



11217

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA
"ISIDRO ESPINOZA DE LOS REYES"

"VALIDACIÓN DE LOS CRITERIOS CLÍNICOS
DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO"

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO
DE LA ESPECIALIDAD EN:

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

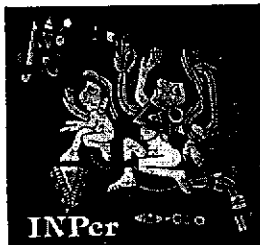
PRESENTA

DR. EUSEBIO FRANCISCO JAVIER ESTRADA
GARWOOD

0351666

PROFESOR TITULAR: DR. VALENTIN IBARRA
CHAVARRIA

TUTOR
DR. HECTOR BAPTISTA GONZALEZ



MEXICO, D.F.

2005



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.



Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e Impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Estrada Garwood Eusebio Francisco Javier

FECHA: 18/oct/03

FIRMA: [Signature]

“VALIDACIÓN DE LOS CRITERIOS CLÍNICOS DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO”

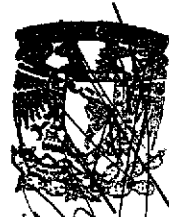
TUTOR
HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA “ISIDRO ESPINOZA DE LOS REYES”
DR. HÉCTOR BAPTISTA GONZÁLEZ

AUTOR
DR. EUSEBIO FRANCISCO JAVIER ESTRADA GARWOOD
MÉDICO CIRUJANO Y PARTERO UABC
RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE LA ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA “ISIDRO ESPINOZA DE LOS REYES”

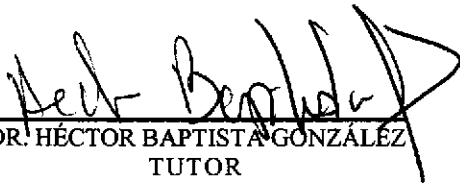




DR. VALENTÍN IBARRA CHAVARRÍA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.



DR. HÉCTOR BAPTISTA GONZÁLEZ
TUTOR

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA



DIRECCION DE ENSEÑANZA

A handwritten signature in black ink, which appears to read "Ricardo J. García Cavazos".

DR. RICARDO JUAN GARCÍA CAVAZOS
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
"ISIDRO ESPINOZA DE LOS REYES"

A handwritten signature in black ink, which appears to read "Carlos Julián Neri Méndez".

DR. CARLOS JULIAN NERI MÉNDEZ
SUBDIRECCIÓN DE EDUCACIÓN PROFESIONAL
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
"ISIDRO ESPINOZA DE LOS REYES"

AGRADECIMIENTOS

A DIOS POR TODAS LAS COSAS QUE ME HA DADO, OPORTUNIDADES,
SALUD, FUERZA Y ESPÍRITU PARA SEGUIR MI CAMINO

A MI ESPOSA CAROLINA Y MI HIJO DIEGO POR SU PACIENCIA, AMOR Y FÉ
DURANTE TODO ESTE TIEMPO Y SER EL MOTOR QUE DA FUERZA A MI
VIDA

A MIS PADRES (FRANCISCO, LINDA, GRACIELA) POR HABERME DADO LA
VIDA Y APOYO DURANTE TODO ESTE TIEMPO Y TENER FÉ EN MI

A LOS MAESTROS QUE SE PREOCUPARON POR MI ENSEÑANZA: DR. CRUZ,
DR. ANAYA, DR. CERNA, DR. ADAME, DR. ESPINO, DR. DE LA JARA, DR.
RAMÍREZ, DR. MOTA GONZÁLEZ, DR. BELTRAN, DRA. ENRÍQUEZ, DR. NERI,
DR. RODRÍGUEZ BOSCH, DR. HERRERÍAS, DR. ARANDA, DRA. ARTEAGA
Y MUY ESPECIALMENTE AL DR. HÉCTOR BAPTISTA GONZÁLEZ QUIEN SIN
SUS ENSEÑANZAS Y VISIÓN NO SERIA POSIBLE EL PRESENTE TRABAJO

A MIS COMPAÑEROS DE RESIDENCIA Y EN ESPECIAL A MIS COMPAÑEROS
Y COMPLICES: DR. GALICIA, DR. TOPETE, DRA. RUIZ, DRA. GARCÍA, DRA.
QUINTERO, DR. FLORES MACÍAS, DRA. GODÍNEZ.

INDICE

SINTEISIS	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
HISTORIA Y GENERALIDADES	9
Prevalencia	9
Patogenia	10
Diagnóstico diferencial	10
Criterios diagnósticos	11
Descripción clínica	12
Anticuerpos antifosfolípidos incidentales	14
Reactividad antifosfolípido	14
Asociaciones clínicas con anticuerpos antifosfolípido	15
Indicaciones para estudio laboratorial de anticuerpos antifosfolípido	15
Investigación de laboratorio	16
Estudios de investigación de anticoagulante lúpico	16
Consideraciones obstétricas	17
Manejo	17
JUSTIFICACIÓN	19
OBJETIVOS	19
HIPOTESIS DEL TRABAJO	19
DISEÑO DEL ESTUDIO	19
LUGAR Y DURACIÓN	19
UNIVERSO	19
UNIDADES DE OBSERVACIÓN	19
MÉTODOS DE MUESTREO	20
TAMAÑO DE LA MUESTRA	20
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	20
VARIABLES EN ESTUDIO	20
RECOLECCIÓN DE DATOS	24
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	25
PRUEBA PILOTO	27
ASPECTOS ÉTICOS	27
RESULTADOS	28
CONCLUSIONES	45
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47

SÍNTESIS

Introducción:

El diagnóstico del Síndrome de anticuerpos antifosfolípido (SAF), está en proceso continuo de actualización, tanto por la validez de los criterios clínicos empleados, como por el avance en la tecnología de las pruebas de laboratorio. La clasificación para SAF propuesta en Sapporo, plantea el criterio clínico de pérdida de la gestación como un elemento clave para la selección de las pacientes. Sin embargo, en un grupo de pacientes con la característica habitual de pérdida gestacional recurrente (PGR), como ocurre en la Clínica de riesgo Pregestacional del INPer, este criterio pierde su aplicabilidad ya que es una variable común a todas.

Objetivos:

Validar los criterios clínicos y de laboratorio en el diagnóstico del síndrome de anticuerpos antifosfolípido en un grupo de mujeres con pérdida gestacional recurrente.

Evaluar la concordancia de acuerdo al tipo de pérdida obstétrica y la alteración específica de laboratorio.

Hipótesis de trabajo

El tipo de anticuerpo antifosfolípido, presenta una concordancia > 0.81 con el tipo de pérdida muerte neonatal.

La presencia del tipo de anticuerpos antifosfolípido presenta un aumento de riesgo (OR) ≥ 2 de muerte intrauterina.

El anticoagulante lúpico es el mejor predictor de muerte intrauterina.

Material y métodos:

Mediante un estudio transversal de la cohorte de pacientes con pérdida gestacional recurrente (PGR) provenientes de la clínica de riesgo Pregestacional del Instituto Nacional de Perinatología. Se estratificaron en dos grupos, definiendo como casos aquellas mujeres con PGR y con diagnóstico de SAF y como controles a las mujeres con PGR pero con resultados negativos para integrar el diagnóstico de SAF. Mediante un cuestionario basado en los criterios de SAF de Sapporo, se recolectó la información sobre los antecedentes obstétricos, incluyendo las características de las pérdidas, así como datos clínicos de autoinmunidad y trombosis. Simultáneamente se contrastaron con los resultados de la evaluación serológica de los anticuerpos anticardiolipina (ACA), anticuerpos anti- β_2 -glicoproteína I (β_2 GPI), anticoagulante lúpico (AL) confirmado mediante el veneno de Russell, anticuerpos antinucleares (ANA) y cuenta de plaquetas (PTL).

VARIABLES DEPENDIENTES: Número de gestaciones, número de pérdidas, edad gestacional de la pérdida, tipo de pérdida, estudio de infertilidad, cuenta de plaquetas.

VARIABLES INDEPENDIENTES: Anticuerpos anticardiolipina (IgG, IgM, IgA), anticuerpos anti- β_2 GPI (IgG, IgM, IgA), anticoagulante lúpico (confirmado mediante el veneno de Russell) anticuerpos antinucleares (ssDNA, dsDNA, Sm, RnP, SSA, SSB, histona, Scl70).

Análisis estadístico:

Fase analítica:

Se aplicará la metodología de pruebas diagnósticas. Para establecer la concordancia entre la determinación de acuerdo al tipo de pérdida obstétrica y la alteración específica de laboratorio, se aplicará la prueba de coeficiente de phi presentando los datos en una tabla de 2x2, registrando el coeficiente $r\theta$ obtenido, el coeficiente $r\theta$ máximo y el coeficiente de $r\theta$ corregido. La hipótesis se valida cuando se obtiene un coeficiente de $r\theta \geq 0.81$.

Resultados:

Se evaluaron 528 pacientes con pérdida gestacional recurrente (PGR). Con edad promedio de 30 años, presentándose en la mayoría de las pacientes 77.2% el aborto en cualquiera de sus modalidades en su historia obstétrica. Con 316 pacientes cumpliendo con los criterios clínicos de Sapporo y dentro de todas las pacientes 82 con criterios clínicos y de laboratorio presentes (SAF). Los diferentes marcadores serológicos se relacionaron con diferentes variables clínicas siendo las más significativas parto pretérmino y muertes intrauterinas. Los criterios de Sapporo se relacionaron con el número de gestaciones, abortos, pérdidas en total, 3 o más abortos consecutivos menores de 10 semanas, partos pretérmino, muerte intrauterina, muerte neonatal temprana y restricción del crecimiento intrauterino.

Palabras Clave: Síndrome de anticuerpos antifosfolípido. Anti- β_2 -glicoproteína-I. Anticoagulante lúpico. Pruebas diagnósticas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

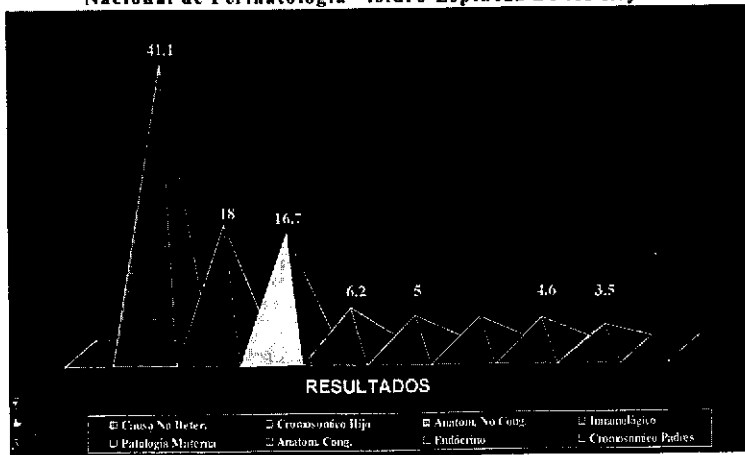
El Síndrome de anticuerpos antifosfolípido-proteína es una enfermedad autoinmune caracterizada por la producción heterogénea de autoanticuerpos, con expresión clínica de trombosis vascular y pérdida gestacional:

Para enfrentar a la complejidad clínica y la heterogeneidad en la producción de autoanticuerpos, se emitió una reunión de consenso en la Ciudad de Sapporo, Japón⁽⁵⁾, denominado International Consensus Statement on Preliminary Classification Criteria for Definite Antiphospholipid Syndrome y conocido comúnmente como los criterios de Sapporo. Este criterio considera, dos indicadores clínicos, trombosis vascular y complicaciones de la gestación y dos pruebas de laboratorio, anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico. Un caso se define como aquel que presenta al menos un criterio clínico y un criterio de laboratorio.

Las ventajas de este consenso es que permite uniformar los criterios en la identificación de la enfermedad; Sin embargo, presenta la desventaja de no ser aplicable en todos los casos. Sin embargo, excluye a las mujeres nuligestas o fuera de la edad reproductiva, así como pacientes de sexo masculino y las edades pediátricas. También no considera a los otros datos clínicos reportados ampliamente en la literatura como las afecciones del sistema nervioso central, las citopenias diversas, las alteraciones reumáticas, vasculitis y demás problemas de circulación periférica, etc.

Una situación particular en nuestro medio es la atención de las pacientes con pérdida gestacional recurrente (PGR). Este tipo de pacientes son sometidas a la evaluación protocolaria y determinar las etiologías asociadas a su falla reproductiva. En la experiencia institucional más del 40 % de las mujeres no tienen causa identificada, mientras que una frecuencia cercana al 6 %, están relacionadas con enfermedades autoinmunes (figura 1). Debido a que los criterios clínicos de SAF contemplan como tal a la pérdida de la gestación, este instrumento altera su validez al aplicarse en una población donde todos los sujetos de estudio tienen pérdida de la gestación con etiología diversa (anatómica, genética).

Figura 1. Diferentes causas de pérdidas de las pacientes de riesgo pregestacional en el Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinoza De los Reyes"



Validación de los criterios clínicos del síndrome antifosfolípido

En los criterios de Sapporo, se establece la advertencia que en el estudio de mujeres con más de un tipo de morbilidad en el embarazo, se deberá alentar la estratificación de las mujeres de acuerdo al tipo de pérdida. Esto es, que se deberán de validar los criterios clínicos y de laboratorio en el contexto particular de acuerdo a las características de la población de estudio.

Tabla 1

Estatutos del Consenso Internacional en los criterios preliminares para la clasificación del síndrome antifosfolípido*	
Criterios clínicos	
Trombosis vascular	Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial venosa o microvascular, el cual ocurre en cualquier tejido u órgano
Complicaciones del embarazo	Una o más muertes fetales inexplicables en fetos morfológicamente normales en o después de las 10 semanas de gestación o Uno o más partos pretérmino de fetos morfológicamente normales en o antes de las 34 semanas de gestación o Tres o más abortos espontáneos consecutivos inexplicables antes de las 10 semanas de gestación
Criterios laboratoriales ¹	
Anticuerpos anticardiolipina	Anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM a niveles moderados o altos en sangre en 2 o mas ocasiones con al menos 6 semanas de separación ² .
Anticoagulante lúpico	Anticuerpos anticoagulante lúpico detectados en sangre en dos o mas ocasiones con al menos 6 semanas de separación.
* El diagnóstico definitivo de síndrome antifosfolípido requiere de la presencia de al menos uno de los criterios clínicos y al menos de uno de los criterios laboratoriales. No se proponen límites en el intervalo entre el evento clínico y los hallazgos positivos de laboratorio.	
¹ Los siguientes anticuerpos antifosfolípido no están actualmente incluidos en los criterios laboratoriales: Anticardiolipina A, anticuerpos anti- β_2 -glicoproteína I y anticuerpos antifosfolípido dirigidos contra otros fosfolípidos que no sea anticardiolipina o contra otras proteínas fijadoras de fosfolípidos que no sea la β_2 -glicoproteína I ligada a cardiolipina.	
² El límite utilizado para distinguir los niveles altos o moderados de anticuerpos anticardiolipina de los niveles bajos no han sido estandarizados y dependerán de la población en estudio. Muchos laboratorios utilizan las 15 o 20 unidades "antifosfolípido" internacionales como el límite para separar los bajos de los niveles moderados de anticuerpos anticardiolipina. Otros definen como el límite 2.0 a 2.5 veces el nivel medio de anticuerpos antifosfolípido o como la percentila 99 de los niveles anticardiolipina dentro de una población normal. Hasta que no se establezca un consenso internacional cualquiera de las tres definiciones parece razonable ⁽¹⁰⁾ .	

HISTORIA Y GENERALIDADES

El síndrome antifosfolípido o síndrome de Hughes se caracteriza por trombosis venosa o arterial, pérdida gestacional recurrente y la presencia de anticuerpos antifosfolípido.

El síndrome fue primero descrito en 1983 por Graham Hughes como el síndrome anticardioplipina⁽¹⁾. Este término fue después reemplazado por el término síndrome antifosfolípido cuando se aclaró que los anticuerpos en contra de fosfolípido además de cardioplipina también se asociaban a las manifestaciones clínicas del SAF. Los anticuerpos antifosfolípido que principalmente se asocian al SAF son los siguientes:

1.-Anticuerpos anticardioplipina (ACA) o anticuerpos contra otros fosfolípidos negativamente cargados. Ej. Fosfatidilserina, fosfatidilinositol, ácido fosfatídico y fosfatidilglicerol.

2.-Anticoagulante lúpico (AL) los cuales son inmunoglobulinas dirigidas contra proteínas plasmáticas (protrombina o aneplina V) que se fijan a fosfolípidos; AL bloquea la generación de trombina y por ende la formación de coágulos in vitro.

3.-Anticuerpos Anti β_2 -glicoproteína I los cuales reconocen una proteína plasmática conocida como apolipoproteína H o β_2 -glicoproteína I y tiene mayor especificidad que los anticardioplipina para trombosis⁽²⁾.

Cuando no hay una enfermedad subyacente en asociación con el SAF se le denomina SAF primario. Se le llama SAF secundario cuando se asocia a otras enfermedades autoinmunes, especialmente Lupus eritematoso sistémico (LES)⁽³⁾. El síndrome de oclusión vascular aguda afectando órganos múltiples ocurre en la minoría de las pacientes con anticuerpos anticardioplipina y se define como SAF catastrófico.

Prevalencia

La prevalencia reportada de los anticuerpos antifosfolípido en la población general es baja (1-4.5%) y aumenta con la edad⁽⁶⁾. En pacientes con trombosis venosa la presencia de anticuerpos antifosfolípido varió del 3 al 17%⁽⁷⁾. La frecuencia de anticuerpos antifosfolípido en pacientes con trombosis arterial tales como infarto del miocardio e infartos recurrentes fue del entre el 5-15% y del 5-46% respectivamente en diferentes estudios. Las asociaciones más fuertes se encontraron en pacientes con infartos antes de los 50 años de edad.

Las pruebas para anticuerpos anticardioplipina son positivas en un tercio de las pacientes con LES. Los títulos de anticuerpos anticardioplipina altos, el anticoagulante lúpico y anticuerpos anti β_2 -glicoproteína-I son predictores importantes de manifestaciones clínicas del SAF en pacientes con LES⁽⁸⁾.

En mujeres con abortos recurrentes la asociación con anticuerpos anticardioplipina se encontró con pérdidas del embarazo del segundo trimestre.

Los anticuerpos antifosfolípido se han encontrado también en pacientes con infección (HIV, sífilis, lepra, hepatitis C, CMV) y pacientes tomando ciertos medicamentos. Estos anticuerpos no demuestran actividad anti β_2 glicoproteína I y, en general no se asocian a eventos trombóticos.

Otras bibliografías comentan que los anticuerpos antifosfolípido se encuentran dentro de controles sanos aparentemente con una prevalencia del 1 al 5% tanto para anticuerpos anticardioplipina como anticoagulante lúpico⁽¹⁸⁾.

Dentro de los pacientes con LES, la prevalencia de anticuerpos antifosfolípido es mas alta yendo desde el 12 al 30% para anticuerpos anticardiolipina y el 15 al 34% para anticoagulantes lúpico^(19,20).

Estudios prospectivos ha demostrado una asociación entre los anticuerpos antifosfolípido y el primer episodio de trombosis venosa, el primer infarto de miocardio y la enfermedad vascular cerebral recurrente⁽²¹⁾. Un punto crítico por lo tanto en la identificación de pacientes con anticuerpos antifosfolípido los cuales están en un riesgo incrementado para eventos trombóticos. Factores de riesgo importantes parecen ser una historia de trombosis, la presencia de anticuerpos anticoagulante lúpico y niveles elevados de anticuerpos anticardiolipina IgG cada uno de los cuales aumenta el riesgo de trombosis hasta cinco veces, aunque no todos los estudios están en acuerdo con esto⁽²²⁾.

Patogenia

Mucha hipótesis de han propuesto para explicar los mecanismos celulares y moleculares por los cuales los anticuerpos antifosfolípido promueven la trombosis.

La primera implica la activación de las células endoteliales. La fijación de los anticuerpos antifosfolípidos induce la activación de las células endoteliales, valorado por un aumento de la expresión de las moléculas de adhesión, las secreciones de citoquinas y el metabolismo de las prostaciclina. Los anticuerpos antifosfolípidos reconocen a las β_2 glicoproteína I ligadas a las células endoteliales en reposo^(11,12).

Una segunda teoría se centra en la lesión endotelial mediada por oxidación. Las LDL oxidadas, un contribuidor importante en la aterosclerosis, es fagocitado por los macrófagos promoviendo la activación de los macrófagos y el daño subsiguiente a las células endoteliales⁽¹³⁾. Los anticuerpos hacia las LDL oxidadas ocurren en asociación con algunos anticuerpos anticardiolipina, y algunos anticuerpos antifosfolípidos tienen reacción cruzada con los LDL oxidadas⁽¹⁴⁾. Además los anticuerpos antifosfolípidos se ligan a la cardiolipinas oxidadas no reducidas, sugiriendo que los anticuerpos anticardiolipina reconocen las fosfolípidos oxidados, las proteínas ligadoras de fosfolípidos o ambos⁽¹⁵⁾.

Una tercera teoría propone que los anticuerpos antifosfolípido interfieren con o modulan la función de las proteínas fijadoras de fosfolípidos implicadas en la regulación de la coagulación. Aunque se conoce poco sobre la función biológica de la β_2 -glicoproteína se cree que actúa como un anticoagulante natural⁽¹⁶⁾.

Diagnóstico diferencial

Ya que las manifestaciones clínicas del SAF son las trombosis (arteriales o venosas), otras condiciones trombóticas deberán ser excluidas.

Las condiciones clínicas que deberán ser excluidas por trombosis arterial con el tabaquismo, hipertensión, hiperlipidemia, DM, medicamentos como los anticonceptivos orales o estrógenos, hiperhomocisteinemia, policitemia y el síndrome de hiperviscosidad.

Los factores de riesgo adquiridos para trombosis venosa son inmovilización, cirugía, embarazo, malignidades, anticonceptivos orales o estrógenos, síndrome nefrótico, falla cardíaca congestiva u obesidad.

Las causas hereditarias para trombosis son raras. Aun así de acuerdo con estimaciones recientes, todas las deficiencias de proteína C, S, antitrombina III, afectan a menos del 1% de la población, el aumento de trombosis venosa profunda es 10 veces mayor. La resistencia a la proteína C activada, causada por una mutación del factor V (Leiden) ocurre en el 20% de las pacientes con trombosis aumentando el riesgo hasta 8 veces. Otras causas que aumentan el riesgo de trombosis son aumento del factor VIII, defectos del factor XII, disfibrinogenemia, homocisteinemia⁽⁴⁾.

Criterios diagnósticos

Los criterios diagnósticos de SAF fueron descritos por primera vez por Asherson. Incluyeron trombosis (arterial o venosa), abortos recurrentes (más de 2), trombocitopenia y anticuerpos anticardiolipina o anticoagulante lúpico positivos, presentados en 2 ocasiones con el menos 3 meses de intervalo. Alarcón-Segovia y colaboradores sugirieron unos criterios clínicos mas detallados (trombosis arterial o venosa, pérdida gestacional recurrente, livedo reticularis, anemia hemolítica, úlceras de miembros pélvicos) e introdujeron clasificación de grupos según el número de manifestaciones clínicas y los títulos de anticuerpos anticardiolipina (definitivo, probable y posible SAF).

En 1998, durante el 8^{vo} simposio de anticuerpos antifosfolípido, un consenso de clasificaron preliminar para SAF se estableció⁽⁵⁾.

El SAF definitivo se consideró presente cuando se encontraron al menos un criterio clínico y uno de los criterios de laboratorio.

Criterios clínicos

Uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos y/o morbilidad obstétrica.

La morbilidad del embarazo se definió como

- Una o mas pérdidas inexplicables de un feto morfológicamente normal en o mayor de la semana 10 de gestación
- Uno o mas muertes prematura en o después de las 34 semanas de gestación debido a preeclampsia severa o eclampsia.
- Tres o más abortos consecutivos inexplicables antes de las 10 semanas de gestación (excluyendo causas anatómicas, hormonales o cromosómicas).

Criterios de laboratorio

Anticuerpos anticardiolipina IgG y/o IgM en títulos medios o altos medidos por ELISA y/o anticoagulante lúpico de acuerdo a la guías de la sociedad internacional de trombosis y hemostasia, en 2 o más ocasiones con un intervalo de al menos 6 semanas entre las pruebas.

Criterios para clasificación y diagnóstico

Una paciente con síndrome antifosfolípido deberá contar con al menos uno de los dos criterios clínicos además de uno de los dos criterios de laboratorio.

El síndrome antifosfolípido puede ser dividido en varias categorías. El síndrome antifosfolípido primario ocurre en pacientes sin evidencia clínica de alguna otra enfermedad autoinmune, mientras que el síndrome antifosfolípido

secundario ocurre en asociación con otros procesos autoinmunes. Ya que el LES es por mucho la patología mas común con el cual aparece el SAF, algunos criterios de exclusión tentativos han sido propuestos para distinguir el síndrome antifosfolípido al relacionado con LES ^(17,5).

Descripción clínica

En el SAF, la trombosis puede ocurrir en cualquier parte de la circulación venosa o arterial y cada sistema se puede ver afectado por un amplio espectro de manifestaciones clínicas; la cuales incluyen:

Manifestaciones cerebrovasculares: Isquemia cerebral (la mas común de las manifestaciones de trombosis arterial del SAF), trombosis de senos venosos, corea, migraña, mielopatía transversa, convulsiones, síndrome de Sneddon, demencia multi infarto, trombosis venosa retiniana, síntomas de esclerosis múltiple-like psicosis.

Manifestaciones cardíacas: Enfermedad valvular (mas común la regurgitación mitral), endocarditis de Libman-Sachs, enfermedad arterial coronaria, cardiomiopatía, trombosis intracardiaca.

Enfermedad vascular: Trombosis venosa periférica o trombosis superficial recurrente.

Manifestaciones pulmonares: Embolismo pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia intraalveolar pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, alveolitis fibrosante.

Manifestaciones renales: Trombosis de la arteria o vena renal (principales ramas), trombosis glomerular o de pequeñas arterias, atrofia cortical.

Manifestaciones del sistema endocrino: Enfermedad de Addison, hipopituitarismo.

Manifestaciones hematológicas: Trombocitopenia, anemia hemolítica autoinmune.

Manifestaciones gastrointestinales: Síndrome de Budd-Chiari, necrosis esofágica, necrosis hepática, isquemia intestinal.

Manifestaciones cutáneas: Livedo reticularis, ulceraciones dérmicas, necrosis cutánea y necrosis, gangrena de dedos.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas asociadas a SAF⁽⁶⁾

Manifestaciones clínicas	Porcentaje
Livedo reticularis	49
Trombosis	
Venosa	43
Arterial	5
Daño del SNC	44
Trombocitopenia	41
Abortos recurrentes (>2)	26
Anemia hemolítica	23
Ulceras de miembros pélvicos	8

No existen diferencias importantes en las consecuencias clínicas de los anticuerpos antifosfolípido entre pacientes con síndrome antifosfolípido primario y aquellas con síndrome antifosfolípido secundario. Virtualmente cualquier órgano pues estar involucrado y un rango de desórdenes observados en un órgano puede abarcar un espectro diverso. Los efectos de los anticuerpos antifosfolípido son mejores apreciados desde un punto de vista patogénico, con énfasis sobre dos situaciones clave: La naturaleza de los vasos afectados y la agudeza o cronicidad del proceso trombótico.

La trombosis venosa, especialmente la trombosis venosa profunda de los miembros pélvicos, es la manifestación clínica más común del síndrome antifosfolípido ocurriendo en el 29 al 55% de las pacientes durante un seguimiento de menos de 6 años. Hasta la mitad de estos pacientes tienen embolia pulmonar. Las trombosis arteriales son menos comunes que las trombosis venosas y más frecuentemente se manifiestan con presentaciones consistentes con isquemia o infarto. La severidad de la presentación se relaciona con la agudeza y la extensión de la oclusión. El cerebro es el sitio más común representando el infarto y los ataques isquémicos transitorios el 50% de las oclusiones arteriales. La oclusión coronaria representa el 23% y otros lechos diversos el 27% restante. Es importante recalcar que los episodios trombóticos asociados con el síndrome antifosfolípido pueden ocurrir en lechos vasculares que son infrecuentemente afectados por otros estado protrombóticos.

No todos los eventos arteriales de isquemia o infarto son de origen trombótico. Se pueden producir por embolia, especialmente por vegetaciones de la válvula mitral o aórtica. La frecuencia de anomalías valvulares cardíacas parece ser algo elevada con más de 63% de las pacientes con síndrome antifosfolípido revelando al menos una anomalía valvular en la eco cardiografía. Aunque muchas de estas anomalías son de pocas consecuencias clínicas.

La afectación aguda a nivel de capilares, arteriolas y vénulas a menudo resulta en un cuadro clínico parecido a otras microangiopatías trombóticas. Dependiendo del tamaño de los vasos afectados, la falla del órgano tiene dos causas: microangiopatía trombótica e isquemia secundaria a eventos tromboembólicos.

Otras manifestaciones prominentes incluyen trombocitopenia (40-50%) anemias hemolíticas (14-23%) y livedo reticularis (11-22%). Aunque las manifestaciones renales son muy comunes en el cuadro del LES fueron hasta hace poco conocidas como parte del síndrome antifosfolípido. Dentro de las pacientes con síndrome antifosfolípido con afectación renal se presentan casi invariablemente la hipertensión ^(3, 23, 24).

Anticuerpos antifosfolípido incidentales

En una proporción significativa de sujetos, la aparición de anticuerpos antifosfolípido (aPL) es incidental en sujetos aparentemente sanos. El riesgo tromboembólico es relativamente bajo en hallazgos incidentales aunque títulos altos o moderados predijeron una trombosis futura en un estudio epidemiológico.

Tromboembolismo venoso

La confirmación objetiva de la trombosis es esencial ya que las decisiones en el tratamiento inmediato y de largo plazo dependen del diagnóstico; esto es particularmente importante en mujeres en edad fértil. En el SAF la trombosis venosa profunda de miembros con o sin embolismo pulmonar es lo más común. La valoración clínica deberá incluir la búsqueda de otros factores los cuales están presentes hasta en el 50% de los casos. Un aumento de los aPL no conlleva un riesgo aumentado para trombosis aunque si es importante el antecedente por la relación de las pruebas positivas con los eventos clínicos.

Eventos oclusivos arteriales

El EVC es el más prevalente, sobre todo a edades tempranas afectándose cualquier territorio vascular. Presentándose como ataque isquémico transitorio, con alta tasa de recurrencias. Eventos menos comunes son oclusión periférica arterial y trombosis coronaria.

Se deberá investigar LES y patologías relacionadas, eventos tromboembólicos previos y/o abortos, presencia de livedo reticularis y anomalías valvulares cardíacas, endocarditis estéril que también pueden presentarse en SAF.

Morbilidad en embarazo

Una presentación frecuente en SAF es la pérdida gestacional recurrente (aborto o muerte fetal en 3 o más embarazos consecutivos). La prevalencia de SAF en mujeres con pérdidas recurrentes se reporta entre el 7 y 42%.

En mujeres con pérdida recurrente debido a SAF la tasa de pérdida fetal puede ser de hasta 90%.

Las mujeres con anticuerpos antifosfolípido presentan pérdidas solo tempranas (menores a las 12 semanas de gestación), otras tempranas y tardías (mayores a las 12 semanas) o tardías solamente. Por lo tanto la búsqueda de anticuerpos antifosfolípido es aplicable a todas las mujeres con pérdidas recurrentes.

También se han asociado anticuerpos antifosfolípido e insuficiencia placentaria y preeclampsia severa.

Otras asociaciones

Trombocitopenia. Usualmente debido a un mecanismo inmune análogo a la trombocitopenia idiopática autoinmune. Los anticuerpos patógenos esta dirigidos hay epítopes en las glicoproteínas de la membrana plaquetaria.

Reactividad antifosfolípido

Los anticuerpos antifosfolípido comprenden una familia de anticuerpos reactivos con epítopes en proteínas las cuales ellas mismas están compuestas con fosfolípidos negativamente cargados. Muchos anticuerpos antifosfolípido requieren a la β_2 -glicoproteína I una proteína plasmática ligadora de fosfolípidos

con actividad anticoagulante débil, para ligar a los fosfolípidos ácidos tales como la fosfatidilserina y cardiolipina.

Existen otras proteínas las cuales comparten la propiedad de ligarse a fosfolípidos en una manera de promover la interacción con los anticuerpos antifosfolípidos. Estas incluyen la protrombina, anexina V, proteína C, proteína S, trombomodulina y cininógeno de alto peso molecular.

Asociaciones clínicas con anticuerpos antifosfolípido

Síndrome antifosfolípido primario:

Enfermedad tromboembólica venosa, enfermedad tromboembólica arterial (Especialmente infarto trombótico), endocarditis estéril con embolismo, falla de embarazo recurrente.

SAF secundario (desordenes reumáticos o del tejido conectivo):

LES, Artritis reumatoide, esclerosis sistémica, síndrome de Behcet, arteritis temporal, síndrome de Sjörgren, artropatía psoriásica, otros.

Algunas otras asociaciones

Infecciones virales (HIV, varicela, hepatitis C), bacterianas (sífilis), parasitarias (malaria), Enfermedades linfoproliferativas (linfoma maligno, paraproteinemias), exposición a drogas (fenotiazinas, procainamida, fenitoína, quinidina, hidralazina) y misceláneos (trombocitopenia autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, enfermedad de células de Sickle, abuso de drogas intravenosas, livedo reticularis, síndrome de Guillain Barré).

En ausencia de una enfermedad subyacente

Indicaciones para estudio laboratorial de anticuerpos antifosfolípido

-Sujetos con eventos aparentemente espontáneos de tromboembolismo venoso.

La prevalencia de resultados positivos es menor en eventos postoperatorios y eventos obstétricos.

-Sujetos con EVC y aquellos con eventos oclusivos arteriales periféricos que ocurren a edades tempranas (especialmente cuando no hay evidencia de factores de riesgo para enfermedad ateromatosa).

Factores de riesgo como tabaquismo, hipertensión, diabetes mellitus o dislipidemia. Eventos del tipo recurrentes a pesar de profilaxis antitrombótica, se deberá descartar SAF.

-Mujeres con tres o más pérdidas gestacionales consecutivas.

Se deberá investigar anticuerpos antifosfolípido juntos con valoración ginecológica, hormonal y cromosómica

Pérdidas inexplicables en cualquier feto morfológicamente normal en el segundo o tercer trimestre puede ser una indicación para pruebas de anticuerpos antifosfolípido. También se deberá considerar la búsqueda de anticuerpos antifosfolípido en mujeres con preeclampsia severa temprana o insuficiencia placentaria temprana en cualquier embarazo. Ya que los anticuerpos antifosfolípido pueden estar disminuidos en el embarazo los estudios deberán ser preferentemente preconceptionales o en embarazo temprano cuando sea posible. Una pequeña proporción de mujeres con aPL también tienen anticuerpos anti-Ro. Su detección es importante ya que se asocia a un 2% de riesgo de bloqueo cardíaco fetal.

Investigación de laboratorio

El diagnóstico de SAF se basa en la demostración de la presencia de ya sea anticoagulante lúpico por pruebas de coagulación o aPL por inmunoensayos. Este último utiliza cardiolipina como el antígeno pero algunos métodos utilizan fosfatidilserina. Recientemente métodos utilizando β_2 GPI purificada en ausencia de cualquier fosfolípido se han reportado.

Actualmente las pruebas tradicionales continúan siendo la base de la investigación laboratorial de SAF y es claro que tanto el AL y los ensayos de fase sólida deben ser utilizados para la detección de aPL en ciertas pacientes ya que se han reconocido casos con AL pero sin anticuerpos anticardiolipina y viceversa. La confianza en solo uno de los tipos de estudio puede conllevar a falsos negativos en el estudio de aPL.

Ensayos de coagulación (pruebas de anticoagulante lúpico)

Se ha publicado múltiples guías para la detección de anticoagulante lúpico con muchas descripciones de pruebas con sus modificaciones sin embargo los criterio para establecer la presencia de AL no han cambiado:

- 1.- Prolongación de las pruebas de coagulación dependiente de fosfolípidos
- 2.- Evidenciación de un inhibidor demostrado al combinar estudios
- 3.- Confirmación de la naturaleza fosfolípido dependiente del inhibidor.

Ninguno estudio de AL muestra un 100% de especificidad y sensibilidad y debido a la naturaleza heterogénea de los aPL, más de una prueba deberá ser utilizada para la detección del AL. La realización del Tiempo de trombina y de protrombina son importantes ya que ayudan a la interpretación de los resultados de las pruebas de AL.

Estudios de investigación de AL

- 1.- Tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT)
- 2.- Tiempo de veneno de víbora de Russell diluido (DRVVT)
- 3.- Otros tipos de veneno: Taipan (*Oxyuranus scutellatus*), Textarina (*Pseudonaja textilis*) Ecarina (*Echis carinatus*)
- 4.- Tiempo de coagulación de kaolina (KCT)
- 5.- Prueba de inhibición de tromboplastina tisular (TTI)

Tabla 3

Sumario del abordaje para la detección de AL

*Se deberá realizar una búsqueda de coagulación en busca de deficiencia de factores inesperados o con efecto anticoagulante

*El APTT puede ser utilizado como prueba de escrutinio para AL. Se deberá utilizar un reactivo sensible

*Si el APTT está prolongado la realización de pruebas mixtas con plasma normal y/o un procedimiento de neutralización plaquetaria es frecuentemente informativo

*Se deberá utilizar una segunda prueba, preferentemente la KCT o la DRVVT con un procedimiento de corrección.

*Cuando los resultados en estas pruebas sean equívocos, se deberán realizar otras pruebas suplementarias ej. Otros venenos

*Se deberán realizar también inmunoensayos para anticardiolipina IgG e IgM (y posiblemente para anticuerpos β_2 GPI)

*La presencia de aPL deberán ser confirmada en muestras de sangre separadas recolectadas con al menos 6 semanas de diferencia para demostrar la persistencia de la positividad.

Consideraciones obstétricas

Las mujeres con anticuerpos antifosfolípido cuentan con una proporción inusualmente elevadas de pérdidas dentro de periodo fetal (10 o más semanas de gestación). En contraste, en mujeres no seleccionadas con aborto esporádico o recurrente, las pérdidas del embarazo ocurren más comúnmente en el periodo preembrionario (menos de 6 semanas) o en el periodo embrionario (6 a 9 semanas). Los embarazos en mujeres con positividad para anticuerpos antifosfolípido también pueden ser complicados con parto pretérmino debido a enfermedad hipertensiva asociada e embarazo e insuficiencia útero-placentaria.

Los resultados perinatales adversos en mujeres con síndrome antifosfolípido puede resultar de la mala perfusión placentaria debido a trombosis localizada, talvez por interferencia con la anexina V trofoblástica la cual es mediada por anticuerpos antifosfolípido. Los anticuerpos antifosfolípido pueden la invasión trofoblástica y la producción hormonal y por lo tanto promover no solamente la pérdida preembrionaria y embrionaria sino también la pérdida fetal e insuficiencia placentaria ⁽²²⁾.

Manejo

Hallazgo incidental de anticuerpos antifosfolípido

Generalmente se encuentran con bajo riesgo para trombosis por lo cual generalmente no se indica tratamiento antitrombótico. La utilización a corto plazo de profilaxis con heparina perioperatorialmente es prudente. No se justifica la utilización por largo plazo por ejemplo en embarazo o puerperio ya que el riesgo asociado de iatrogenia puede ser mayor al de trombosis.

Trombosis venosa en SAF

El manejo inicial del evento agudo, con manejo intravenoso o subcutáneo de heparina de bajo peso molecular no esta influenciada por el diagnóstico de SAF. La terapia con warfarina se deberá utilizar de manera usual. La intensidad y duración del tratamiento deberá estar determinada de manera individual, tomando en cuenta la presencia de riesgos adicionales reversibles, la severidad del evento y el riesgo particular de sangrado de la warfarina. El riesgo de sangrado potencialmente mortal en sujetos con warfarina es de al menos 0.25% por año y este aumenta importantemente con un INR mayor de 4.0. El sangrado es más común en los viejos.

Para muchos sujetos con trombosis venosa profunda en el SAF, el tratamiento de hasta 6 meses con un blanco de INR de 2.5 y el manejo de riesgos adicionales reversibles es razonable. La utilización de anticonceptivos orales en pacientes con esta patología y no en tratamiento con warfarina es discutible.

Trombosis arterial

Debido al riesgo aumentado de recurrencia y la posibilidad de una discapacidad importante y muerte; el EVC debido a un infarto cerebral en el SAF deberá ser tratado con terapia anticoagulante de largo plazo. La meta es un INR de 2.5 (rango de 2.0-3.0).

Perdida gestacional

En mujeres con SAF e historia de complicaciones obstétricas, deberán ser valoradas por un equipo multidisciplinario. Se han propuesto tratamientos como

corticoesteroides, aspirina a dosis bajas o inmunoglobulinas ya sea como agentes solos o en combinación en busca de aumentar la tasa de hijos vivos en mujeres con síndrome antifosfolípido.

La información disponible esta limitada por el numero pequeño de pacientes en estudios individuales los cuales tienen criterios de inclusión variados y protocolos de tratamiento y por la falta de estandarización de las valoraciones laboratoriales para detectar los anticuerpos antifosfolípido. El uso de corticoesteroides en el embarazo esta asociado con una morbilidad materna y fetal significativa, parecen ser ineficaces y deberán ser evitados.

Basado en resultado de los estudios realizados, el tratamiento con aspirina a bajas dosis y heparina es aplicable a mujeres con historia de pérdidas recurrentes asociadas a anticuerpos antifosfolípido persistentes. Aspirina a 75mg/d deberá iniciarse en cuanto la PIE en orina se demuestre positiva. Ya que los embarazos se pierden en su mayoría previo a las 14 SDG heparina de dosis bajas por vía SC auto administrada deberá iniciarse en cuanto se verifique frecuencia cardiaca en el ultrasonido. Algunos estudios utilizan la heparina no fraccionada (5000UI) 2 veces al día. El uso de heparina de bajo peso molecular en dosis única diaria por vía subcutánea se esta volviendo muy popular para tromboprolifaxis. Aunque no se ha aprobado su uso durante el embarazo aunque los estudios la catalogan como segura durante el mismo como alternativa a la heparina no fraccionada. La duración de la terapia no se ha establecido pero se recomienda suspenderse a las 34 semanas de gestación en mujeres sin historia de trombosis en la cual la perdida temprana del embarazo es el caso. Cuando se han presentado previamente complicaciones del embarazo tardío la terapia hasta el nacimiento es razonable y la trombo profilaxis posparto generalmente esta indicada en estas pacientes con antecedentes de trombosis. La cesárea acarrea riesgos adicionales de trombosis y se recomienda la trombo profilaxis peri operatoria.

Después del inicio de la heparina la cuanta plaquetaria deberá ser monitorizada por las primeras 3 semanas semanalmente y cada 4-6 semanas posterior a esto.

Aunque el uso de heparina a dosis bajas y aspirina parece mejorar el resultado obstétrico en el SAF, los embarazos frecuentemente se complican con RCIU, hipertensión gestacional y parto pretérmino. Estas mujeres deberán ser valorar de manera estrecha por el obstetra y el hematólogo. Se habla de pacientes con SAF de las cuales se obtiene un hijo vivo, cerca de un cuarto de ellas terminaran su embarazo con parto pretérmino⁽⁹⁾.

JUSTIFICACIÓN

La validación de los criterios de Sapporo para el diagnóstico de síndrome antifosfolípido en un grupo institucional específico de mujeres con pérdida gestacional recurrente, permitirá identificar con mayor certeza diagnóstica de esta enfermedad en beneficio de la calidad de atención de las pacientes con pérdida gestacional recurrente.

OBJETIVOS

PRIMARIO

Validar los criterios clínicos y de laboratorio en el diagnóstico del síndrome de anticuerpos antifosfolípido en un grupo de mujeres con pérdida gestacional recurrente.

SECUNDARIO

Evaluar la concordancia de acuerdo al tipo de pérdida obstétrica y la alteración específica de laboratorio.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

El tipo de anticuerpo antifosfolípido, presenta una concordancia > 0.81 con el tipo de pérdida muerte neonatal.

La presencia del tipo de anticuerpos antifosfolípido presento un aumento de riesgo (OR) ≥ 2 de muerte intrauterina.

El anticoagulante lúpico es el mejor predictor de muerte intrauterina.

DISEÑO DEL ESTUDIO

TIPO DE INVESTIGACION

Observacional

TIPO DE DISEÑO

Transversal de la cohorte dinámica de riesgo pregestacional

LUGAR Y DURACIÓN

Lugar: Instituto Nacional de Perinatología.

Duración: Del 1 de Enero del 2005 al 31 de Agosto del 2005

UNIVERSO

Pacientes que acuden al Instituto Nacional de Perinatología para atención por riesgo pregestacional.

UNIDADES DE OBSERVACIÓN

Mujeres con pérdida gestacional recurrente evaluadas en el Hematología Perinatal del Instituto Nacional de Perinatología.

Casos: mujeres con pérdida gestacional recurrente y síndrome de anticuerpos antifosfolípido.

Controles: mujeres con pérdida gestacional recurrente sin síndrome de anticuerpos antifosfolípido.

JUSTIFICACIÓN

La validación de los criterios de Sapporo para el diagnóstico de síndrome antifosfolípido en un grupo institucional específico de mujeres con pérdida gestacional recurrente, permitirá identificar con mayor certeza diagnóstica de esta enfermedad en beneficio de la calidad de atención de las pacientes con pérdida gestacional recurrente.

OBJETIVOS

PRIMARIO

Validar los criterios clínicos y de laboratorio en el diagnóstico del síndrome de anticuerpos antifosfolípido en un grupo de mujeres con pérdida gestacional recurrente.

SECUNDARIO

Evaluar la concordancia de acuerdo al tipo de pérdida obstétrica y la alteración específica de laboratorio.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

El tipo de anticuerpo antifosfolípido, presenta una concordancia > 0.81 con el tipo de pérdida muerte neonatal.

La presencia del tipo de anticuerpos antifosfolípido presenta un aumento de riesgo (OR) ≥ 2 de muerte intrauterina.

El anticoagulante lúpico es el mejor predictor de muerte intrauterina.

DISEÑO DEL ESTUDIO

TIPO DE INVESTIGACION

Observacional

TIPO DE DISEÑO

Transversal de la cohorte dinámica de riesgo pregestacional

LUGAR Y DURACIÓN

Lugar: Instituto Nacional de Perinatología.

Duración: Del 1 de Enero del 2005 al 31 de Agosto del 2005

UNIVERSO

Pacientes que acuden al Instituto Nacional de Perinatología para atención por riesgo pregestacional.

UNIDADES DE OBSERVACIÓN

Mujeres con pérdida gestacional recurrente evaluadas en el Hematología Perinatal del Instituto Nacional de Perinatología.

Casos: mujeres con pérdida gestacional recurrente y síndrome de anticuerpos antifosfolípido.

Controles: mujeres con pérdida gestacional recurrente sin síndrome de anticuerpos antifosfolípido.

JUSTIFICACIÓN

La validación de los criterios de Sapporo para el diagnóstico de síndrome antifosfolípido en un grupo institucional específico de mujeres con pérdida gestacional recurrente, permitirá identificar con mayor certeza diagnóstica de esta enfermedad en beneficio de la calidad de atención de las pacientes con pérdida gestacional recurrente.

OBJETIVOS

PRIMARIO

Validar los criterios clínicos y de laboratorio en el diagnóstico del síndrome de anticuerpos antifosfolípido en un grupo de mujeres con pérdida gestacional recurrente.

SECUNDARIO

Evaluar la concordancia de acuerdo al tipo de pérdida obstétrica y la alteración específica de laboratorio.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

El tipo de anticuerpo antifosfolípido, presenta una concordancia > 0.81 con el tipo de pérdida muerte neonatal.

La presencia del tipo de anticuerpos antifosfolípido presenta un aumento de riesgo (OR) ≥ 2 de muerte intrauterina.

El anticoagulante lúpico es el mejor predictor de muerte intrauterina.

DISEÑO DEL ESTUDIO

TIPO DE INVESTIGACION

Observacional

TIPO DE DISEÑO

Transversal de la cohorte dinámica de riesgo pregestacional

LUGAR Y DURACIÓN

Lugar: Instituto Nacional de Perinatología.

Duración: Del 1 de Enero del 2005 al 31 de Agosto del 2005

UNIVERSO

Pacientes que acuden al Instituto Nacional de Perinatología para atención por riesgo pregestacional.

UNIDADES DE OBSERVACIÓN

Mujeres con pérdida gestacional recurrente evaluadas en el Hematología Perinatal del Instituto Nacional de Perinatología.

Casos: mujeres con pérdida gestacional recurrente y síndrome de anticuerpos antifosfolípido.

Controles: mujeres con pérdida gestacional recurrente sin síndrome de anticuerpos antifosfolípido.

JUSTIFICACIÓN

La validación de los criterios de Sapporo para el diagnóstico de síndrome antifosfolípido en un grupo institucional específico de mujeres con pérdida gestacional recurrente, permitirá identificar con mayor certeza diagnóstica de esta enfermedad en beneficio de la calidad de atención de las pacientes con pérdida gestacional recurrente.

OBJETIVOS

PRIMARIO

Validar los criterios clínicos y de laboratorio en el diagnóstico del síndrome de anticuerpos antifosfolípido en un grupo de mujeres con pérdida gestacional recurrente.

SECUNDARIO

Evaluar la concordancia de acuerdo al tipo de pérdida obstétrica y la alteración específica de laboratorio.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

El tipo de anticuerpo antifosfolípido, presenta una concordancia > 0.81 con el tipo de pérdida muerte neonatal.

La presencia del tipo de anticuerpos antifosfolípido presenta un aumento de riesgo (OR) ≥ 2 de muerte intrauterina.

El anticoagulante lúpico es el mejor predictor de muerte intrauterina.

DISEÑO DEL ESTUDIO

TIPO DE INVESTIGACION

Observacional

TIPO DE DISEÑO

Transversal de la cohorte dinámica de riesgo pregestacional

LUGAR Y DURACIÓN

Lugar: Instituto Nacional de Perinatología.

Duración: Del 1 de Enero del 2005 al 31 de Agosto del 2005

UNIVERSO

Pacientes que acuden al Instituto Nacional de Perinatología para atención por riesgo pregestacional.

UNIDADES DE OBSERVACIÓN

Mujeres con pérdida gestacional recurrente evaluadas en el Hematología Perinatal del Instituto Nacional de Perinatología.

Casos: mujeres con pérdida gestacional recurrente y síndrome de anticuerpos antifosfolípido.

Controles: mujeres con pérdida gestacional recurrente sin síndrome de anticuerpos antifosfolípido.

MÉTODOS DE MUESTREO

Muestreo no probabilístico, discrecional.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

En el Instituto nacional de Perinatología, en las pacientes atendidas en hematología Perinatal, se tienen los siguientes supuestos:

- La proporción de anticuerpos antifosfolípido primario en mujeres con pérdida gestacional recurrente, es del 0.37.
- La proporción de pacientes con PGR y reactividad a los anticuerpos anticardioplipina es del 0.28.
- La proporción de pacientes con PGR y reactividad a los anticuerpos anticardioplipina es del 0.28.
- La proporción de pacientes con PGR y reactividad a los anticuerpos anticardioplipina es del 0.28.
- La proporción de pacientes con PGR y reactividad a los anticuerpos anti- β_2 GP1 es de 0.34.
- La proporción de pacientes con PGR y reactividad al anticoagulante lúpico es de 0.22.

La cohorte de pacientes con pérdida gestacional recurrente, evaluada en la Coordinación de Hematología Perinatal, es de 722 casos. Se efectuará la evaluación consecutiva de los primeros 500 expedientes.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Mujeres con pérdida gestacional recurrente
Evaluación del perfil trombofílico
Pacientes atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con expediente clínico incompleto, no accesible

VARIABLES EN ESTUDIO

Antecedentes obstétricos:

Número de gestaciones
Número de pérdidas
Edad gestacional de la pérdida
Tipo de pérdida
Estudio de infertilidad

Variables hematológicas:

Trombocitopenia
Trombosis arterial
Trombosis venosa

Autoinmunidad trombótica:

Anticuerpos anticardioplipina
Anticuerpos anti β_2 -glicoproteína 1

Validación de los criterios clínicos del síndrome antifosfolípido

Anticuerpos antinucleares

Anticoagulante lúpico

Cuenta de plaquetas

Enfermedades asociadas:

Lupus eritematoso

Antecedente de preeclampsia

Antecedente de epilepsia

Hipertiroidismo

Hipotiroidismo

Hipertensión arterial sistémica

Tabla 4

Prueba de laboratorio (Variables independientes)	Datos clínicos (Variables dependientes)
Anticuerpos anticardiolipina (IgM, , IgG).	Aborto
Anticuerpos anti- β_2 GPI (IgM, IgG).	Muerte intrauterina
Anticoagulante lúpico.	Muerte neonatal temprana
Anticuerpos antinucleares.	Parto pretérmino
	Retardo en el crecimiento intrauterino
	Preeclampsia
	Trombosis
	Trombocitopenia
	Infertilidad

DEFINICIÓN DE OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Variable	Definición
Pérdida gestacional recurrente.	Define a la paciente con dos abortos consecutivos sin explicación, excluidos con estudios anatómicos, genéticos u hormonales ó Uno o más muertes fetales con morfología fetal normal luego de las 12 semanas de gestación, documentada por ultrasonido o por examen directo del feto ó Uno o más muertes neonatales asociadas a nacimiento pretérmino de neonatos morfológicamente normales, asociados con preeclampsia severa o insuficiencia placentaria severa.
Evaluación del perfil trombofílico.	El estudio de laboratorio que se efectúa en las pacientes con pérdida gestacional recurrente y que evalúa las pruebas de anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti- β_2 Glicoproteína I.
Pacientes atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología	Se refiere a las mujeres en edad reproductiva, con expediente clínico abierto en el Instituto nacional de Perinatología.

Validación de los criterios clínicos del síndrome antifosfolípido

Pacientes con expediente clínico incompleto, no accesible	Se refiere a las mujeres en edad reproductiva, con expediente clínico abierto en el Instituto nacional de Perinatología, pero que su expediente clínico, es valorable por cualesquiera de las siguientes razones: falta de hojas de consulta externa, historia clínica incompleta, número de expediente que no corresponde con la paciente, expedientes extraviados, expedientes inaccesibles.
Número de gestaciones	Numero de embarazos confirmados por ultrasonido o prueba inmunológica del embarazo en la historia clínica de la paciente.
Tipo de pérdida	Aborto (incluyendo), mola, muerte intrauterina luego de la semana 20 de gestacional, muerte neonatal temprana.
Edad gestacional de la pérdida	Edad gestacional en semanas o meses a la que el embarazo por alguna causa no continuo mas allá de ese tiempo.
Síndrome primario de anticuerpos antifosfolípido-proteína, según NHCLS	<p>CRITERIOS CLÍNICOS:</p> <p>1. Trombosis vascular: Uno o más episodios de trombosis arterial o venosa, trombosis de pequeños vasos en cualquier órgano o tejido confirmado por estudios de imagen Doppler o histopatología. Por la confirmación histopatológica la trombosis deberá estar presente sin evidencia significativa de inflamación de la pared vascular.</p> <p>2. Morbilidad en el embarazo: Tres o más abortos consecutivos sin explicación, excluidos con estudios anatómicos, genéticos u hormonales o Uno o más muertes fetales con morfología fetal normal luego de las 10 semanas de gestación, documentada por ultrasonido o por examen directo del feto o Uno o más nacimientos pretérmino de neonatos morfológicamente normales antes de la semana 34 de gestación, asociados con preeclampsia severa o insuficiencia placentaria severa.</p> <p>CRITERIOS DE LABORATORIO: Anticuerpos anticardiolipina positivos (isotipo IgG o IgM o ambas), en título de medio a elevado o persistente en 2 o más ocasiones con diferencia de 6 semanas con determinación de anti-β_2-glicoproteína I, por ELISA dependiente de anticuerpos anticardiolipina.</p> <p>Anticoagulante lúpico, persistente la anormalidad presente en el plasma en dos o más ocasiones con diferencia de seis semanas entre cada determinación. Prolongación de las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos (TTPa, tiempo de Kaolin tiempo de veneno de víbora de Russell diluido, tiempo de protrombina diluido, tiempo de Textarin). Falla a la corrección con mezcla de plasmas normales pobre en plaquetas. Acortamiento o corrección de las pruebas de rastreo con la adición de un exceso de fosfolípidos (confirmatoria).</p> <p>Exclusión de otras coagulopatías clínicamente evidentes.</p>

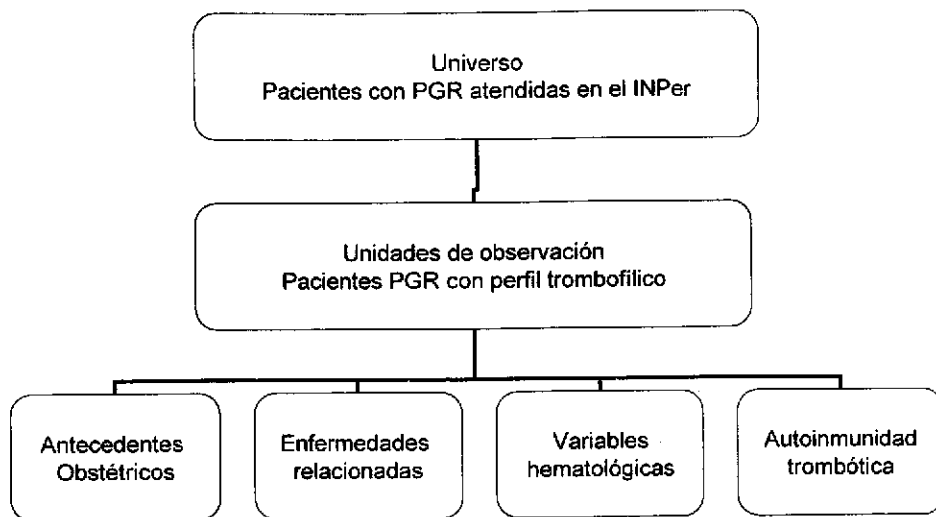
Validación de los criterios clínicos del síndrome antifosfolípido

Síndrome secundario de anticuerpos antifosfolípido-proteína.	Es aquella paciente que además de presentar los criterios clínicos y laboratorio del SAF primario, muestra reactividad persistente en la determinación de anticuerpos antinucleares.
Cuenta de plaquetas	Es la cuantificación de las plaquetas en una muestra de sangre total, anticoagulada, mediante un contador electrónico de partículas. Se expresan en unidades de miles por milímetro cúbico.
Anticuerpos anticardiolipina	Anticuerpos estudiados contra la cardiolipina por el método ELISA, se evalúan en unidades internacionales de Harris (% MPU, GPU, APU).
Anticuerpos anti- β 2-GPI	Anticuerpos contra el cofactor plasmático β 2GPI estudiado por el método ELISA evaluados en μ g/mL.
Anticuerpos antinucleares	Anticuerpos contra ssDNA, dsDNA, Sm, RnP, SSA, SSB, Scl-70 e histona, evaluados por método de ELISA y evaluados en unidades /mL, excepto anti-dsDNA que se evalúa en UI.
Aborto	Expulsión del producto de la gestación durante las primeras 20 semanas de embarazo. El feto peso 499 gramos o menos y no tiene ninguna denominación después de la expulsión. Variable dependiente cuantitativa, discreta Expresada en número de abortos.
Muerte Neonatal Temprana	Muerte del recién nacido durante los primeros 28 días después del nacimiento. Variable dependiente, cuantitativa, expresada en número de muertes en cada mujer.
Parto pretérmino	Nacimiento del producto antes de las 37 semanas de gestación y después de las 20 semanas de gestación. Variable dependiente, nominal, dicotómica, expresada como sí o no.
Retardo en el crecimiento intrauterino	Peso del producto menor al que correspondería tener para la edad gestacional / Peso por debajo del límite inferior de la curva de peso en función de la edad gestacional (percentila 10). Variable dependiente, nominal (presente, ausente o no valorable).
Preeclampsia	Hipertensión presente en el embarazo que se presenta después de las 20 semanas de gestación, caracterizada por proteinuria, hipertensión y edema. Variable dependiente, nominal, dicotómica.
Trombosis	Proceso de formación o desarrollo de un trombo y oclusión vascular por éste. Variable dependiente, nominal, dicotómica.
Cuenta de plaquetas.	Cuenta plaquetaria en sangre venosa menor de 150,000, variable dependiente, registrada como cuantitativa continua y posteriormente estratificada en nominal, como trombocitopenia ($<150,000 \times \text{mm}^3$) o no trombocitopenia ($>150,000 \times \text{mm}^3$).
Estudio de Infertilidad	Incapacidad de una pareja para lograr la concepción después de un año de relaciones sexuales sin protección anticonceptiva, habiendo sido sometido a estudio protocolario institucional. Variable dependiente, nominal dicotómica. Si o No.

RECOLECCIÓN DE DATOS

La recolección de datos, se basa en el siguiente diagrama de flujo:

Figura 2



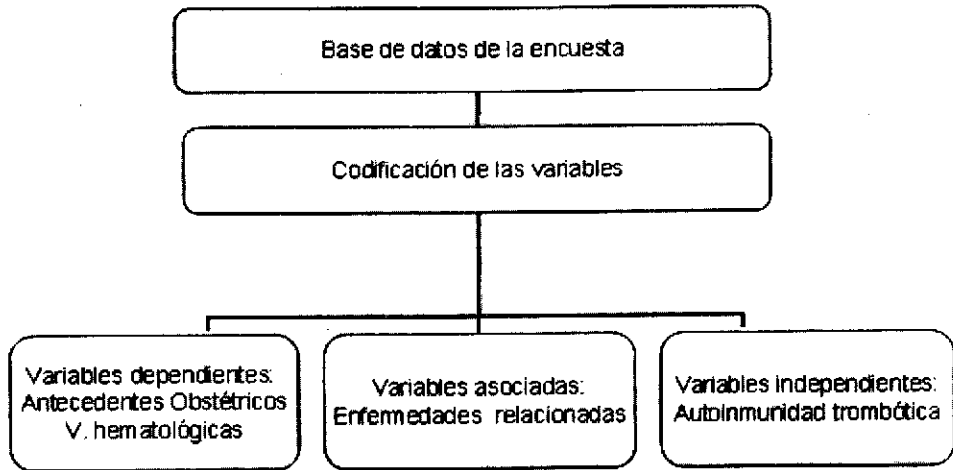
Los días Lunes a Viernes al terminar las labores matutinas de la residencia, aproximadamente de las 15:00 hrs. a las 20:00 hrs. se revisaron en el servicio de archivo clínico de Instituto Nacional de perinatología 20 archivos por día los cuales se pidieron con un día de anticipación en el servicio de consulta externa. Dicha lista de expedientes solicitados se obtuvo previamente en el servicio de hematología del Instituto conteniendo los nombres y número de registro de paciente con perfil trombofilico completo y que haya sido solicitado por pérdida gestacional recurrente.

Se revisaron 20 expedientes los días comentados en su totalidad obteniendo la información necesaria (variables del estudio) y vaciándola en una base de datos preestablecida en una hoja electrónica del programa Excel la cual se guardó y se realizó el mismo procedimiento al día siguiente. Los expedientes que no se encontraron en archivo clínico se anotaron en una lista aparte la cual

se entregó en archivo muerto y se buscaron expedientes en cajas los cuales se revisaron en su totalidad en los horarios libres del investigador.

Posterior al llenado de datos en la hoja electrónica se codificó dicha base de datos con clave propia del autor y se realizó el análisis por medio de programas especiales de estadística (SPSS).

Figura 3



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Fase descriptiva:

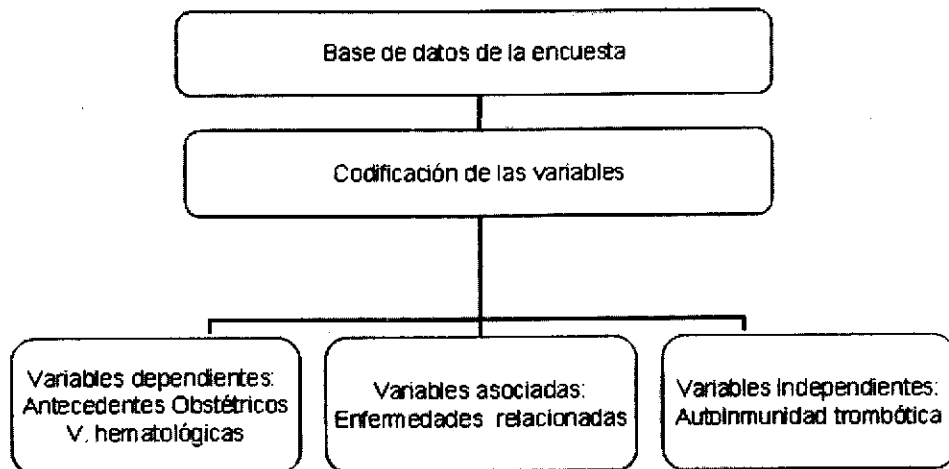
De las variables dependientes (Número de gestaciones, número de pérdidas, edad gestacional de la pérdida, tipo de pérdida, estudio de infertilidad), se obtuvo el número de casos de cada categoría, mediana y proporción de los mismos. De las variables continuas se obtuvo el promedio y desvío estándar, tanto de la muestra total, como diferenciado en los estratos de SAF y no SAF.

Para las variables independientes (anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos anti- β_2 GPI, ambos en según la subclase de anticuerpo -IgG, IgM o IgA, , anticoagulante lúpico, confirmado mediante el veneno de Russell y anticuerpos antinucleares en número total y diferenciado por tipo de ssDNA,

se entregó en archivo muerto y se buscaron expedientes en cajas los cuales se revisaron en su totalidad en los horarios libres del investigador.

Posterior al llenado de datos en la hoja electrónica se codificó dicha base de datos con clave propia del autor y se realizó el análisis por medio de programas especiales de estadística (SPSS).

Figura 3



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Fase descriptiva:

De las variables dependientes (Número de gestaciones, número de pérdidas, edad gestacional de la pérdida, tipo de pérdida, estudio de infertilidad), se obtuvo el número de casos de cada categoría, mediana y proporción de los mismos. De las variables continuas se obtuvo el promedio y desvío estándar, tanto de la muestra total, como diferenciado en los estratos de SAF y no SAF.

Para las variables independientes (anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos anti- β_2 GPI, ambos en según la subclase de anticuerpo -IgG, IgM o IgA, , anticoagulante lúpico, confirmado mediante el veneno de Russell y anticuerpos antinucleares en número total y diferenciado por tipo de ssDNA,

dsDNA, Sm, RnP, SSA, SSB, histona, ScL70), se establecieron las proporciones para cada grupo.

Se efectuó el análisis de la curva de distribución normal o anormal dentro de cada grupo (Kolmogorov-Smirnov).

Se compararon diferencias intergrupales en la proporción de sujetos con resultados anormales en cada prueba de laboratorio.

Fase analítica:

Se aplicó la metodología de pruebas diagnósticas de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitud.

Los resultados del estudio permiten clasificar a los sujetos estudiados en cuatro grupos en una tabla 2x2:

Positiva se refiere a la variable dependiente, por ejemplo tipo de pérdida, estudio de infertilidad, etc.

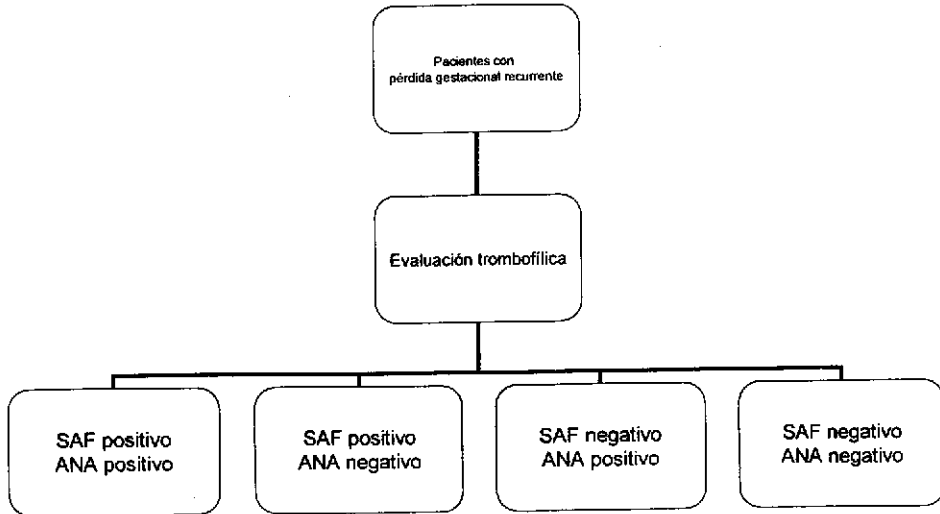
Para el caso particular, el resultado anormal de laboratorio (por ejemplo, ACA IgG > 20 GPL), se ubica en la columna de enfermos y así sucesivamente.

A partir de estos resultados, se trata de estimar unos descriptores básicos de la relación entre ambas pruebas: la sensibilidad de la nueva prueba, es decir, su capacidad para clasificar correctamente a los individuos que tengan la enfermedad, y su especificidad, es decir, su capacidad para clasificar correctamente a los individuos que no tengan la enfermedad.

- Para establecer la concordancia entre la determinación de acuerdo al tipo de pérdida obstétrica y la alteración específica de laboratorio, se aplicó la prueba de coeficiente de phi presentando los datos en una tabla de 2x2, registrando el coeficiente $r\theta$ obtenido, el coeficiente $r\theta$ máximo y el coeficiente de $r\theta$ corregido. La hipótesis se valida cuando se obtiene un coeficiente de $r\theta \geq 0.81$.

De acuerdo a los criterios STARD para pruebas diagnósticas, se presentaron los resultados en base al siguiente diagrama:

Figura 4



Se estableció el valor de alfa de 0.05, con intervalo de confianza del 95 %.

PRUEBA PILOTO

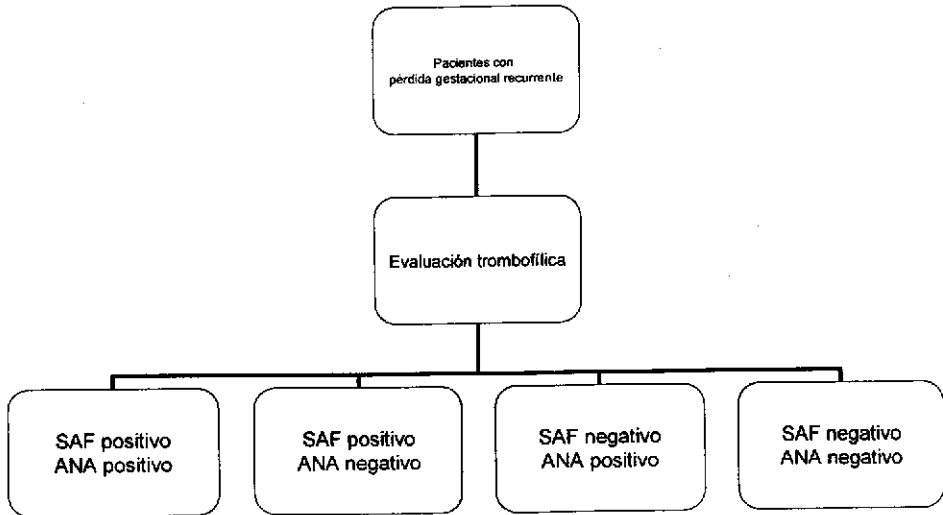
La hoja de recolección de datos se validó con la evaluación de los primeros 20 casos obtenidos.

ASPECTOS ÉTICOS

CONSENTIMIENTO DE PARTICIPANTES

No fue necesario debido a que se recolectó la información directamente del expediente clínico, no se recolectó el consentimiento de las pacientes, ya que no representó riesgo adicional alguno para los participantes. Sin embargo, para la protección de la privacidad de cada mujer, se efectuaron las acciones necesarias para proteger la identidad de la mujer participante, además de mantener en custodia la base de datos original. La realización de este protocolo no afectó la determinación del resto de pruebas que fueron solicitadas por su médico tratante, tanto como para la pérdida gestacional recurrente ni para las enfermedades autoinmunes de fondo.

Figura 4



Se estableció el valor de alfa de 0.05, con intervalo de confianza del 95 %.

PRUEBA PILOTO

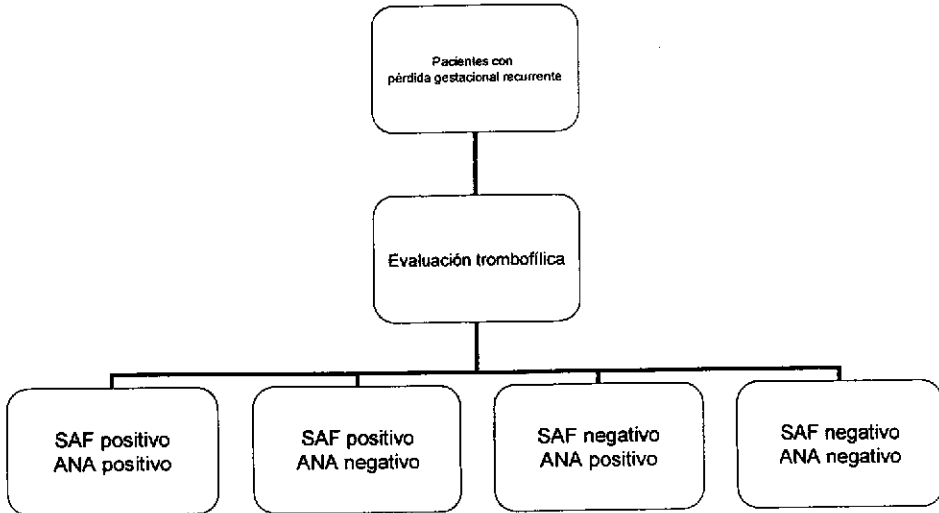
La hoja de recolección de datos se validó con la evaluación de los primeros 20 casos obtenidos.

ASPECTOS ÉTICOS

CONSENTIMIENTO DE PARTICIPANTES

No fue necesario debido a que se recolectó la información directamente del expediente clínico, no se recolectó el consentimiento de las pacientes, ya que no representó riesgo adicional alguno para los participantes. Sin embargo, para la protección de la privacidad de cada mujer, se efectuaron las acciones necesarias para proteger la identidad de la mujer participante, además de mantener en custodia la base de datos original. La realización de este protocolo no afectó la determinación del resto de pruebas que fueron solicitadas por su médico tratante, tanto como para la pérdida gestacional recurrente ni para las enfermedades autoinmunes de fondo.

Figura 4



Se estableció el valor de alfa de 0.05, con intervalo de confianza del 95 %.

PRUEBA PILOTO

La hoja de recolección de datos se validó con la evaluación de los primeros 20 casos obtenidos.

ASPECTOS ÉTICOS

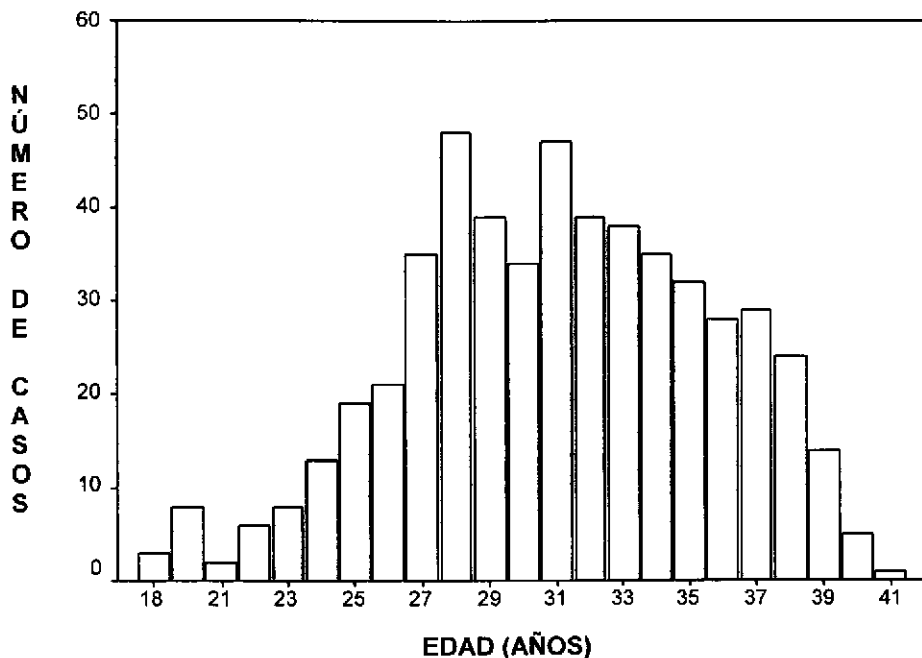
CONSENTIMIENTO DE PARTICIPANTES

No fue necesario debido a que se recolectó la información directamente del expediente clínico, no se recolectó el consentimiento de las pacientes, ya que no representó riesgo adicional alguno para los participantes. Sin embargo, para la protección de la privacidad de cada mujer, se efectuaron las acciones necesarias para proteger la identidad de la mujer participante, además de mantener en custodia la base de datos original. La realización de este protocolo no afectó la determinación del resto de pruebas que fueron solicitadas por su médico tratante, tanto como para la pérdida gestacional recurrente ni para las enfermedades autoinmunes de fondo.

RESULTADOS

Se incluyeron 528 pacientes en el estudio con pérdida gestacional recurrente (PGR), con promedio de edad de 30 años (amplitud de 18-41 años).

Figura 5



La distribución de casos de acuerdo al número de gestaciones fue 2 gestaciones 56 pacientes (10.6%), con 3 gestaciones 149 (28.2%), 4 gestaciones 170 (32.1%), 5 gestaciones 95 (17.9%), 6 gestaciones 35 (6.6%), 7 gestaciones 17 (3.2%), 8 gestaciones 4 (0.75%) y 9 gestaciones 2 pacientes (0.3%). Presentándose un mayor número en las pacientes con 4 gestaciones.

Se dividieron las pacientes según el número de abortos presentados obteniéndose los siguientes resultados. Pacientes con ningún aborto 46 (8.7%), 1 aborto 56 (10.6%), 2 abortos 169 (32%), 3 abortos 160 (30.3%), 4 abortos 67 (12.6%), 5 abortos 18 (3.4%), 6 abortos 7 (1.3%), 7 abortos 3 (0.56%), 8

abortos 2 (0.3%). Con un número mayor entre las pacientes con 2 pérdidas por aborto (Tabla 5).

Tabla 5

Número de gestas (n 528)	Número de pacientes (n %)	Número de abortos	Número de pacientes (n %)
2	56 (10.6)	0	46 (8.7)
3	149 (28.2)	1	56 (10.6)
4	170 (32.1)	2	169 (32)
5	95 (17.9)	3	160 (30.3)
6	35 (6.6)	4	67 (12.6)
7	17 (3.2)	5	18 (3.4)
8	4 (0.75)	6	7 (1.3)
9	2 (0.3)	7-8	5 (0.86)

Posteriormente ordenándose según el número de pérdidas en total de cada una de ellas con 2 pérdidas 157 pacientes (29.73%), 3 pérdidas 206 (39.01%), 4 pérdidas 102 (19.31%), 5 pérdidas 41 (7.76%), 6 pérdidas 11 (2.08%), 7 pérdidas 7 (1.32%), 8 pérdidas 3 (0.56%) y 9 pérdidas 1 (0.18%).

Se tomaron en cuenta el número de hijos vivos encontrándose hasta 4 hijos vivos en una paciente. Se encontraron los siguientes resultados. Pacientes con ningún hijo vivo 229 (43.37%), con 1 hijo vivo 206 (39.01%), 2 hijos vivos 86 (16.28%), 3 hijos vivos 6 (1.13%) y 4 hijos vivos 1 (0.18%).

Los resultados de muestran en la siguiente tabla:

Tabla 6

Número de pérdidas en total	Número de pacientes (n%)	Número de hijos vivos	Número de pacientes (n%)
2	157 (29.73)	0	229 (43.37)
3	206 (39.01)	1	206 (39.01)
4	102 (19.31)	2	86 (16.28)
5	41 (7.76)	3	6 (1.13)
6-9	22 (4.14)	4	1 (0.18)

Validación de los criterios clínicos del síndrome antifosfolípido

Realizando una relación entre el tipo de pérdida y la secuencia de la pérdida que corresponde a cada paciente obtenemos los siguientes datos:

Tabla 7. Tipo de pérdida y secuencia de la pérdida

Secuencia en la pérdida	Tipo y número de eventos pérdida				
	Aborto	Mola	Ectópico	MIU	MNT
Primera	418	7	2	58	43
(528)	(79.1)	(1.3)	(0.4)	(11.0)	(8.1)
Segunda	413	11	5	53	46
(528)	(78.2)	(2.0)	(0.9)	(10.0)	(8.7)
Tercera	290	6	4	35	36
(371/70.2)	(78.16)	(1.61)	(1.07)	(9.43)	(9.7)
Cuarta	117	5	5	19	19
(165/31.2)	(70.9)	(3.03)	(3.03)	(11.51)	(11.51)
Quinta	44	3	3	9	4
(63/11.9)	(69.8)	(4.76)	(4.76)	(14.28)	(6.34)
Sexta	13	3	1	1	4
(22/4.1)	(59.0)	(13.63)	(4.54)	(4.54)	(18.1)
Séptima a novena	13	1	0	0	2
(16/3.0)	(81.25)	(6.25)	(0.0)	(0.0)	(12.5)

*MIU Muerte intrauterina. **MNT Muerte Neonatal Temprana

De lo anterior se obtiene que dentro de las pacientes con pérdida gestacional dentro de su primer pérdida se distribuyeron de la siguiente manera: 418 con aborto, 7 con mola en el primer embarazo, 2 debutaron con embarazo ectópico, 58 con muerte intrauterina (óbito) y 43 con muerte neonatal temprana. En la segunda gestación con pérdida, 413 abortos, 11 molas, 5 con ectópico, 53 muertes intrauterinas, 46 muertes neonatales tempranas. Tercera pérdida con 290 abortos, 6 embarazos molares, 4 ectópicos, 35 muertes intrauterinas y 36 muertes neonatales tempranas. Cuarta pérdida con 117 abortos, 5 embarazos molares, 5 ectópicos, 19 muertes neonatales e intrauterinas cada uno. Quinta pérdida con 44 abortos, 3 molares, 3 ectópicos, 9 muertes intrauterinas y 4 muertes neonatales

Validación de los criterios clínicos del síndrome antifosfolípido

tempranas. En la sexta pérdida se encontraron 44 abortos, 3 molas y 1 ectópico y 4 muertes neonatales. Dentro de las pacientes con 7 pérdidas encontramos 10 abortos y un embarazo molar. Con pérdidas 3 abortos y una muerte neonatal temprana y en la única paciente con 9 pérdidas en esta última se obtuvo una muerte neonatal temprana. (Paciente con 6 abortos y muertes neonatales en la primera, sexta y novena pérdidas).

Se encontraron la gran mayoría de las pérdidas dentro los grupos de aborto, muerte intrauterina y muerte neonatal temprana, siendo a su vez los menores de los casos ectópicos y embarazos molares los cuales no son considerados dentro de los criterios clínicos de síndrome antifosfolípido de Sapporo.

Se estudiaron a las pacientes con respecto al número de muertes intrauterinas presentadas así como número de muertes neonatales tempranas presentadas o si habían presentado alguna de estas dos modalidades en general o ninguna de ellas.

Donde 409 pacientes no presentaron ninguna muerte intrauterina, 81 de ellas presentaron una, 25 con dos muertes intrauterinas, 11 con 3, ninguna paciente con 4 MIU, una paciente con 5 de ellas y otra con 6 muertes intrauterinas.

De donde 412 pacientes no presentaron hijos con muerte neonatal temprana, 84 de ellas con 1 muerte neonatal temprana que fue el mayor número de ellas, 27 pacientes con 2, 4 pacientes con 3 de ellas y una paciente con 4 muertes neonatales tempranas.

Ahora, en cuanto a la relación de pacientes en las cuales se encontraron embarazos con muertes intrauterinas y muertes neonatales tempranas encontramos que de las 528 pacientes finales 120 habían presentado muertes intrauterinas mientras que 116 presentaban muertes neonatales tempranas; 34 de ellas habían presentado alguna combinación de las 2 y 326 no las habían presentado. Realizando una relación sobre el número de pérdidas y el tipo de pérdida con respecto a estas dos últimas entidades (MIU, MNT).

Tabla 8. Relación de muertes intrauterinas y neonatales tempranas y número de casos por paciente

Desenlace	1	2	3	4	5	6
MIU	82	25	11	0	1	1
(120)	(68.3)	(20.8)				
MNT	84	27	4	1	0	0
(116)	(74.2)					

Donde tenemos pacientes con 1 pérdida en 82 de los casos, 2 pérdidas 25 casos, 3 pérdidas 11, y 1 caso con 5 y 6 pérdidas por muerte intrauterina. Mientras en la columna de muertes neonatales tenemos a 116 pacientes de las cuales 84 de ellas presentaron un solo evento, 27 con 2, 4 pacientes con 3 y un paciente con 4 muertes neonatales.

En cuanto a las pacientes con pérdidas y en relación a las MIU y MNT tenemos lo siguiente:

Tabla 9. Relación de pacientes con muertes intrauterinas solamente, muertes neonatales solamente y cualquier combinación de estas dos

MNT	116
MIU	120
Ambos eventos	34
Ninguno	326

Donde tenemos las 116 pacientes con MNT ya comentadas con anterioridad, 120 pacientes con MIU en alguno o algunos de sus embarazos y 34 pacientes presentado una mezcla de los dos eventos y 326 pacientes con pérdidas sin embargo de otra índole (abortos, ectópicos, molas).

Por otro lado se realizó la contabilización de las pacientes las cuales presentaron diferentes desenlaces o manifestaciones clínicas ya descritas con anterioridad, las cuales figuraban en la base de datos original obtenida de los expedientes clínicos de cada una de ellas, encontrándose 123 pacientes con

antecedente de 3 abortos menores a las 10 semanas de gestación consecutivos como se describe en los criterios de Sapporo así como 184 pacientes con antecedente de parto pretérmino antes de las 34 semanas. Se muestran resultados en la siguiente tabla:

Tabla 10. Número de pacientes con abortos consecutivos (3 o más <10 SDG) o partos pretérmino

Presencia o no del evento	3 o más abortos menores de 10 semanas consecutivos n(%)	Partos pretérmino n(%)
Si	123 (23.29)	184 (34.8)
No	405 (76.7)	344 (65.15)

De lo anterior tenemos que del total de pacientes se encontraron 23.29% de las pacientes con el antecedente de 3 o más abortos consecutivos menores a las 10 semanas de gestación y dentro del grupo de partos pretérmino menores a 34 semanas de gestación encontramos un gran número de pacientes con al menos uno de estos eventos. Sin embargo es de reconocerse que no todas las pacientes con parto pretérmino se encuentran dentro de pérdidas por insuficiencia placentaria o enfermedad hipertensiva del embarazo sino que muchas de estas pacientes presentaban otros trastornos causales de pérdida gestacional recurrente dentro de los cuales destaca la presencia de incompetencia istmico cervical.

Se estudiaron también las pacientes las cuales presentaron en al menos uno de sus embarazos la presencia de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) encontrándose 27 pacientes con dicha entidad diagnosticada al nacimiento del recién nacido. 380 sin este diagnóstico y 121 de ellas con embarazos a los cuales no se pudo valorar dicha manifestación por diferentes causas, entre las cuales podemos mencionar partos fuera del Instituto, y sobre todo en muchas de ellas pérdidas a muy temprana edad gestacional en la cual no se pudieron realizar los estudios pertinentes para diagnosticar RCIU.

Validación de los criterios clínicos del síndrome antifosfolípido

Tabla 10. Pacientes con embarazos con RCIU

Restricción del crecimiento intrauterino	Número de pacientes (%)
Si	27 (5.11)
No	380 (71.96)
No valorable	121 (22.91)

De las manifestaciones clínicas estudiadas, las que llaman la atención son los trastornos hipertensivos del embarazo los cuales incluyen preeclampsia (leve, severa y sobreagregada), eclampsia e hipertensión gestacional así como los trastornos tiroideos (hipertiroidismo e hipotiroidismo).

Tabla 11. Presencia o no de trastornos hipertensivos en el embarazo y trastornos tiroideos

Presencia o no del evento	Trastornos hipertensivos del embarazo (n%)	Trastornos tiroideos (n%)
Si	56 (10.6)	38 (7.19)
No	472(89.39)	490 (92.8)

De lo anterior siendo la prevalencia en nuestras pacientes con pérdidas del 10.6% con trastornos hipertensivo en el embarazo siendo la mayoría de estas de tipo severo establecido (22 pacientes). De los trastornos tiroideos podemos mencionar al 7.19% de las pacientes con alguno de este tipo sin embargo cabe mencionar que la prevalencia fue mayor en cuanto a hipotiroidismo presentándose en 33 de las pacientes (86.8%) de las pacientes con alteraciones tiroideas y siendo sólo 5 pacientes con hipertiroidismo.

Las otras manifestaciones investigadas no arrojaron suficiente número de pacientes como para realizar estudios metodológicos sobre las mismas. Se muestran en el cuadro que sigue.

Tabla 12. Pacientes con antecedentes de otras manifestaciones descritas en SAF

Manifestación clínica	Si	No
Trombosis (Arterial y/o venosa)	17 (3.21)	511 (96.78)
Alteraciones cutáneas*	12 (2.27)	516 (97.7)
Livedo reticularis	1 (0.18)	527 (99.8)
Epilepsia	4 (0.75)	524 (99.2)
Migraña	2 (0.37)	526 (99.6)
Amaurosis fugaz	3 (0.56)	525 (99.4)
Hipoacusia	1 (0.18)	527 (99.8)
DPPNI**	10 (1.89)	518 (98.1)
HASC***	13 (2.46)	515 (97.5)

*Asociadas a autoinmunidad **Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, ***Hipertensión Arterial Sistémica Crónica.

En la anterior tabla se demuestra que ninguna de las manifestaciones ahí mencionadas sobrepasa siquiera el 5% de las 528 pacientes estudiadas en la presente tesis por lo cual no se consideran suficientes pacientes para realizar analisis sobre las mismas.

Posteriormente se realizaron análisis sobre las variables independientes (anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos anti- β_2 GPI, ambos en según la subclase de anticuerpo -IgG, IgM o IgA, , anticoagulante lúpico, confirmado mediante el veneno de Russell y anticuerpos antinucleares en número total y diferenciado por tipo de ssDNA, dsDNA, Sm, RnP, SSA, SSB, histona, ScL70), se establecieron las proporciones para cada grupo en relación con los hallazgos clínicos encontrados en la base de datos tales como número de gestaciones, numero de abortos, número de pérdida, número de hijos vivos, la presencia o no de parto pretérmino, muertes intrauterinas, etc). En las siguientes tablas se demuestran dichas relaciones antes comentadas, presentándose así también los intervalos de confianza 95% para cada una de ellas.

Tabla 13. Relación de marcadores séricos y número gestaciones con intervalos de confianza 95%

Marcador sérico	Número de gestaciones (Intervalos de confianza)							
	2	3	4	5	6	7	8	9
Plaquetas	294 (225-273)	263 (251-274)	257 (244-270)	250 (231-296)	258 (231-286)	263 (203-323)	241 (-453-937)	288 (-550-1127)
ACA IgG	61 (18-105)	12 (7-17)	21 (10-33)	19 (5-33)	5 (3-8)	6 (2-9)	7 (-11-26)	16 (10-22)
ACA IgM	10 (3-17)	6 (4-9)	11 (7-15)	7 (3-10)	4 (0.8-8)	18 (-9-46)	9 (-80-98)	2 (-4-9)
ACA IgA	3 (0.5-5)	0.7 (0.2-1)	1 (0.4-2)	0.9 (0.3-1.5)	0.6 (0.2-1)	0.3 (-0.2-0.7)	0.5 (-6-7)	0.5 (-6-7)
SsDNA	99 (50-147)	62 (38-87)	71 (39-102)	83 (33-134)	42 (2-83)	48 (8-88)	23 (-259-303)	46 (-508-600)
Sm	13 (9-16)	11 (9-13)	19 (4-33)	10 (8-13)	9 (7-12)	11 (0.4-22)	31 (-265-326)	3 (-29-34)
RnP	28 (11-45)	15 (12-18)	24 (13-36)	24 (15-34)	23 (8-39)	22 (2-41)	7 (-59-73)	28 (-249-305)
SSA	97 (-17-211)	37 (17-56)	58 (24-91)	86 (16-156)	86 (-50-220)	15 (2-27)	236 (-2676-3147)	13 (-21-45)
SSB	19 (8-31)	18 (9-26)	14 (10-17)	16 (7-26)	14 (7-21)	15 (9-21)	30 (-345-404)	NV
Histona	14 (7-22)	24 (11-36)	24 (15-32)	12 (9-16)	15 (9-21)	7 (2-12)	21 (-246-289)	0.5 (-6-7)
Sc170	12 (10-14)	12 (11-13)	12 (10-14)	13 (10-15)	13 (9-17)	11 (7-14)	16 (-97-130)	9 (-11-28)
β₁IgG	37 (4-71)	10 (3-17)	10 (4-15)	8 (2-15)	2 (2-3)	5 (2-7)	2 (-23-27)	1 (-9-11)
β₂IgM	20 (-0.5-40)	9 (3-16)	15 (4-27)	9 (4-15)	4 (2-5)	5 (1-8)	4 (-41-48)	4 (-15-22)
β₁IgA	9 (1-17)	6 (4-8)	7 (5-10)	6 (4-7)	5 (2-7)	4 (2-6)	6 (1-10)	2 (-20-25)

Validación de los criterios clínicos del síndrome antifosfolípido

Tabla 14. Relación de marcadores séricos y número de abortos con intervalos de confianza 95%

Marcador sérico	Número de abortos (Intervalos de confianza)						
	0	1	2	3	4	5	6
Plaquetas	264 (233-295)	261 (234-288)	254 (242-265)	265 (252-277)	253 (237-270)	205 (164-247)	270 (194-344)
ACA IgG	52 (10-94)	28 (2-55)	22 (9-34)	17 (7-27)	12 (4-20)	14 (-2-30)	6 (-5-17)
ACA IgM	12 (6-17)	11 (4-18)	8 (4-12)	8 (4-11)	8 (3-13)	9 (-3-21)	6 (-4-16)
ACA IgA	3 (0.2-6)	1 (0.1-3)	0.8 (0.5-1.2)	1 (0.1-2)	0.8 (0.2-1)	0.6 (0.2-0.9)	1 (0.6-2)
ssDNA	124 (60-187)	110 (21-199)	72 (47-97)	45 (29-60)	55 (25-84)	118 (-69-305)	27 (-41-94)
Sm	10 (7-13)	34 (-9-76)	11 (9-13)	10 (8-13)	12 (8-15)	11 (7-15)	8 (-1-15)
RnP	33 (11-55)	33 (9.1-66)	21 (15-27)	15 (12-18)	20 (13-28)	27 (4-50)	38 (9-67)
SSA	96 (-1-193)	108 (1.7-214)	45 (16-74)	22 (7-37)	119 (30-209)	53 (-26-131)	22 (-1-46)
SSB	21 (13-29)	21 (10-32)	17 (9-26)	12 (9-16)	16 (6-26)	9 (4-14)	14 (-2-29)
Histona	38 (-5-80)	32 (13-52)	18 (13-23)	15 (9-21)	15 (11-20)	15 (5-25)	5 (-5-15)
Sc170	12 (8-16)	12 (10-15)	12 (10-14)	12 (11-13)	13 (10-15)	12 (7-17)	11 (9-13)
β_2IgG	41 (4-77)	11 (1-20)	13 (3-22)	6 (3-8)	10 (-0.1-21)	6 (-2-14)	3 (0.2-6)
β_1IgM	13 (5-22)	19 (3-34)	11 (3-18)	13 (0.7-25)	6 (4-7)	17 (-7-42)	4 (0.5-11)
β_1IgA	11 (1-22)	5 (4-6)	6 (5-7)	7 (4-10)	6 (4-8)	6 (3-9)	4 (0.6-7)

Validación de los criterios clínicos del síndrome antifosfolípido

Tabla 15. Relación de marcadores séricos y número de pérdidas con intervalos de confianza 95%

Marcador sérico	Número de pérdidas (Intervalos de confianza)						
	2	3	4	5	6	7	8
Plaquetas	251 (239-263)	269 (258-281)	257 (242-273)	224 (197-250)	250 (186-313)	273 (148-399)	326 (-43-694)
ACA IgG	32 (14-49)	12 (8-15)	31 (13-50)	9 (1-17)	5 (2-8)	5 (-9-20)	13 (38-64)
ACA IgM	8 (5-11)	10 (6-14)	7 (4-10)	10 (2-19)	4 (0.2-7)	9 (-4-22)	10 (-73-92)
ACA IgA	1 (0.5-2)	0.8 (0.4-1.2)	2 (0.4-3)	0.6 (0.3-0.8)	0.5 (-0.3-1.4)	0.7 (-0.8-2)	0.5 (-6-7)
ssDNA	78 (50-107)	57 (36-78)	90 (44-135)	69 (-19-158)	44 (-35-123)	21 (-33-75)	24 (-242-290)
Sm	12 (10-14)	10 (8-12)	22 (-0.4-45)	10 (7-14)	8 (3-14)	19 (-15-54)	27 (-317-371)
RnF	22 (15-29)	18 (13-23)	26 (8-44)	23 (12-34)	37 (-17-92)	23 (-35-81)	9 (-28-46)
SSA	63 (18-108)	41 (19-63)	78 (17-139)	120 (6-234)	10 (6-14)	24 (-23-70)	238 (-2655-3130)
SSB	18 (13-23)	16 (9-23)	11 (8-14)	22 (3-41)	8 (0.4-15)	19 (6-32)	33 (-304-369)
Histona	26 (13-39)	18 (11-25)	18 (14-22)	14 (8-20)	7 (-2-16)	9 (-3-20)	21 (-246-289)
Sci70	12 (10-14)	12 (11-13)	12 (10-14)	13 (8-17)	16 (2-29)	13 (8-18)	16 (-100-132)
β_2IgG	21 (7-34)	6 (3-9)	14 (5-22)	5 (0.7-8)	3 (0.1-5)	4 (-1-9)	2 (-21-25)
β_2IgM	12 (5-20)	11 (4-18)	15 (0.9-30)	13 (1-25)	2 (0.7-2)	5 (3-8)	6 (-7-19)
β_2IgA	7 (4-10)	6 (5-8)	8 (4-11)	6 (4-8)	4 (3-5)	3 (-5-11)	3 (-26-31)

Tabla 16. Relación de marcadores séricos y número hijos vivos con intervalos de confianza 95%

Marcador sérico	Número de hijos vivos (Intervalos de confianza)			
	0	1	2	3
Plaquetas	257 (246-268)	256 (245-266)	261 (240-284)	311 (154-467)
ACA IgG	30 (17-42)	14 (8-20)	15 (-2-32)	14 (-23-31)
ACA IgM	9 (6-11)	8 (5-11)	9 (2-15)	7 (-10-23)
ACA IgA	2 (0.8-3)	0.6 (0.4-0.9)	0.6 (0.2-1)	NV
ssDNA	84 (56-113)	51 (34-68)	84 (31-136)	38 (-94-169)
Sm	17 (7-27)	10 (8-12)	11 (9-14)	6 (-3-15)
RnF	25 (15-34)	17 (14-21)	25 (14-37)	17 (-8-43)
SSA	68 (34-103)	62 (26-98)	43 (-6-91)	25 (-33-83)
SSB	18 (11-24)	14 (11-18)	16 (11-21)	15 (-13-43)
Histona	17 (13-20)	23 (13-34)	20 (8-32)	13 (-0.6-27)
Sc170	13 (12-14)	11 (10-12)	13 (9-16)	14 (8-21)
β_2IgG	17 (8-25)	8 (3-13)	7 (-0.4-14)	2 (-0.6-4)
β_2IgM	16 (7-25)	9 (5-13)	8 (2-14)	2 (-2-5)
β_2IgA	8 (5-10)	6 (5-7)	5 (4-7)	2 (-2-6)

Tabla 17. Relación de marcadores séricos y partos pretérminos con intervalos de confianza 95%

Marcador sérico	Presencia o no de parto pretérmino (Intervalos de confianza)	
	No	Si
Plaquetas	252 (244-261)	267 (254-280)
ACA IgG	14 (9-20)	35 (19-51)
ACA IgM	7 (5-9)	11 (8-15)
ACA IgA	0.6 (0.4-0.7)	2 (1-3)
ssDNA	54 (38-70)	103 (68-138)
Sm	11 (9-13)	18 (4-32)
RnP	18 (15-21)	29 (16-41)
SSA	59 (31-86)	68 (31-106)
SSB	12 (10-14)	24 (15-33)
Histona	15 (12-19)	28 (16-40)
Sc170	12 (11-13)	12 (11-14)
β_2 IgG	8 (4-13)	18 (9-28)
β_2 IgM	9 (5-14)	18 (7-28)
β_2 IgA	6 (5-7)	8 (4-11)

Validación de los criterios clínicos del síndrome antifosfolípido

Tabla 18. Relación de marcadores séricos y número de muertes intrauterinas con intervalos de confianza 95%

Marcador sérico	Muertes intrauterinas (Intervalos de confianza)			
	0	1	2	3
Plaquetas	257 (249-264)	256 (237-274)	256 (197-315)	295 (240-350)
ACA IgG	16 (9-22)	40 (15-66)	49 (4-94)	48 (-35-132)
ACA IgM	7 (5-9)	14 (6-22)	18 (3-33)	9 (0.6-17)
ACA IgA	0.8 (0.4-1.1)	2.7 (0.5-5)	2.2 (0.6-4)	2 (-0.6-4)
SsDNA	58 (42-73)	108 (57-158)	108 (22-193)	207 (-94-508)
Sm	11 (10-13)	12 (9-14)	10 (5-15)	96 (-108-300)
RnP	18 (15-21)	23 (14-31)	35 (-2-73)	105 (-54-264)
SSA	54 (32-77)	100 (12-189)	55 (-10-121)	90 (-75-256)
SSB	13 (11-15)	32 (12-51)	22 (5-39)	14 (6-22)
Histona	16 (12-19)	30 (15-44)	68 (-27-163)	16 (-1-32)
Scl70	12 (11-13)	13 (10-16)	12 (7-17)	13 (5-20)
β_2 IgG	9 (5-14)	20 (6-34)	35 (-18-88)	12 (-4-28)
β_2 IgM	9 (5-13)	22 (-1-45)	35 (-10-81)	7 (1-13)
β_2 IgA	7 (5-8)	8 (3-12)	6 (4-8)	5 (3-7)

Validación de los criterios clínicos del síndrome antifosfolípido

Realizando tablas de 2 x 2 se investigaron las relevancias de los principales marcadores utilizados en el síndrome antifosfolípido (ANA, ACA, B2GPI, LA) valorando las razones de verosimilitud (LR) y chi cuadrada (x2) encontrando la significancia en los diferentes grupos.

Tabla 19. ANA combinados con diferentes características obstétricas encontradas en las pacientes

ANA +	Significancia
No. Gestaciones	No
No. Abortos	No
No. Perdidas	No
No. Hijos vivos	No
Abortos (3 o mas)	Si
Partos pretérmino	Si
Muertes Intrauterinas	Si
Muertes Neonatales	No
MIU,MNT o ambas	Si
RCIU	No

Tabla 20. ACAIgG, IGM o ambos (>20) combinados con diferentes características obstétricas encontradas en las pacientes

ACA +	Significancia
No. Gestaciones	No
No. Abortos	No
No. Perdidas	No
No. Hijos vivos	Si
Abortos (3 o mas)	No
Partos pretérmino	Si
Muertes Intrauterinas	Si
Muertes Neonatales	No
MIU,MNT o ambas	Si
RCIU	No

Validación de los criterios clínicos del síndrome antifosfolípido

Tabla 21. β_2 GPI IgG, IgM o ambos (>20) combinados con diferentes características obstétricas encontradas en las pacientes

β_2GPI +	Significancia
No. Gestaciones	No
No. Abortos	Si
No. Perdidas	No
No. Hijos vivos	Si
Abortos (3 o mas)	No
Partos pretérmino	Si
Muertes Intrauterinas	Si
Muertes Neonatales	No
MIU,MNT o ambas	Si
RCIU	No

Tabla 22. Anticoagulante lúpico combinado con diferentes características obstétricas encontradas en las pacientes

AL +	Significancia
No. Gestaciones	No
No. Abortos	Si
No. Perdidas	No
No. Hijos vivos	No
Abortos (3 o mas)	No
Partos pretérmino	Si
Muertes Intrauterinas	Si
Muertes Neonatales	No
MIU,MNT o ambas	Si
RCIU	No

Las pacientes con criterios clínicos descritos en el consenso de Sapporo y los criterios de laboratorio fueron comparados con las variables obstétricas antes comentadas obteniéndose los resultados los cuales demuestran una significancia estadística en las pacientes las cuales cuentan con los criterios (al menos uno de laboratorio y uno clínico) con el número de gestaciones, abortos, pérdidas, 3 o más abortos menores de las 10 semanas consecutivos, partos pretérmino, muertes intrauterinas, neonatales tempranas y restricción del crecimiento intrauterino.

Validación de los criterios clínicos del síndrome antifosfolípido

Sapporo vs.	Significancia
No. Gestaciones	Si
No. Abortos	Si
No. Perdidas	Si
No. Hijos vivos	No
Abortos (3 o mas)	Si
Partos pretérmino	Si
Muertes Intrauterinas	Si
Muertes Neonatales	Si
MIU,MNT o ambas	Si
RCIU	Si

Donde encontramos que los criterios de Sapporo se relacionan con la mayoría de las variables clínicas discutidas durante el presente trabajo, de las cuales las más encontradas fueron la muerte intrauterina y partos pretérmino. Así como otros tales como las muertes neonatales cualquiera que fuera su causa y la restricción del crecimiento intrauterino.

CONCLUSIONES

El síndrome de anticuerpos antifosfolípido es una entidad clínica que afecta a cualquier tipo de paciente sin importar edad, género o paridad.

Uno de los criterios más universalmente aceptados son aquellos estipulados en el consenso de Sapporo en 1999. Sin embargo estos plantean la problemática de ir dirigidos básicamente a la población obstétrica lo cual implica un gran problema para el diagnóstico de esta entidad en otros grupos poblacionales como niños, ancianos o mujeres nulíparas, sexo masculino. Otro problema que surge es aquel derivado del diagnóstico por laboratorio ya que en países como el nuestro los recursos destinados para salud desgraciadamente con mucha frecuencia no son suficientes, considerando que para el diagnóstico del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos se han planteado numerosas pruebas que incluyen la cuantificación de anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y β_2 glicoproteína I en al menos dos ocasiones con 6 semanas de diferencia lo cual hace aun mas difícil el abordaje de esta entidad clínica en países en vías de desarrollo.

Dentro de nuestra población en el Instituto Nacional de Perinatología el factor inmunológico ocupa el cuarto lugar de pérdidas por debajo solamente de factor no determinado, cromosomopatías y factor anatómico no congénito, con un 6.2% de las pacientes en la clínica de riesgo Pregestacional.

Los criterios clínicos del síndrome antifosfolípido como se mencionó con anterioridad se describieron en el consenso realizado en Sapporo en 1999, los cuales no han sido adecuadamente validados y aun se observan algunos factores asociados como la nefropatía, cardiopatía, plaquetopenia, livedo reticularis, etc. Los cuales no han podido ser lo suficientemente significativos para incluirse como criterios diagnósticos sin embargo se reconoce su asociación con este síndrome.

En el presente estudio se incluyeron 528 pacientes las cuales se encuentran en la edad reproductiva con 30 años de edad promedio

El aborto definido como la pérdida del embarazo antes de las 20 semanas de gestación sigue ocupando el primer lugar con un 77.25% de los casos en la clínica.

De los criterios de Sapporo 123 pacientes (23.29% cumplieron con el criterio de 3 abortos o más menores de 10 semanas de gestación consecutivos; 184 de la cohorte cumplieron con el criterio de partos pretérmino, y el otro criterio que se refiere a la trombosis solamente el 3.2% de las pacientes incluidas, el cual fue el menos significativo.

De las manifestaciones clínicas asociadas, en nuestra población las de mayor importancia fueron los trastornos hipertensivos con un 10.6%, así como trastornos tiroideos con un 7.19% y la restricción del crecimiento intrauterino con un 5.11% de las pacientes.

Los marcadores séricos mas importantes demuestran que los anticuerpos antinucleares (ANA) se asociaron más a partos pretérmino y muerte intrauterina, la β_2 GPI se asoció más a abortos en general (cualquier causa), partos pretérmino, muerte neonatal temprana y muertes intrauterina y el

Validación de los criterios clínicos del síndrome antifosfolípido

anticoagulante lúpico a los abortos en general, partos pretérmino y muerte intrauterina.

Las muertes intrauterinas y los partos pretérmino fueron los desenlaces mas asociados a alguna anormalidad de estos marcadores.

En cuanto a los criterios de Sapporo y las variables estudiadas en este estudio se asoció al número de gestaciones, abortos, pérdidas en total cualquiera de sus causas, 3 o más abortos consecutivos menos de 10 semanas de gestación, partos pretérmino, muerte intrauterina, muerte neonatal temprana y restricción del crecimiento intrauterino.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.-Huges GR. Trombosis, abortion, cerebral disease and the lupus anticoagulant. Br Med J 1983; 287:1088-9
- 2.-McNeil HP, Simpson RJ et al. Antiphospholipid antibodies directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta2-glycoprotein (apolipoproteinH). Proc Natl Acad USA 1990;87:4120-4
- 3.-Vianna JL, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: an European multicenter study of 114 patients. Am J Med 1994;96:3-9
- 4.-Fessler BJ. Thrombotic syndromes and autoimmune diseases. Rheum Dis Clin North Am 1997;23:461-79
- 5.-Wilson WA, Gharavi AE. Et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. Arthritis Rheum 1999;42: 1309-11
- 6.-Manoussakis MN, et al. High prevalence of anticardiolipin and other autoantibodies in healthy elderly population. Clin Exp Immunol 1987;68:557-65
- 7.-Manoussakis MN, et al. Anticardiolipin antibodies in unselected autoimmune rheumatic disease patients. Clin Immunol Immunopathol 1987;44:297-307
- 8.-Teknidou MG, et al. Prognostic factors and clustering of serious clinical outcomes in antiphospholipid syndrome QJM 2000;93:523-30.
- 9.-British Committee for Standard in Hematology, Haemostasis and thrombosis Task Force. Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. Br J Haematol 2000;109:704-15
- 10.-Brandt JT et al. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants:an update. Thromb Haemost 1995;74:1185-90.
- 11.-Meroni PL, et al. Endothelial activation by aPL: A potential pathogenetic mechanism for the clinical manifestations of the syndrome. J Autoimmun 2000;15:237-40
- 12.-Meroni PL et al. B2 glycoprotein I as a "co-factor" for anti-phospholipid reactivity with endothelial cells. Lupus 1998;7 suppl 2:S44-S47
- 13.-Ames PRJ. Antiphospholipid antibodies, thrombosis and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: a unifying "membrane stress syndrome" hypothesis. Lupus 1994;3:371-7

- 14.-Vaarala O, et al. Cross-reaction between antibodies to oxidized low-density lipoprotein and to cardiolipin in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1993;341:923-5
- 15.-Horkko S, et al. Antiphospholipid antibodies are directed against epitopes of oxidized phospholipids: recognition of cardiolipin by monoclonal antibodies to epitopes of oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest* 1996;98:815-25
- 16.-Kandiah DA, et al. Beta2-glycoprotein I. *Lupus* 1994;3:207-12.
- 17.-Piette JC et al. Exclusion criteria for primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1993;20:1802-4
- 18.-Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun* 2000; 15:145-51
- 19.-Cervera R et al. Systemic lupus erythematosus: Clinical and immunologic patterns of the disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine* 1993;72:113-24
- 20.-Love PE, et al. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus in non-SLE disorders: prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med* 1990;112:682-98.
- 21.-Ginsburg KS, et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1992;117:997-1002
- 22.-Levine JS, et al. The antiphospholipid syndrome. *N Eng J Med* 2002;346:752-63.
- 23.-Asherson RA, et al. The Primary antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine* 1989;68:366-74
- 24.-Alarcon-Segovia D. Preliminary classification criteria of the antophospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1992;21:275-86.