárea, a una paciente se le realizó LAPE por embarazo ectópico, (gráfica 15).



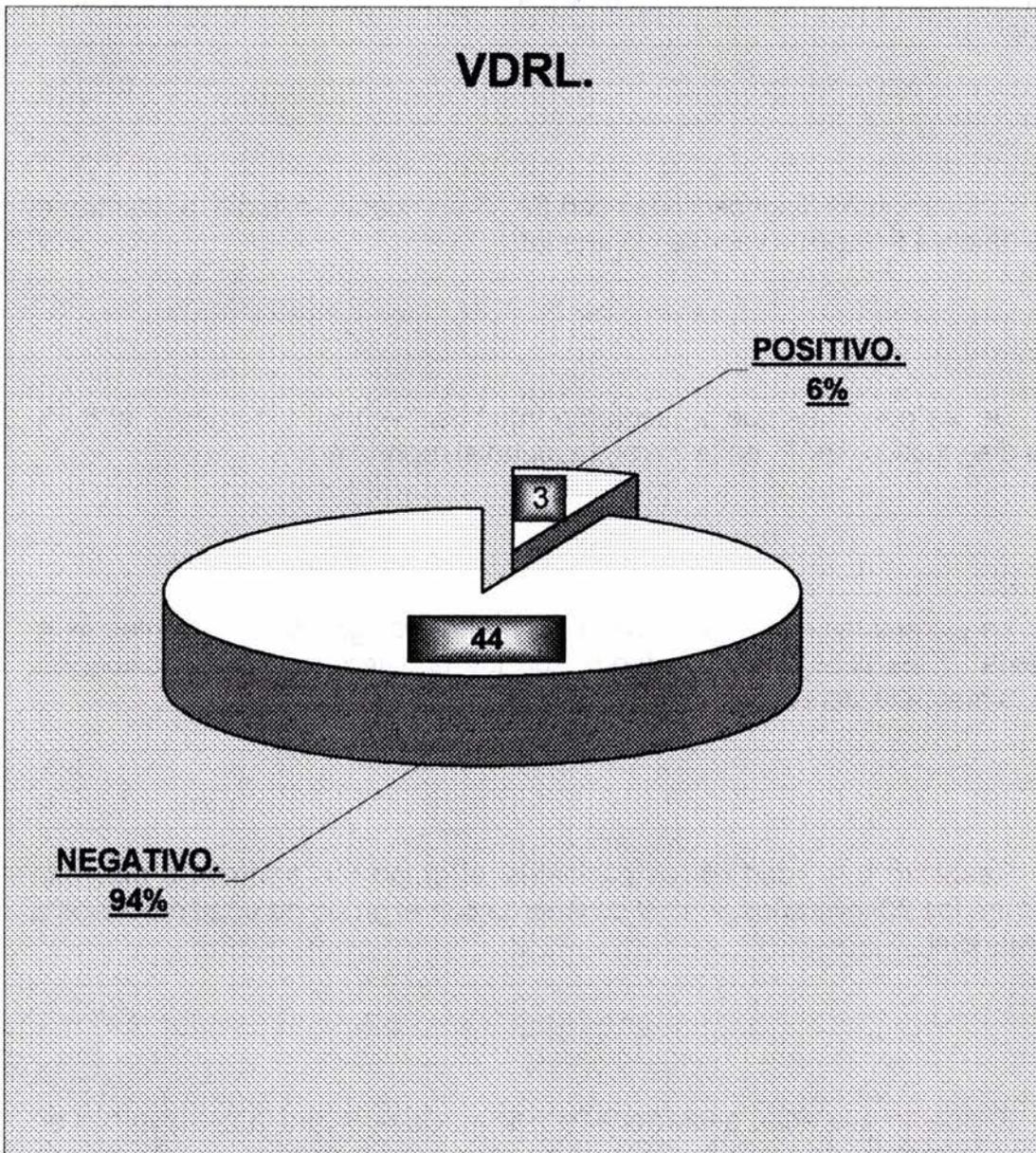
GRAFICA NO. 15

A las pacientes atendidas por cesárea: la primera causa de esta fue por Preeclampsia Severa y una de ellas presenta síndrome de Hellp, con un total de 5 pacientes y su valor porcentual de 33.3% de las cesáreas. La segunda causa fue desproporción cefalopélvica 4 pacientes con el 26.6%, 2 pacientes por DPPNI con el 13.3%, una por Sufrimiento fetal agudo 6.6% y finalmente dos pacientes se operaron por cesárea iterativa con un 13.3% (grafica 16).



GRAFICA NO. 16

A todas las pacientes se les determina VDRL (100%), de las cuales solo 3 fueron positivos que representa el 6%, estas tres pacientes presentaron SAAF. (Grafica 17).



GRAFIACA NO. 17

ANALISIS DE RESULTADOS.

Una patología inmunológica muy recientemente estudiada, fue descrita en 1983, afecta en un 80% a mujeres, el análisis de los resultados se harán haciendo una comparación entre el estudio y lo reportado por la literatura mundial.

Las pacientes diagnosticadas con SAAF en nuestro estudio, presentan el 100% de ellas trombosis venosa y/o arterial.

De las pacientes que presentaron trombosis venosa y/o arterial, el 8.5% se les diagnostico SAAF, en la literatura mundial reporta el 2%.

La extremidad inferior mas afectada en nuestro grupo de pacientes es la izquierda y los vasos mas afectados son los poplíteos y tibiales posteriores como lo marca la literatura.

Respecto a la edad de las pacientes, el grupo con frecuencia más alta esta entre los 20 y 40 años, lo cual concuerda con el grupo de edad reportado a nivel mundial.

Respecto a la edad gestacional la frecuencia mas alta la observamos en el tercer trimestre con un 76% (32 a 37 semanas de gestación), en el segundo trimestre con un 19% y en el primer trimestre con un 5%. Porcentajes que tienen una correlación similar a lo reportado en el mundo.

En cuanto al nivel de gestas concluimos que la frecuencia mas alta es en multigestas (con 3 o mas embarazos) con un 44.6%, en secundigestas en un 40.4% y en primigestas con un 14.8%. No contamos con reportes estadísticos a nivel mundial para hacer la correlación.

Las pacientes con diagnostico de trombosis venosa y/o arterial que se estudiaron, se observo que el 40.4% tienen una perdida (aborto), de un 8.5% dos perdidas, y el 51% restante no presentan perdidas. Concluyendo que en nuestro estudio, observamos que un 49% presentan perdidas gestacionales, contra el de la literatura mundial que va del 14% al 40%.

Todas las pacientes con perdidas gestacionales en nuestro estudio, tuvieron lugar en el primer trimestre del embarazo.

Los métodos diagnósticos utilizados, don similares a los pública la literatura mundial.

Respecto al resultado de VDRL, en nuestro estudio fue el 75% de positividad, para las pacientes diagnosticadas con SAAF. A nivel mundial se reporta en un rango de 40 a 69%.

El tratamiento empleado en nuestro grupo de estudio, que a base de heparina con una dosificación y duración similar a lo utilizado a nivel mundial. La HBPM no se emplea en este grupo de pacientes por su alto costo, tampoco se utilizaron esteroides.

Las complicaciones que se presentaron en las pacientes que cursaron con trombosis venosa y/o arterial fueron Preeclampsia Severa (5 pacientes),

síndrome de Hellp (una paciente). De las pacientes con SAAF fue Preeclampsia severa (dos pacientes). Reportando de forma similar la literatura mundial.

CONCLUSIONES.

Las pacientes con trombosis venosa y/o arterial, el 8.5% presento SAAF.

Las pacientes con trombosis venosa y/o arterial en un 40.4% han tenido una perdida gestacional.

La extremidad pélvica mas afectada es la derecha y el vaso sanguíneo mas afectado es el poplíteo.

Los métodos diagnósticos utilizados en nuestras pacientes fueron los correctos.

El tratamiento empleado en estas pacientes es solo con monoterapia, ya que no se emplea esteroides ni ácido acetilsalicílico.

La complicación mas frecuente en estas pacientes es Preeclampsia severa.

La vía de resolución del embarazo fue normada por causas obstétricas y no determinado por la patología de base.

Contar con los recursos humanos e infraestructura para la determinación de anticuerpos antifosfolipidos en nuestro hospital, seria de gran utilidad, disminuiría el costo, acortaría el tiempo de diagnostico, dando así un tratamiento eficaz y un pronostico favorable.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Múltiples autores. Recopilación de artículos, síndrome anticuerpos antifosfolípidos. 2003. Mex.
2. Reece EA, Gabrielli S, Cullen MT, Zheng XZ, Hobbins JC, Harris EN. Recurrent adverse pregnancy outcome and antiphospholipid antibodies. *AM J Obstet Gynecol* 1990.
3. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992.
4. Feinstein DI, Rapaport SI. Acquired inhibitors of blood coagulation. *Prog Hemost Thromb.* 1972.
5. Bick RL, Baker WF. The antiphospholipid and thrombosis syndromes. *Med Clin North Am* 1994.
6. Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, 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.
7. Nuevo volumen de "Reumatología al Día" en VIII Congreso Ecuatoriano de Reumatología en la ciudad de Quito y con la "Reunión de Consenso" de la Sociedad Ecuatoriana de Reumatología (SER) sobre "Síndrome Antifosfolípidos" (SAF).
8. Kocheraur NK, Branch DW, Rote NS. A new postpartum syndrome associated with antiphospholipid antibodies. *Obstet gynecol* 1987.
9. Sánchez Rodríguez JA, Oterino M, Fernández H. Incidencia del síndrome antifosfolípido en las manifestaciones clínicas y biológicas del LES. *Rev. Clin esp.* 1997.
10. Reyes Iglesias Y, Ortiz A. Coexistence of primary antiphospholipid syndrome and protein deficiency in Hispanic men with ischemic stroke. *South Med J* 1998.
11. Ayres MA, Sulak PJ. Pregnancy complicated by antiphospholipid antibodies. *South Med J* 1991;84:266.
12. Lubbe WF, Liggins GC. Lupus anticoagulant and pregnancy. *Am J Obstet gynecol* 1985.
13. Kutteh WH, Lyda EC, Abraham SM, Wacholtz MC. Association anticardiolipin antibodies and pregnancy loss in women with systemic lupus erythematosus. *Fertil Steril* 1993.
14. Triplett DA, Harris EN. Antiphospholipid antibodies and reproduction. *Am J Reprod Immunol* 1989.
15. Rote NS, Walter A, Lyden TW. Antiphospholipid antibodies – lobsters or red herrings ? *Am J reprod Immunol* 1992.
16. Mackworth – Young CG, Loizou S, Walport MJ. Primary antiphospholipid syndrome; features of patients with raised

- anticardiolipin antibodies and no other disorders. *Ann Rheum Dis* 1989.
17. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derken RHWM, Machin SJ, Barqueiro J, Out HJ, Harris EN, Vilardell-Torres M, Hughes GRV. The primary antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)* 1989.
 18. Out HJ, Bruinse HW, Derksen RHWM. Antiphospholipid antibodies and pregnancy. *Hum Reprod* 1991.
 19. Triplett DA. Antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Am J reprod Immunol.* 1989.
 20. Brown HL. Antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol* 1991.
 21. MacLachlan NA, Elder MG. Antiphospholipid antibodies and fetal loss – proposed mechanisms. En : Harris EN, Exner T, Hughes GVR, Asherson RA. *Phospholipid – Binding antibodies*, CRC Press, Boca Raton, 1991.
 22. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid antibodies syndrome. *N Engl J Med* 2000.
 23. Spinnato JA, Clark AL, Peirangeli SS, Harris EN. Intravenous immunoglobulin therapy for the antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Am J obstet Gynecol.* 1995.
 24. Lockshin M. Answers to the antiphospholipid antibodies syndrome. *N Engl J Med* 1995, 2001.
 25. Triplett DA. Coagulation assays for the lupus anticoagulant: review and critique of current methodology. *Stroke* 1992.
 26. Berba LK, Triplett DA. A Report on the first international workshop for lupus anticoagulant identification. *Clin Exp Rheumatol* 1991.
 27. Asherson RA, Cervera R. The antiphospholipid syndrome: a syndrome in evolution. *Ann Rheum Dis* 1992.
 28. Exner T, Triplett D. lupus anticoagulants; Characteristics, methods of laboratory detection and some clinical association. En: Harris EN, Exner T, Hughes GRV, Asherson RA (eds) *Phospholipid – Binding antibodies* CRC press, Boca Raton 1991.
 29. Harris EN, Gharavi AE, Patel SP, Hughes GRV. Evaluation of the anticardiolipin antibody. *Clin Exp Immunol* 1987.
 30. Legnani C, Palareti G, Boggian O, Covallaroni K, Oca G, Lo Manto G, Abate C, Coccheri S. An evaluation of several laboratory tests and test combinations in the detection of lupus anticoagulant. *Int J Clin Lab Res* 1992.
 31. Ávila L.M.*, Escobar M*, Barrios N*, Guevara J*, Gamboa MC***, Sanz E**, Gaitán P**, Ruiz JA**. Anticoagulante lúpico y otros APL en el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Santafé de Bogotá año 2002.

32. Asherson RA, Cervera R. anticardiolipin antibodies, chronic biologic false – positive tests for syphilis and other antiphospholipid antibodies. En: Wallace DJ, Hahn BH (eds), Dubois lupus erythematosus, fourth edition, Lea & Febiger, London 1993, 1999.
33. Balash J, López –Soto A, Font J, Puerto B, Lupus anticoagulant as a marker of autoimmunity in recurrent pregnancy loss; a case report Eur J Obstet Gynecol reprod Biol 1991
34. Krause I, Blank M, Gilbrut B, Shoenfeld Y. The effect of aspirin on recurrent fetal loss in experimental antiphospholipid syndrome. Am J Reprod Immunol 1993.
35. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L, Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies. Br Med J. 1997.
36. Out HJ, Bruinse HW, Derksen RHW. Antiphospholipid antibodies and pregnancy. Hum Reprod 1991.
37. Balasch J, Font J. Prophylaxis of fetal losses in the antiphospholipid syndrome. En: The antiphospholipid syndrome, edition By RA Asherson y cols., CRC Press, Boca Raton 1996.
38. Out HJ, Bruinse HW, Christiaens GCML, Van Vliet M, De Groot PG, Nieuwenhuis HK, Derksen RHW. A prospective, controlled multicenter study on the obstetric risks of pregnant women with antiphospholipid antibodies. AM J Obstet Gynecol 1992.
39. Lockshin MD, Druzin ML, Qamar T, Prednisone does not prevent recurrent fetal death in women with antiphospholipid antibody. Am L Obstet Gynecol 1998.
40. Carter BL. Therapy of acute thromboembolism with heparin and warfarin. Clin Pharm 1991.
41. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al. The weight – based heparin dosing nomogram compared with a standard care nomogram. Ann Inter Med. 1993.
42. Dechavanne M, ville D, Berruyer M, et al. Randomized trial of a low-molecular-weight heparin vs adjusted dose subcutaneous standard heparin in the prophylaxis of deep-vein thrombosis after elective hip surgery. Hemostasis 1989; 1:5-12.
43. Imperiale TF, Speroff T. A meta-analysis of methods to prevent venous thromboembolism following total hip replacement. JAMA 1994; 271:1780-1785.
44. Fejgin Md. Lourwood DI. Low molecular weight heparins and their use in Obstetrics and Gynecology. Obstet Gynecol Surv 1994;49:424-431.
45. Thomson AJ, Walker ID, Greer JA. Low-molecular-weight heparin for immediate management of thromboembolic disease in pregnancy (letter). LANCET 1998; 352:1904.
46. Nelson-Piercy C, Letsky EA, de Swiet M. Low-molecular-weight heparin for obstetric thrombo-prophylaxis: experience of sixty-nine

- pregnancies in sixty-one women at high risk. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:1062-1068.
47. Hunt B, Doughty H-A, Majumdar G, et al Thrombo-prophylaxis with low molecular weight heparin (Fragmin) in high risk pregnancies. *Thromb Haemost* 1997; 77:39-43.
 48. Biomback M, Bremme K, Hellgren M, Siegbahn A, Lindberg H, Thromboprophylaxis with Low molecular weight heparin, "Fragmin" (Dalteparin), During pregnancy a longitudinal safety study. *Blood Coagul fibrinolysis* 1998;9: 1-9.
 49. Weitz JL. Low-molecular-weight heparin. *N E J M* 1997; 337:688-689.
 50. Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Buller HR et al. Low-molecular-weight heparin versus standart heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. *LANCET* 1992;340:152-156.
 51. Biomback M, Bremme K, Hellgren M, Lindberg H. A Pharmacokinetic study of dalteparin (Fragmin) during late pregnancy blood coagul fibrinolysis. 1998; 9:343-350.
 52. Branch Dw, Silver R, Pierangeli S, et al Antiphospholipid antibodies other than lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in women with recurrent pregnancy loss, fertile controls and antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol* 1997; 89:549-555.
 53. Matzsch T, Bergquist D, Bergquist A, Hodson S, Dawes J, Hedner U, et al. No trasplacental passage of heparin or an enzymatically depolymerized low molecular weight heparin. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1991; 2:273-278.
 54. Omri A, Delaloye JF, Anderson H, Bachmann F, LMW Heparin novo (LHN-1) does not cross the placenta during the second trimester of pregnancy. *Thromb Haemost* 1989; 61:55-6.
 55. Kher A, Wahlberg TB, low molecular weight heparin as thromboprophylaxis in pregnancy. *Haemostasis* 1994; 24:55-56.
 56. Aiach M, Alhenc-Gelas M, Daffos F, Forestier F, Sole Y, Absence of transplacental passage of fragmin (Kabi) during the second and the third trimesters of pregnancy. *Thrombosis and haemostasis* 1992; 67(1): 180-181.
 57. Kanthou C, Melissari E, Monte G, Parker CJ, Pemberton KD, Wilson NV, use of low molecular weight heparin in pregnancy. *Thrombosis and Haemostasis* 1992; 68(6): 652-56.
 58. Hafner G, Kelbel C, Prellwitz W, Schinzel H, Weileman LS. Use of low molecular weight heparin as an anticoagulant in pregnancy. *Deutsche medizinische wochenschrift*. 1994;119:1497-1500.
 59. Jacobsen B, Rasmussen C, Wadt J, Tromboembolic prophylaxis with low molecular weight heparin during pregnancy. *International journal of gynecology and obstetrics* 1994; 47:121-125.
 60. Borg J-Y, et al. Can low molecular weight heparin be used in pregnant women?. *Annales de Medecine Interne* 1996;147 (1): 45-7.

61. Fejgin MD, Lourwood DL, Low molecular weight heparin and their use in obstetrics and gynecology. *Obstetrical and gynecological survey* 1994;49 (6):424-431.
62. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332:1330-1335.
63. Sturridge F, De Swiet M, Letsky E. The use low molecular weight heparin for thromboprophylaxis. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101: 69-71.
64. Dulitzki M, Pauzner R, Langevitz P, Pras M, et al. Low Molecular Weight during pregnancy and delivery: Preliminary experience with 41 pregnancies. *Obstetrics and Gynecology* 1996;87:380-383.
65. Lensing A.W.A, Prandoni P, Prins M.H, y Buller H.R. Deep vein trombosis. *THE LANCET* 1999;353:479-485.
66. Dr. Jaime Benitez Solís** Dr. Mario Baquerizo Alvarez.* Dr. Pedro Valdivieso Rivera .* Tratamiento actualizado con HBPM en pacientes embarazadas con síndrome Ac ANTIFOSFOLIPIDOS: Reporte de casos Ecuador 2002.
67. Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med.* 1980.
68. Balasch J, Font J, López – Soto A, Cervera R, Jové I, Casals FJ, Vanrell JA. Antiphospholipid antibodies in unselected patients with repeated abortion. *Hum Reprod* 1990.
69. Balasch J, Carmona F, López – Soto A, Font J, creus M, Fábregues F, Ingelmo M, VanrellJA, Low- dose aspirin for prevention of pregnancy losses in women with primary antiphospholipid syndrome. *Hum Reprod* 1993, 2000.
70. Silveira LH, Hubble CL, Jara LJ, Saway S, Martinez- Osuna O, Seleznick MJ, Angel J, O'BrienW, Espinoza LR, Prevention of anticardiolipin antibody- related pregnancy losses with prednisone and aspirin. *Am J Med* 1992, 1999.
71. Fishman P, Falach – Vanknine E, Zigelman R, Bakimer R, Sredni B, Daldetti M, ShoenfeldY. Prevention of recombinant interleukin – 3. *J Clin invest* 1993.
72. Druzin ML, Lockshin MD, Edersheim TG, et al. Second-Trimester fetal monitoring and preterm delivery in pregnancies with systemic lupus erythematosus and/or circulating anticoagulant. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1503.
73. Rote Ns, Vog HT. The role of placental trophoblast in the pathophysiology of the antiphospholipid antibodies syndrome. *Am J Reprod Immunology* 1998.
74. Rojas Poceros. Recurrent fetal death and antiphospholipid antibodies syndrome. A case report *Ginecol Obstet Mex.* 1997.

75. Sebastián CL, Fundamentos de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. Primera edición 2003. editorial Masson Doyma México.
76. Efraín Pérez P. Atención integral de la Infertilidad (endocrinología, cirugía y reproducción asistida. Primera edición con McGraw-Hill Interamericana 2003.
77. Antonio Pollicer. Carlos Simón. Aborto Recurrente Cuadernos de Medicina Reproductiva. Editorial Panamericana, volumen 3, numero 2, 1997.2001 Madrid España.
78. Gleicher, Buttino, Elkayam, Evans, Galbraith, Gall, Sibai. Tratamiento de las complicaciones clínicas del embarazo. Tercera edición por Panamericana. Año 2000.
79. Lluís Cabero Roura. Riesgo elevado obstétrico. Masson. Barcelona España 1996.
80. Jorge Mario Gómez Jiménez*; Natalia Aguirre Zimmerman;Alejandro Quintero Galeano; Jader Gómez Gallego** Preeclampsia y anticuerpos antifosfolípidos. Ecuador 2003.
81. Dr. Renato Antonio Guzmán Moreno. Síndrome Antifosfolípido (Síndrome de Hughes). Clínica Saludcoop-Bogotá. 2004.
82. Alina Díaz Concepción. Instituto de Hematología e Inmunología Ciudad de La Habana. El síndrome antifosfolípido Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 1998;14(2):67-79.Formato .PDF.
83. Beverly A. Britt, MD. El síndrome anticardiolipina. Department of Anaesthesia. The Toronto HospitalToronto, Ontario, Canada 2003.
84. Restrepo Ochoa Orlando. Trombosis – Trombofilia en alto riesgo Obstetrico. Colombia 2002.
85. Niño Garcés Patricio, Cruz E. F. Cruz P.M. revisión de casos de mujeres con SAAF, tratadas con aspirina a bajas dosis y HBPM. Quito Ecuador 2003.
86. Sigler castañeda Athié, Trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. McGraw-Hill Interamericana Editores S. A. de C. V. México, D. F. 2001.