

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"  
I S S S T E**

**LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO, SINDROME DE  
ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS Y EMBARAZO.  
RESULTADOS PERINATALES DE 10 AÑOS EN EL  
SERVICIO DE MEDICINA MATERNO FETAL DEL CENTRO  
MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE.**

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE  
MEDICINA MATERNO FETAL**

**PRESENTA.  
DR ALEJANDRO MORENO RAMIREZ**

**ASESOR.  
DR TOMAS DE JESUS MENDOZA.**

MEXICO, D.F., 2006



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

---

**DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ.**  
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION.  
CMN 20 DE NOVIEMBRE.

---

**DR FERNANDO ESCOBEDO AGUIRRE.**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO.

---

**DR. TOMAS DE JESUS MENDOZA MARTINEZ.**  
ASESOR DE TESIS.

---

**DR. ALEJANDRO MORENO RAMIREZ.**  
AUTOR DE TESIS.

## INDICE

I.	Resumen.....	1
II.	Antecedentes y Marco Teórico.....	2
III.	Planteamiento del Problema.....	29
IV.	Hipótesis.....	29
V.	Objetivos.....	29
VI.	Justificación.....	29
VII.	Metodología.....	30
VIII.	Grupos de estudio.....	30
IX.	Criterios de estudio.....	30
X.	Criterios de Inclusión.....	30
XI.	Criterios de Exclusión.....	30
XII.	Criterios de Eliminación.....	30
XIII.	Resultados.....	31
XIV.	Discusión.....	43
XV.	Conclusiones.....	45
XVI.	Bibliografía.....	46

## Resumen.

El estudio de las enfermedades autoinmunes acapara interés de la comunidad científica por 2 razones importantes: en primer lugar, las enfermedades autoinmunes por su frecuencia y gravedad son una notable causa de padecimientos y disminución de la vida del hombre. En segundo, el entendimiento de los trastornos que conducen a la autoinmunidad patológica, podrá ayudar a descifrar los mecanismos de control de la respuesta inmune, los que mantienen el fino equilibrio biológico entre salud y enfermedad.

El comienzo de las EA que dependen de la producción de autoanticuerpos y depósito de inmunocomplejos , como el lupus Eritematoso Sistémico (LES), está relacionado con incrementos en el título, aumentos de la afinidad y cambios en el isotipo de los autoanticuerpos, lo cual los vuelve patogénicos.

Los procesos patogénicos analizados se deben a la combinación de factores genéticos y ambientales aun no completamente comprendidos. Las influencias genéticas en el desarrollo de la autoinmunidad patológica están basadas en la agregación familiar de las EA y en la asociación de muchas de ellas con antígenos de histocompatibilidad HLA.

Las enfermedades autoinmunes son el punto clínico final de una cascada secuencial de sucesos inmunológicos iniciada y perpetuada por factores ambientales que ocurren en un individuo genéticamente susceptible.

Los prototipos de las enfermedades autoinmunes son Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Síndrome de anticuerpos antifosfolipidos (SAF), miastenia gravis, pénfigo vulgar etc, ocupándonos en esta revisión de LES, SAF, SAF secundario por la importancia de identificar su prevalencia, por las implicaciones para la paciente y en el hecho de que son una causa de pérdida del embarazo potencialmente tratable.

PALABRAS CLAVE : **Síndrome antifosfolipidos** (SAF)  
**Lupus Eritematoso Sistemico** (LES)  
**Anticuerpos** (AL)

## **Antecedentes y Marco Teórico.**

La inmunidad tiene indudablemente un valor positivo para la supervivencia del individuo y de la especie, no existe una correspondencia biunívoca entre inmunidad y defensa: hay mecanismos defensivos naturales o constitutivos que son anteriores o independientes de los que llamamos inmunidad adquirida o adaptativa, así como también hay respuesta inmunes que no protegen, sino que actúan patológicamente y causan enfermedades alérgicas y un grupo muy heterogéneo de condiciones clínicas en las cuales el sistema inmune ataca los constituyentes propios del individuo, por lo que se les denomina enfermedades autoinmunes. La lesión autoinmune puede ser puntual, como pasa cuando los autoanticuerpos específicos y las células autoinmunes destruyen un solo tipo celular como son las células beta del páncreas por lo cual causan diabetes mellitus insulino dependientes, puede estar dirigida frente a un sistema de órganos, como el sistema nervioso central en la esclerosis múltiple, o puede atacar múltiples sistemas, como ocurre en el lupus eritematoso sistémico (1).

La tolerancia frente a los componentes propios es lo que nos protege de las EA. Cuando las células T y B maduran en los órganos generativos como el timo y la médula ósea, respectivamente, las células que adquieren receptores para moléculas propias son eliminadas físicamente por el mecanismo de selección negativa. Existen además controles secundarios en la periferia, llamados mecanismos de tolerancia periférica, para suprimir las células que han escapado la selección primaria. En años recientes se ha conocido que la tolerancia a los componentes propios no es absoluta. Dada la gran diversidad proteica de los agentes patógenos, un sistema inmune que ha sido desprovisto de todo su potencial autorrectivo, probablemente tampoco podría enfrentar ningún invasor. La eliminación de las células autorrectivas en los órganos linfoides centrales y periféricos no puede ser exhaustiva y afecta sobre todo a las células de alta y moderada autoreactividad, dejando escapar un gran número de células potencialmente autorreactivas, las cuales pueden ser útiles para combatir los microorganismos. De hecho, muchas células autoinmunes son retenidas, pero no causan problemas pues ignoran los antígenos propios en virtud de que estos son reconocidos con baja afinidad, son poco abundantes y porque lo impiden las barreras físicas o de presentación antigénica (1).

Actualmente, se concibe el reconocimiento de estructuras propias como un fenómeno fisiológico que debe ser distinguido de las EA. No sólo no es dañino, sino que puede resultar imprescindible para el estado de salud, por lo cual se llama autoinmunidad fisiológica o positiva. Son los ejemplos de reconocimiento de las moléculas propias de la histocompatibilidad, los anticuerpos antiidiotipos, que aparecen después de las inmunizaciones y regulan positivamente y negativamente las respuestas humorales, así como la presencia de niveles bajos de autoanticuerpos frente a diferentes antígenos nucleares y del citoesqueleto. Aun cuando los valores umbrales de los ensayos de reajustan para excluir las reactividades leves, los anticuerpos antinucleares y factor reumatoide (FR) se observan en un pequeño, pero apreciable número de individuos sanos y son más frecuentes en personas de edad y pacientes hospitalizados. Estos autoanticuerpos pueden actuar como moléculas de limpieza de células senescentes y debris, y participar en la formación de inmunocomplejos (2).

Esto ha sido demostrado para FR, anticuerpo contra la molécula IgG. El FR es fundamentalmente IgM, y sus niveles se elevan rápido después de inmunización con antígenos extraños, así como también se observa en pacientes con infecciones crónicas. Es muy probable que el FR facilite la eliminación de los inmunocomplejos; su afinidad para la IgG monomérica es mucho más baja que para los multímeros de IgG que forman los complejos inmunes (2).

Hay otros inmunocomplejos como los que reconocen a las citocinas, cuya función aún no es totalmente conocida, aunque sus concentraciones plasmáticas son importantes. Incluso se advierte que estos anticuerpos pudieran neutralizar las citocinas correspondientes en pacientes que están sometidos a tratamientos intensivos de preparados de gammaglobulina humana. También se producen anticuerpos naturales frente al colesterol, los cuales unen selectivamente las moléculas

de colesterol de baja y mediana densidad, las más dañinas. El recubrimiento de los anticuerpos y la consiguiente opsonización por las proteínas del complemento permite la unión de las moléculas de colesterol a los eritrocitos, los cuales a su vez se transfieren al hígado, donde son finalmente catabolizados. La autoinmunidad puede ser no solo no nociva, sino beneficiosa, como los ejemplos anteriores y la presencia de células autorreactivas es un hecho banal en los individuos sanos. Cuando estas respuestas cambian en calidad y cantidad aparecen las EA (1).

Las células autoinmunes comienzan a reclutarse en el órgano de choque porque a causa de las estimulaciones inespecíficas del sistema inmune incrementan su potencial de asentamiento (homing), lo que le confiere mayor capacidad de migrar al órgano blanco. También, como se ha observado en los modelos experimentales de la DMID, si se producen alteraciones en la expresión de las moléculas al endotelio de los vasos sanguíneos, como son las adhesinas MAdCAM y PNA<sub>d</sub>, las células autorreactivas se tornan más adherentes a la pared de los vasos del páncreas, lo cual coincide con el inicio de la insulinitis (3).

Una vez que se instala la insulinitis, puede ser controlada por un tiempo, a pesar de que las células T con potencial agresivo están en contacto directo con sus antígenos específicos. La separación entre insulinitis y diabetes ha sido observada en muchos sistemas experimentales, por ejemplo en el ratón no obeso diabético, una insulinitis prolongada no siempre culmina en enfermedad (2).

La adquisición de nuevas capacidades patogénicas efectoras pueden depender del reajuste en las proporciones de células Th1/Th2, pues existen datos convincentes de que el reconocimiento de los auto-antígenos por las células Th1 conduce a la destrucción del órgano, mientras que las Th2 autorreactivas son menos dañinas y aun protectoras en algunas enfermedades autoinmunes. Un fuerte argumento a favor de esto es que la transferencia de células CD4<sup>+</sup> con perfil de citocinas Th1 ha provocado la diabetes, mientras que células que sintetizan citocinas Th2 aun siendo invasivas, no pueden inducir la enfermedad.

La progresión hacia enfermedades autoinmunes puede depender de la pérdida de sensibilidad a las señales negativas por parte de las células autoinmunes. Estas señales inhibitorias son transmitidas a través de las moléculas CTLA-4, los receptores de alta afinidad para las células T activadas, o los receptores inhibitorios para las moléculas MHC, que se expresan también sobre las células T y pueden representar un mecanismo de la tolerancia periférica frente a los autoantígenos (3).

El comienzo de las EA que dependen de la producción de autoanticuerpos y depósito de inmunocomplejos, como el lupus eritematoso sistémico (LES), está relacionado con incrementos en el título, aumentos de la afinidad y cambios en el isotipo de los autoanticuerpos, lo cual los vuelve patogénicos.

Los procesos patogénicos analizados se deben a la combinación de factores genéticos y ambientales aun no completamente comprendidos. Las influencias genéticas en el desarrollo de la autoinmunidad patológica están basadas en la agregación familiar de las EA y en la asociación de muchas de ellas con antígenos de histocompatibilidad HLA (1).

Las enfermedades autoinmunes son el punto clínico final de una cascada secuencial de sucesos inmunológicos iniciada y perpetuada por factores ambientales que ocurren en un individuo genéticamente susceptible

Los prototipos de las enfermedades autoinmunes son Lupus Eritematoso Sistémico, Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, miastenia gravis, pénfigo vulgar etc, ocupándonos en esta revisión solo de las que se asocian más comúnmente a embarazo, como lo es el Lupus Eritematoso Sistémico y Síndrome anticuerpos antifosfolípidos (2).

## **Lupus Eritematoso Sistémico**

Lupus y embarazo, es por definición, un evento de alto riesgo, tanto por la elevada frecuencia de resultados fetales adversos, como por el riesgo potencial para la madre. La enfermedad renal activa y la hipertensión materna son importantes predictores de pérdidas fetales y nacimientos prematuros, respectivamente. Continúa el debate, si el embarazo incrementa la actividad de Lupus Eritematoso Sistémico. La mayoría de las pérdidas fetales ocurren en asociación con los anticuerpos antifosfolípidos, los cuales también están asociados con pérdidas en mujeres sanas. La prematuridad, retardo en el crecimiento intrauterino y preeclampsia son características comunes en el Lupus y embarazo (4).

A través de la historia; la palabra Lupus emana del Latín "lobo"; otorgándosele este nombre a principios del siglo pasado por la mala reputación del lobo y de la similitud de las lesiones cutáneas presentes que semejan las mordeduras de éste. Para el año 1.828 el Medicodermatólogo francés Biewtt, describió por primera vez la forma localizada del Lupus benigno (LED), siendo en el año 1.851, Cazanave, el que describe la primera forma de Lupus eritematoso sistémico. Ya en el año 1.895, se hace mención de las manifestaciones generales del LES. En el pasado el LES fue considerado una enfermedad cutánea desfigurante más no mortal. Con el descubrimiento del fenómeno de la célula LE, el cual marca el principio de la era moderna de la investigación la cual ha conllevado al descubrimiento de factores antinucleares y anticuerpos para el DNA provenientes del suero de pacientes enfermos (5).

La epidemiología en la enfermedad es de distribución mundial, afecta a todas las razas con gran predominio en la raza negra; en menor incidencia en las razas de origen Caucásicas, hispanas, asiáticas e indígenas. Se presenta un alto índice en las mujeres en edad reproductiva de 20 a 40 años, aunque de igual manera se puede ver en niños y adolescentes. La prevalencia en la población varía en los distintos grupos étnicos, oscilando entre 300 a 400 pacientes por cada 100.000 habitantes. Los índices de morbilidad y mortalidad varían según a los avances de las técnicas diagnósticas y de los sistemas de monitorización. Esto ha mejorado los índices de supervivencia y mantenimiento de la enfermedad hasta un 95% de los casos severos a el momento del diagnóstico (4).

En la actualidad no se maneja una etiología específica, aunque se presume la relación entre el LES y la incidencia familiar de los pacientes afectados. En aquellos pacientes con los marcadores de histocompatibilidad DR2 y DR3, además de los factores genéticos (HLA-DRW2), HLA-B8 positivas. Varios fenómenos inmunológicos se asocian con la enfermedad incluso la hipergammaglobulinemia e hipocomplementemia. Las Infecciones vírales, los factores ambientales como la exposición indiscriminada a la luz solar y el uso de productos químicos como conservadores o aditivos en los alimentos podrían formar parte de las probables etiologías en la enfermedad (5).

Existen varios modelos de ratones que desarrollan espontáneamente fenómenos semejantes al lupus, los cuales han permitido avanzar en el estudio de la susceptibilidad genética.



Entre el más estudiado han sido las cepas de New Zealand. Los resultados de algunos cruces muestran una co localización de susceptibilidad en los cromosomas 1, 4 y 7 y aunque los genes de susceptibilidad no han sido identificados plenamente la creación de cepas congénicas, cada una portando un solo locus de susceptibilidad de los cromosomas 1, 4 y 7, ha permitido la disección genética en tres componentes fenotípicos así: El locus de susceptibilidad del cromosoma 1 del ratón confiere la pérdida de la tolerancia de las células B a antígenos subnucleosomales. El locus del cromosoma 4 confiere IgM elevada e hiperactividad de las células B y el cromosoma 7 confiere una relación IgM/IgG elevadas y baja incidencia de glomerulonefritis <sup>(6)</sup>.

Estudios acumulativos muestran como la mutación de un solo gen puede contribuir a la autoinmunidad<sup>7</sup>. Las vías que pueden tener un impacto sobre la autoinmunidad sistémica incluyen defectos en las señales inhibitorias de la activación de los linfocitos, defectos en la apoptosis, activación celular incrementada y presentación incrementada de auto antígenos.

En humanos han sido estudiados muchos genes candidatos incluyendo el complejo mayor de histocompatibilidad, factor de necrosis tumoral alfa, componentes de la cascada del complemento, la proteína transportadora de la manosa, interleuquina 10 etc.

Una región del cromosoma 1 (1q41'42) puede contener un gene o genes que predisponen a los portadores a la producción de anticuerpos a la cromatina y al desarrollo del LES (5).

En ratones, los anticuerpos contra el DNA pueden ser inducidos por la inyección de irritantes químicos como el Pristane, por estimulación con antígenos como el DNA bacteriano, fosfolípidos de la pared de las bacterias y virus y por estimulación con complejos de DNA y proteínas<sup>10-11</sup>. En ratones los anticuerpos anti DNA que causan daño, son inducidos por inmunización de animales con complejos de proteínas y DNA<sup>12</sup>. En los humanos los antígenos que inician la formación de anticuerpos anti DNA potencialmente patogénicos pueden ser la Cromatina o nucleosomas. La evidencia del papel central de la inmunogenicidad de estos dos complejos incluyen la presencia de anticuerpos a estas sustancias en el suero de pacientes y su capacidad de bloquear la unión de las inmunoglobulinas séricas de pacientes con LES a extractos de glomérulos. Además los linfocitos T activados por nucleosomas de pacientes con LES pueden estimular a los linfocitos B para producir Anti DNA del tipo IgG. Los nucleosomas juegan un papel central en la fisiopatogénesis del LES. Anticuerpos de inmunoglobulina G dirigidos contra nucleosomas han sido mostrados como un marcador más sensible para la presencia de LES, que los anticuerpos contra dsDNA y estos anticuerpos antinucleosoma son encontrados casi exclusivamente en pacientes con lupus, escleroderma y enfermedad mixta del tejido conectivo (6).

Por otra parte complejos de proteínas con RNA pueden inducir anticuerpos contra el DNA. La inmunización de conejos con péptidos contenidos en pequeñas partículas RNA nucleares pueden inducir anti DNA así como anticuerpos a pequeñas partículas RNA nucleares.

La respuesta de los ANA tienen las características de las respuestas manejadas por antígenos (IgG, Alta afinidad, unión a múltiples epítopes, expresión independiente etc.)

En el LES los blancos de los ANAs son solo un número limitado de antígenos nucleares, y las respuestas se diferencian de las de otras enfermedades del tejido conectivo y pueden variar con el tiempo.

Debido a que la apoptosis es la fuente de la producción de nucleosomas ha llevado a la sugerencia que la muerte celular programada está incrementada en el LES lo cual ha sido confirmado tanto en humanos como en ratones<sup>18</sup>; sin embargo esto no es específico de los pacientes con LES ya que esto también ha sido observado en otras enfermedades inflamatorias<sup>19</sup>, lo cual obliga a pensar que existe una fagocitosis defectuosa que explique la presencia de nucleosomas circulantes en niveles

elevados en el LES<sup>20</sup>. Interesantemente el nucleosoma mismo ha sido hallado de inhibir la remoción de células apoptóticas por macrófagos murinos. También se ha visto la aglomeración de nucleosomas con otros auto antígenos como las ribonucleoproteínas llamados cuerpos apoptóticos lo cual permite lanzar la hipótesis que en el LES la persistencia de células apoptóticas circulantes estimulan la producción de auto anticuerpos. Por otra parte se ha encontrado que durante la apoptosis hay una serie de cambios en las proteínas y una alta producción de especies de oxígeno reactivo que tienen la capacidad de incrementar la inmunogenicidad de las células apoptóticas. Además las infecciones con virus pueden contribuir a la inmunogenicidad de los nucleosomas e iniciar una respuesta auto inmune, especialmente con los polyoma virus T los cuales pueden agruparse con los nucleosomas en cuerpos apoptóticos e inducir una respuesta auto inmune que puede extenderse del antígeno viral al nucleosoma (6).

El mecanismo responsable para la ruptura de la tolerancia en el LES aun permanece desconocido sin embargo en los últimos años ha existido un progreso significativo en el conocimiento de las interacciones moleculares regulando la expansión de las células B y T auto reactivas.

La mayoría de personas normales tienen anticuerpos del tipo IgM en su suero contra el DNA de cadena sencilla. Estos anticuerpos corresponden al repertorio de auto anticuerpos naturales, tienen baja afinidad por el DNA y por otros auto antígenos tales como tiroglobulina. Por otra parte los anticuerpos contra el DNA de doble cadena son menos prevalentes en sujetos normales y contiene subgrupos de alta afinidad con reactividad cruzada estrecha. Otras características adicionales que contribuyen a la patogenicidad de los auto anticuerpos incluyen: La capacidad de fijar complemento, la afinidad por el DNA y otros antígenos que reaccionan cruzadamente, la carga de la molécula de anticuerpo o del complejo inmune que lo contiene y la secuencia de los aminoácidos de la proteína asociada (5).

El proceso mediante el cual la respuesta de los linfocitos T y B a un antígeno se expande para incluir la reactividad a antígenos adicionales depende de la degeneración del receptor de antígeno de la célula T de manera tal que un solo receptor se une a un complejo péptido-HLA; por lo tanto una célula T o B activada por un solo antígeno responde a múltiples auto antígenos y no auto antígenos. A través de este mecanismo, múltiples exposiciones a antígenos bacterianos, virales o químicos o auto antígenos puede llevar a la formación de anticuerpos contra el DNA.

La tolerancia es el proceso mediante el cual se elimina o neutralizan las células auto reactivas y la falla de este sistema en personas genéticamente susceptibles puede llevar a la auto inmunidad.

Algunos mecanismos que están dirigidos a bloquear las células B auto reactivas han sido descritos: La supresión clonal de células B inmaduras en la médula ósea, la supresión de células B en el bazo o los ganglios linfáticos, la inactivación funcional y la edición del receptor, un mecanismo que cambia la especificidad del receptor de la célula B cuando un auto antígeno es encontrado. El papel que juegan cada uno de estos mecanismos en la patogénesis del LES es desconocido (4).

Por su parte las células T las cuales cumplen un papel predominante en la tolerancia y en el desarrollo de autoinmunidad tienen mecanismos centrales y periféricos para el desarrollo de la tolerancia. El principal mecanismo es la supresión de las células T auto reactivas en el timo. Las células T migran de la médula ósea al timo donde encuentran péptidos derivados de proteínas endógenas unidos a moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad. Las células T cuyos receptores tienen baja afinidad para estos complejos no reciben señales que previenen la apoptosis espontánea muriendo en el timo. Las células T remanentes que tienen receptores con una afinidad intermedia por estos complejos maduran en el timo y migran a la periferia donde también existen mecanismos como la ignorancia, supresión y regulación (7).

Normalmente, los complejos inmunes A-A son eficientemente removidos o aclarados de la circulación por el sistema fagocítico mononuclear (MPS: mononuclear phagocyte system), que se encuentra principalmente en el hígado y el bazo. EL MPS es dependiente de los receptores para el complemento, de los receptores para reconocer la porción Fc de la inmunoglobulina (Ig) o Receptores Fc (FcR) y de los transportadores de Igs. Un procesamiento anormal de los complejos inmunes puede estar jugando un papel importante en la patogénesis del LES por diferentes vías,

incluyendo anomalías en los mecanismos de transporte o presentación, defectos en la función del MPS o anomalías intrínsecas a la función fagocítica celular, los cuales han sido descritos como factores importantes en la fisiopatogénesis del LES (7).

No es claro que distingue a los auto anticuerpos patogénicos de los no patogénicos. La fijación del complemento es esencial para el daño tisular lo cual coincide con la riqueza en anticuerpos patogénicos del tipo IgG1 e IgG3 las cuales fijan complemento eficientemente. Por otra parte la carga catiónica también da al anticuerpo una ventaja patogénica permitiendo que este se una a moléculas cargadas negativamente en la membrana basal glomerular.

Los complejos inmunes que son capaces de ligar el complemento de una forma eficiente, son fijados rápidamente por los eritrocitos, lo cual ocurre a través del receptor eritrocitario para el complemento tipo 1 o CR1, con lo cual estos complejos de eritrocito-CI son presumiblemente incapaces de depositarse en los tejidos y son transportados hacia el MPS fijo, donde son eliminados de la circulación.

En cualquier situación en la que se disminuya la reacción de adherencia inmune eritrocito-CI, estará asociada a una mayor probabilidad de depósito de CI en los tejidos. El depósito en los tejidos de estos complejos circulantes A-A produce liberación de mediadores inflamatorios e infiltración con células inflamatorias, con el subsecuente daño tisular, lo cual se hace evidente especialmente en el riñón. Allí, estos depósitos se encuentran principalmente en la membrana basal glomerular, pero también se pueden depositar en cualquier otro órgano (7).

Una vez que se ha roto la tolerancia y aparece en fenómeno de la autoinmunidad.

¿Cómo se produce la lesión en cada uno de los órganos afectados por la enfermedad?

Siendo el Lupus una enfermedad multisistémica, parece lógico suponer que para cada órgano afectado e incluso para los diferentes compromisos en un mismo órgano existen diferentes mecanismos que expliquen la vía final común de las lesiones. El principal órgano estudiado es el riñón y en él se han podido documentar varios mecanismos patogénicos.

Algunos anticuerpos a DNA de doble cadena causan glomerulonefritis al formar complejos con DNA que son atrapados pasivamente en el glomérulo mientras que otros causan la lesión al unirse directamente a las estructuras glomerulares lo cual puede demostrarse al obtener estos anticuerpos de los tejidos enfermos. También se ha podido demostrar in vitro que el suero de pacientes con LES contienen inmunoglobulinas que se unen a extractos de la membrana basal glomerular<sup>14</sup> lo cual puede ser inhibido al tratar los extractos con Dnasa, sugiriendo que los anticuerpos contra el DNA causan nefritis por la unión al DNA de los componentes del glomérulo.

Las diferentes clases y subclases de Igs tienen también diferentes propiedades biológicas en los humanos. Tanto la subclase IgG1, así como la IgG3, fijan y activan el complemento de una manera eficiente, sin embargo, la subclase IgG2 es incapaz de activar el complemento eficientemente y por necesidad, el FcγR es esencial para el procesamiento y aclaramiento de los CI de IgG2. Así, en los pacientes con nefritis lúpica, se han descrito marcados defectos en la fagocitosis mediada por el FcγR.

Algunos anticuerpos contra el DNA de pacientes con LES se unen a la membrana de células vivas, la penetran probablemente a través de la membrana de miosina y se unen a estructuras citoplasmáticas y celulares lo cual fue demostrado elegantemente por el profesor Alarcón Segovia en México y comprobado por otros posteriormente.

Por otra parte los anticuerpos contra el DNA también tienen la capacidad de unirse a antígenos adicionales en la membrana basal glomerular o a componentes del glomérulo o la pared de los vasos (C1q, nucleosomas unidos al colágeno tipo Iv, laminina etc.). A pesar que los eventos claves para la inducción de autoinmunidad no han sido dilucidados completamente existe evidencia sólida que explica pasos importantes en la inducción de autoinmunidad y los cuales probablemente llevarán al desarrollo de nuevas estrategias para el tratamiento de esta penosa enfermedad (8).

Manifestaciones clínicas:

Síntomas generales:

Fatiga y astenia, fiebre (en 90%), pérdida de peso y malestar general son manifestaciones de lo más frecuente en LES.

Dermatosis

Las alteraciones de la piel, el pelo y las mucosas ocupan el segundo lugar entre las manifestaciones clínicas (85% de los casos).

El clásico eritema facial en alas de mariposa ocurre en 52% y es consecuencia frecuente de fotosensibilidad; también se localiza en el tórax, espalda y brazos como lesiones eritematosas simétricas superficiales con zonas centrales atróficas anulares.

El lupus eritematoso discoide se localiza en la piel cabelluda, pabellones auriculares, cara y cuello y se asocia con frecuencia a fotosensibilidad y fenómeno de Raynaud.

La alopecia y la fragilidad del pelo aparece en 70% de los pacientes y en general se correlaciona con actividad de la enfermedad.

En 40% se observan ulceraciones mucosas orales y pueden presentarse vasculitis, lesiones bulosas, púrpura, equimosis y petequias.

Musculoesqueléticas

Artralgias y artritis en 95% que en ocasiones se prestan a confusión con artritis reumatoide, en particular en la etapa inicial, sobre todo porque se localizan con frecuencia en las manos y en las rodillas. Algo semejante son la rigidez o entumecimiento articular matutino y los nódulos subcutáneos. Radiológicamente, no hay disminución en el espacio articular y pocas veces ocurren cambios como los descritos para la artritis reumatoide (osteopenia yuxtaarticular y erosiones, por ejemplo).

Renales

En el 50% se expresan clínicamente como proteinuria. La biopsia renal es importante y la información es mayor cuando se aplican microscopía electrónica o inmunofluorescencia. El problema es frecuente y requiere la intervención del especialista.

Neuropsiquiátricas

Por daño directo mediado por mecanismos inmunológicos o secundario a daños en otros órganos o por complicaciones del tratamiento. Puede estar afectada cualquier área del sistema nervioso:

central, periférico o autónomo. Convulsiones en la sexta parte de los casos coincidiendo con actividad del LES; frecuencia semejante de neuropatía periférica (mononeuritis múltiple). Además, estados depresivos y psicosis (en estas últimas no debe soslayarse la posible intervención de los corticoesteroides utilizados frecuentemente en LES).

#### Cardiovasculares

- Pericarditis en 25% a 30%, a veces asociada con miocarditis.
- Valvulopatía mitral o aórtica, en ocasiones asociada con tromboembolia.
- La aterosclerosis es 9 veces más frecuente que en la población general.
- Bloqueo cardíaco congénito en recién nacidos de madres con LES.
- Fenómeno de Raynaud a veces precediendo la aparición de las manifestaciones generales. Tromboflebitis en 10% de los casos y con mayor frecuencia cuando coincide con anticoagulante circulante.

#### Pleuropulmonares

La más frecuente es la pleuritis con y sin derrame. También pueden estar afectadas las vías respiratorias incluyendo pulmón.

#### Gastrointestinales

Dolor abdominal (más frecuente en los niños), síntomas digestivos altos, pancreatitis, arteritis mesentérica. Ascitis en 10% de los pacientes, úlcera péptica, apendicitis y diverticulitis. Hepatomegalia en cerca del 30%, más frecuente en la infancia.

#### Hematológicas

Púrpura trombocitopénica que a veces es manifestación inicial. Trombocitopenia y anticuerpos antifosfolípidos. Lo más común son la leucopenia y la anemia normocítica normocrómica; en ocasiones autoinmune con Coombs positivo. Adenopatía en la mitad de los pacientes como manifestación de actividad.

#### Diversas

Conjuntivitis, episcleritis y oclusión de la arteria central de la retina. Asociación con síndrome de Sjögren. Amenorrea. El parto normal sin complicaciones es lo habitual en las pacientes lúpicas bien controladas pero LES puede exacerbarse antes del parto y con mayor frecuencia en el posparto. Obitos y abortos son más frecuentes en LES.

El diagnóstico del lupus eritematoso sistémico (LES) se basa en 11 criterios, de los cuales se requieren 4 o más de estos criterios, ya sea en secuencia o simultáneamente, durante cualquier intervalo de la observación. Estos criterios fueron publicados en 1982 por el comité de criterios diagnósticos y terapéuticos del American College of Rheumatology (ACR), y fueron revisados en 1992.

Los criterios son los siguientes:

1. Erupción malar: Eritema fijo, plano o alto, sobre las eminencias malares, que no suele afectar los surcos nasogenianos.
2. Erupción discoide: Placas eritematosas altas, con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; puede haber cicatrices atróficas en las lesiones más antiguas.
3. Fotosensibilidad: Erupción cutánea a causa de una reacción insólita a la luz solar, referida por el paciente u observada por el médico.
4. Úlceras bucales: Ulceración nasofaríngea, por lo común indolora, observada por un médico.
5. Artritis: Artritis no erosiva que afecta dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la palpación, tumefacción o derrame.
6. Serositis:
  - a. Pleuritis: Claro antecedente de dolor pleurítico o frote, o signos de derrame pleural, o bien
  - b. Pericarditis: comprobada por electrocardiograma o frote o signos de derrame pericárdico.
7. Trastorno renal:
  - a. Proteinuria persistente mayor a 0,5g/día o mayor de 3+ sino se ha cuantificado, o bien
  - b. Cilindros celulares: pueden ser de eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos.
8. Trastorno neurológico:
  - a. Convulsiones: en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas conocidas; por ej. Uremia, cetoacidosis, o desequilibrio electrolítico, o bien
  - b. Psicosis: en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas conocidas; por ej. Uremia, cetoacidosis, o desequilibrio electrolítico.
9. Trastorno hematológico:
  - a. Anemia hemolítica: con reticulocitosis, o bien
  - b. Leucopenia: menos de 4.000/mm<sup>3</sup> en dos o en más ocasiones
  - c. Linfopenia: menos de 1.500/mm<sup>3</sup> en dos o más ocasiones, o bien
  - d. Trombocitopenia: menos de 100.000/mm<sup>3</sup> en ausencia de fármacos que produzcan esta alteración.
10. Trastorno inmunitario:
  - a. Preparación de células LE-positivas (Este ítem fue eliminado de los criterios diagnósticos en la revisión realizada en 1992), o bien
  - b. Anti-DNA: título anormal de anticuerpos contra DNA nativo, o bien
  - c. Anti-Sm: Presencia de anticuerpos contra antígeno nuclear Sm.
  - d. Hallazgo positivo de Anticuerpos antifosfolípidicos (AFL) basado en:
    1. Nivel sérico anormal de anticuerpos anticardiolopina IgG o IgM,
    2. Resultado positivo para anticoagulante lúpico utilizando un método estándar, o
    3. Falso positivo en pruebas serológicas de sífilis (VDRL), que persiste por lo menos durante 6 meses y se confirma por pruebas de *Treponema pallidum* o prueba de absorción de anticuerpo treponémico fluorescente (FTA-Abs).
11. Anticuerpo antinuclear: Un título anormal de ANA por inmunofluorescencia o análisis equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos relacionados con el síndrome de lupus de origen farmacológico (9).

Los criterios de actividad de la enfermedad en el LES se basan en marcadores serológicos que se realizan mediciones seriadas cada mes, y los cambios en los niveles de anticuerpos anti-DNA aparecen como el mejor predictor de actividad clínica. Los anticuerpos C1q son útiles para el seguimiento de compromiso proliferativo renal. Los niveles de factores del complemento C3 like, C4, y funcionalmente, CH50 remanente son parámetros útiles para el monitoreo de la enfermedad.

Existen evidencias contradictorias con relación a si el embarazo impone un mayor riesgo de reactivación o agravamiento del LES. Sin embargo, ya sea atribuible al embarazo o a una reactivación lúpica per se, el deterioro de la condición clínica es fácil de observar en pacientes embarazadas con LES, durante todo el embarazo y el puerperio (8).

### **EFFECTO DEL EMBARAZO SOBRE LES**

Existen evidencias contradictorias en relación a si el embarazo impone un mayor riesgo de reactivación o agravamiento del LES. Sin embargo, ya sea atribuible al embarazo o a una reactivación lúpica per se, el deterioro de la condición clínica es frecuente de observar en pacientes embarazadas con LES, durante todo el embarazo y puerperio. Estas exacerbaciones no afectan el pronóstico a largo plazo de la enfermedad (9).

### **EFFECTO DEL LES SOBRE EL EMBARAZO**

El pronóstico para la madre y el feto en pacientes con LES es adverso debido a tres condiciones que se presentan con frecuencia:

1) Mayor riesgo de aborto. La incidencia de aborto en pacientes con LES puede ser hasta de un 40%. El riesgo de aborto no guarda relación con la severidad de la enfermedad de base. Es probable que esta alta incidencia de abortos sea restringida a un grupo de pacientes con LES: aquellas que presenten anticuerpos antifosfolípidos. Además de aborto y muerte fetal de segundo y tercer trimestre, estas pacientes tiene riesgo de manifestaciones tromboticas venosas y arteriales. La etiología de una oclusión vascular puede ser difícil de distinguir en una paciente con LES. La presencia de actividad lúpica extravascular sugiere el diagnóstico de vasculitis lúpica. Libedo reticularis y trombocitopenia crónica en ausencia de actividad lúpica y aterosclerosis generalizada permiten plantear el diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF) como causa de la trombosis. Es importante hacer esta distinción ya que SAAF es tratado con drogas anticoagulantes o antiplaquetarias, mientras que una vasculitis por LES es tratada con inmunosupresores.

2) Mayor riesgo de muerte fetal tardía y parto prematuro debido a hipertensión y compromiso renal. La aparición de hipertensión (o agravamiento de ella), proteinuria, y deterioro de la función renal en una paciente con nefritis lúpica preexistente puede deberse a una reactivación del LES o a una pre-eclampsia sobreagregada. La presencia de manifestaciones de actividad lúpica extra renal y laboratorio sugerente de actividad lúpica ayudan a establecer el diagnóstico diferencial. Sin embargo, en ocasiones no es posible descartar completamente una preeclampsia sobreagregada en una paciente con nefritis activa por LES.

3) Lupus eritematoso neonatal . Consiste en un rash transitorio del recién nacido, bloqueo cardíaco completo permanente, o ambas entidades. Es un síndrome raro que ocurre exclusivamente en recién nacidos hijos de madres con anticuerpos a los antígenos Ro/SS-A y/o La/SS-B. Un tercio de las embarazadas con LES tiene uno de estos dos anticuerpos, siendo los recién nacidos de estas madres afectados en un 25% por lupus cutáneo y en un 3% por un bloqueo cardíaco completo. Puede ocurrir miocardiopatía fetal y muerte in útero. En forma anecdótica se ha reportado

tratamiento exitoso con dexametasona a la madre para tratar a un feto inmaduro con bloqueo aurículo-ventricular. En un feto viable con deterioro de la función cardíaca, la conducta es la interrupción del embarazo. El pronóstico de vida de los recién nacidos con bloqueo completo A-V es de un 70% a 3 años y la mayoría de los sobrevivientes requiere de marcapasos.

En orden de frecuencia aparecen las alteraciones hemáticas, dadas por la trombocitopenia y la anemia fundamentalmente, las cuales se resuelven con tratamiento (10)

Cabe señalar que la más rara anomalía, pero más grave, es el bloqueo cardíaco completo, que en muchos casos requiere de marcapasos y hasta un pequeño número de estos niños muere. El pronóstico de vida de los recién nacidos con bloqueo AV completo es del 70 % a los 3 años. Puede ocurrir también la miocardiopatía fetal y muerte intraútero. En un feto viable con deterioro de la función cardíaca la conducta es la interrupción del embarazo

Un grupo australiano revisó 54 embarazos, comparando los resultados antes y después del diagnóstico de LES (4). Las mujeres con enfermedad establecida tuvieron un mayor rango de abortos espontáneos (30% vs. 20%, no significativo), un rango más bajo de nacidos vivos (63% vs 70%, no significativo), baja edad gestacional al nacer (35,8% vs 39.2% no significativo) comparado a mujeres con enfermedad al inicio posterior. De 6 pacientes con exacerbación leve de la enfermedad hubo un 100% de nacidos vivos, mientras que de 11 embarazadas con enfermedad renal complicada, resultaron en 4 muertes fetales in útero.

Además, algunas de las manifestaciones típicas de Lupus activo, son difíciles de valorar durante el embarazo. Por ejemplo., el cloasma, cansancio, proteinuria moderada, trombocitopenia o eritrosedimentación aumentada son hallazgos comunes en la embarazada normal. Por lo tanto, la preeclampsia puede ser imposible diferenciarla de una exacerbación renal; más aún niveles elevados del complemento durante el embarazo pueden hacer más difícil la evaluación serológica de actividad. Los anticuerpos antifosfolípido son responsables de algunas manifestaciones (trombocitopenia, accidente cerebro vascular, corea o migraña) que no son propiamente signos de actividad del lupus. No obstante, las exacerbaciones durante el embarazo y puerperio fueron observadas en 57% de los casos con un rango de exacerbación por paciente / mes de 0.073.

Clásicamente el LES tiende a exacerbarse durante el segundo y tercer trimestre de embarazo y dentro de las primeras semanas después del parto , aunque estudios iniciales demostraron una incrementada incidencia en el primer trimestre. De tal manera, que no es posible predecir cuando o sí esa paciente va a exacerbarse. De acuerdo a esto, un seguimiento estricto de cada paciente embarazada con LES, debe realizarse durante todo el embarazo y puerperio.

Las exacerbaciones durante el embarazo afectan principalmente los sistemas cutáneos y/o articular. Los datos obtenidos de estudios prospectivos demuestran que solamente una minoría de pacientes sufre de complicaciones severas (por ejemplo: nefritis, psicosis, o severa trombocitopenia) durante el embarazo. Petri y col., reportaron un compromiso renal del 43% entre las exacerbaciones del LES durante el embarazo versus 22% de las exacerbaciones en pacientes control (3). Sin embargo, solamente 11% de todas las exacerbaciones durante el embarazo fueron consideradas severas de acuerdo a los rangos de actividad. A pesar de estas series, se puede decir que las exacerbaciones no son más severas que en las mujeres no embarazadas (9).

Una gran interrogante es si el embarazo puede empeorar la función renal en pacientes con previo diagnóstico de nefritis lúpica. Tres estudios retrospectivos evaluaron el curso durante el embarazo de 41/64 embarazos), 25(53 embarazos), y 16(26 embarazos), mujeres con diagnóstico histológico de nefritis lúpica . Packham y co., incluyeron pacientes cuyos embarazos ocurrieron dentro de los 6 meses previos al diagnóstico de nefritis. De estos el 50% correspondían a la clase II de la Organización Mundial de la Salud, y 42% a la clase III y IV. La enfermedad renal fue moderada en dos grupos, con solamente un paciente con daño renal en el momento de la concepción. Los resultados son bastante uniformes: La hipertensión se desarrolló frecuentemente durante el



embarazo en 56% , 44% y 37% respectivamente. Ciertamente, la pre-clampsia fue la causa que complicó el embarazo en 30% de las mujeres. A pesar de todo, la influencia sobre la función renal no fue significativamente mayor en comparación con controles.

La actividad renal es uno de los principales riesgos durante el embarazo. La ausencia de una historia previa de compromiso renal no excluye la posibilidad de desarrollar enfermedad renal durante el embarazo o el puerperio.

En la era pre corticoidea, se reportaron resultados maternos y obstétricos catastróficos. La nefritis lúpica tiene un mejor pronóstico si ha estado inactiva por lo menos entre 3 y 6 meses antes de la concepción. En el estudio de Packman y col., la serie de pacientes embarazadas con previo compromiso renal, demostró buenos resultados sin muerte materna ni progresión a deterioro renal terminal, aunque si observó una hipertensión y proteinuria irreversible en 7% y 2% respectivamente. La preeclampsia y la hipertensión inducida por el embarazo tienen una alta incidencia en pacientes con previa nefritis lúpica (64%).

La necesidad de diferenciar la falla renal lúpica de la pre-clampsia ocurre en un 25% de los casos de mujeres lúpicas embarazadas, y no existe un método significativo para distinguir estas dos entidades. Los métodos actuales clínicos y de laboratorio discriminan pobremente entre exacerbación y preeclampsia (13). Buyon y colaboradores, encontraron que los niveles de C3 y C4, y más aún, los productos del complemento, son de potencial valor para distinguir estas dos condiciones (14).

La enfermedad renal activa es un predictor estadísticamente significativo de pérdidas fetales. En mujeres con enfermedad renal, 92% tuvieron embarazos exitosos si ellas eran normotensas. En un estudio realizado en el centro Hopkins de Lupus y embarazo, determinaron como predictor de partos pretérmino una presión diastólica alta en el segundo trimestre.

Por lo tanto un adecuado control de la presión arterial debe ser el principal objetivo en pacientes lúpicas con nefritis que quedan embarazadas.

El cuidado de una paciente embarazada con LES debe ser asumido por un equipo médico conformado por un reumatólogo y un obstetra con experiencia en embarazos de alto riesgo.

Consideraciones pre-concepcionales: La paciente debe estar debidamente informada. Claramente los mejores resultados perinatales se obtienen cuando una paciente se embaraza estando en remisión clínica. Solicitar estudio de anticuerpos antifosfolípidos. Idealmente se deben tener valores de creatinina <1,5 mg/Dl, clearance >65 ml/ minuto, proteinuria 24 hrs <2,5 gr y presión arterial en rango normal.

Consideraciones durante el embarazo y parto: Si bien un número significativo de pacientes con LES presenta exacerbaciones durante su embarazo, éstas en general no son serias. En vista de los riesgos atribuibles a la terapia con prednisona no se recomienda tratamiento profiláctico para pacientes con LES inactivo y sin SAAF durante el embarazo o post parto. Vigilancia clínica y de laboratorio es imprescindible en búsqueda de exacerbaciones lúpicas durante y después del embarazo. Indicadores confiables de actividad lúpica durante el embarazo son: niveles en ascenso de anticuerpos anti-DNA, hipocomplementemia (especialmente de la vía alterna), sedimento urinario activo, artritis verdadera, eritema, úlceras mucosas y adenopatías. El tratamiento es similar al descrito para pacientes no embarazadas en el caso de presentar reactivación de la enfermedad. Se prefiere el uso de prednisona ya que es metabolizada en la placenta por lo que no pasa al feto en cantidades significativas (para inducción de madurez pulmonar fetal se usa betametasona o dexametasona que no son metabolizadas en la placenta). De ser necesario, la única droga citotóxica aprobada para ser utilizada en el embarazo es la azatioprina, aunque existen reservas

para su uso ya que podría comprometer la fertilidad futura de un feto de sexo femenino. El momento de la interrupción del embarazo en pacientes con LES depende de la severidad de la enfermedad de base y de la existencia de compromiso renal o hipertensión. Si no existen estas complicaciones la paciente puede llevar su embarazo a término. Si la paciente ha sido tratada con glucocorticoides durante más de un mes en el último año, debe recibir hidrocortisona 100 mg cada 6 hrs en el parto para evitar una crisis Addisoniana. La vía de parto es determinada según criterios obstétricos habituales, a excepción de algunos casos con bloqueo A-V (ver más adelante). Solicitar anticardiolipinas y anticoagulante lúpico al inicio de la gestación (si es que no se hizo antes de la concepción). Pacientes con SAAF secundario y sin historia de tromboembolismo son tratadas con 100 mg de aspirina/día a no ser que requieran de esteroides por indicación materna. En pacientes con antecedentes de manifestaciones trombóticas y SAAF secundario debe usarse heparina subcutánea más aspirina en dosis bajas. El tratamiento se inicia una vez confirmada la viabilidad del embarazo por ultrasonografía (5 a 7 semanas). Solicitar anticuerpos anti Ro/SS-A y anti La/SS-B una vez confirmado el embarazo ya que son marcadores de riesgo de lupus neonatal. El bloqueo cardíaco completo puede diagnosticarse durante la auscultación rutinaria de los latidos cardíacos fetales y monitorización electrónica de la frecuencia cardíaca fetal. En estos casos es necesario realizar una ultrasonografía de tercer nivel e idealmente una ecocardiografía fetal. Este examen revelará una disociación atrioventricular, confirmando el diagnóstico de bloqueo completo A-V, y permitirá pesquisar alguna anomalía estructural del corazón que puede asociarse hasta en un 15% de los casos. Por el alto riesgo de bloqueo cardíaco en pacientes con LES y anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B se debe practicar una ecocardiografía entre las 24 y 28 semanas de gestación. Si el feto presenta un bloqueo cardíaco completo es difícil de precisar su condición general in útero. En estos casos el perfil biofísico fetal y estudio de flujometría Doppler fetal pueden ser de utilidad. La valoración de la condición fetal intraparto es compleja ya que la monitorización electrónica de la frecuencia cardíaca fetal no es de ayuda para precisar el estado acidobásico del feto. La medición seriada de pH de cuero cabelludo fetal o la cordocentesis para medir los gases en sangre fetal pueden ser útiles si se intenta un parto vaginal. Comprensiblemente, la mayoría de estos casos se resuelven mediante cesárea electiva (10).

En pacientes con LES y SAF secundario con títulos altos de anticardiolipinas o antecedentes de trombosis se debe mantener tratamiento antitrombogénico hasta tres meses posparto. Está contraindicado el uso de anticonceptivos orales (ACO) en pacientes con LES y SAAF secundario. En mujeres con lupus y sin anticuerpos antifosfolípidos el uso de ACO en general no se asocia a deterioro clínico del LES. Existen reservas sobre el uso de dispositivos intrauterinos en mujeres con lupus ya que estas pacientes presentan mayor riesgo de infección. Los métodos de planificación natural de la familia y los métodos de barrera son de elección en pacientes con LES (9).

### **Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos:**

El síndrome antifosfolípido, descrito inicialmente en el lupus eritematoso sistémico, aparece también en personas que no reúnen criterios de alguna enfermedad conocida, por lo que su identificación y tratamiento adquieren gran importancia en personas con fenómenos trombóticos aparentemente inexplicables y en mujeres con abortos y muertes fetales recurrentes sin otra causa reconocible. Su diagnóstico se hace en presencia de trombosis arterial, trombosis venosa, abortos o muertes fetales recurrentes, trombocitopenia y positividad de cualquiera de las pruebas que detectan anticuerpos antifosfolípidos. Se hace una revisión de sus manifestaciones clínicas mayores y menores. Se resalta que la anticoagulación ante fenómenos trombóticos debe realizarse de forma indefinida, y que las mujeres embarazadas con anticuerpos antifosfolípidos deben ser tratadas desde su inicio para evitar el aborto o la muerte fetal (11).

## **INTRODUCCION**

Entre los años 1983 y 1986, en la literatura mundial comenzaron a aparecer trabajos que relacionaron la aparición de fenómenos trombóticos arteriales y venosos, abortos recurrentes y trombocitopenia con la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra fosfolípidos de carga negativa en las membranas celulares. Denominado inicialmente como síndrome anticardiolipina y, posteriormente, como síndrome antifosfolípido (SAF), este conjunto de signos y síntomas fue encontrado en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Aunque hasta el presente la mayor incidencia de estos anticuerpos y donde mejor se ha estudiado su asociación con las manifestaciones clínicas es el LES, también se ha reportado en otras enfermedades autoinmunes, infecciones, neoplasias, tratamiento con fármacos e incluso, en personas que no llegan a reunir criterios de alguna enfermedad conocida, entonces se designa como síndrome antifosfolípido primario (SAP).

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

La historia de los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) comenzó con la descripción hecha en 1952 por Conley y Hartman<sup>1</sup> de un trastorno de la coagulación en 2 pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), cuyos plasmas mostraban una actividad anticoagulante en los ensayos de coagulación in vitro. Ambos pacientes presentaban una serología de lúes falso negativa.

El término anticoagulante lúpico (AL) fue utilizado por primera vez por Feinstein y Rapaport<sup>2</sup> en 1972 en una revisión sobre anticoagulantes, y aunque reiteradamente se ha señalado como incorrecto, ya que además de presentarse en LES, también se ha descrito en otras situaciones clínicas e incluso en individuos aparentemente sanos,<sup>3</sup> su uso ha permanecido durante años.

Aunque el AL se caracteriza in vitro por prolongar las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos,<sup>4</sup> in vivo no da lugar a manifestaciones hemorrágicas a menos que esté asociado con trombocitopenia, trombocitopatía o déficit de algún factor de la coagulación. Por el contrario, desde las primeras descripciones del AL se plantea su posible asociación con una tendencia trombótica, así como con pérdidas fetales y/o abortos a repetición.

Desde mediados de la década de los 50 se sospechaba la asociación de la serología de lúes falso positiva y el AL, sin embargo, esta asociación no pudo estudiarse con profundidad hasta el desarrollo de métodos mucho más sensibles para detectar los anticuerpos anticardiolipina (ACAs) como el radioinmunoensayo y el método inmunoenzimático (ELISA).

El AL es un grupo heterogéneo de inmunoglobulinas de isotipo IgG o IgM, que se presenta en forma aislada o en combinación. Los ACAs son inmunoglobulinas de isotipo IgG, IgM o IgA, y el más frecuente es el tipo IgG; también pueden presentarse aislados o en combinación. Al igual que el AL, los ACAs pueden manifestarse en diferentes situaciones clínicas (11).

Inicialmente se determinó la existencia de una correlación alta de los ACAs y el AL, sin embargo, más recientemente se han acumulado evidencias en contra de esta hipótesis. Así Triplet y otros<sup>14</sup> en un estudio de 100 pacientes con AL detectaron anticuerpos tipo IgG o IgM contra los fosfolípidos ensayados (cardiolipina, fosfatidil serina, ácido fosfatídico y fosfatidil inositol) en sólo el 73 % de los pacientes; por otra parte, se ha logrado separar ambos tipos de anticuerpos mediante cromatografía en columna de agarosa o poliestireno que contenga fosfolípidos aniónicos inmovilizados.<sup>15,16</sup>

Otros autores han encontrado una correlación pobre entre el AL y los ACAs medidos por ELISA, tanto en pacientes remitidos para el estudio del AL<sup>17</sup> como en una población de individuos sanos.<sup>18</sup> Otra evidencia que apoya la idea de que los anticuerpos con actividad de anticoagulante

lúpico y los ACAs son poblaciones diferentes de anticuerpos, es que el AL tiene mayor afinidad por fosfolípidos en fase hexagonal, tales como los que se presentan después del daño a las membranas por infección, interleucina-1 u otros mecanismos que cambian la forma lamelar a hexagonal, mientras que los ACAs tienen afinidad por fosfolípidos lamelares

La hipótesis actual acerca del mecanismo de acción de estos anticuerpos es que son una familia de anticuerpos con afinidades variables por complejos de proteínas y fosfolípidos. En 1990 Mc Neil y otros y Galli y otros demostraron de forma independiente y simultánea que se necesitaba de un cofactor sérico para el enlace óptimo de los ACAs a liposomas que contienen fosfolípidos aniónicos, la cardiolipina u otros fosfolípidos de carga negativa en pruebas tipo ELISA. Este cofactor fue identificado como  $\beta$ 2-glicoproteína I ( $\beta$ 2-GPI), una proteína plasmática con afinidad por fosfolípidos negativamente cargados. Desde años antes se conocía que la  $\beta$ 2-GPI inhibe la fase de contacto del mecanismo intrínseco de la coagulación, la agregación plaquetaria dependiente de ADP y la actividad protrombinasa en plaquetas a través de la disminución del número de sitios funcionales en la superficie fosfolipídica, posiblemente por una alteración estructural de los fosfolípidos.

La  $\beta$ 2-GPI es también un cofactor esencial para la expresión del AL en algunos pacientes, hasta el punto que niveles menores de 50 mg/mL de  $\beta$ 2-GPI pueden dar lugar a resultados falso negativos.<sup>24</sup> Bevers y otros en 11 de 16 casos lograron separar los AAF por precipitación con liposomas de fosfolípidos aniónicos de la actividad anticoagulante purificando luego la IgG portadora de ésta, la cual inhibió la actividad protrombinasa generada por la incubación de protrombinasa humana (no bovina) y factores Va y Xa. En los 5 casos restantes la fracción con afinidad por los fosfolípidos mostraba una actividad anticoagulante que no era dependiente de la protrombina, sino de la  $\beta$ 2-GPI. Los resultados de ese trabajo indican que la expresión del AL requiere de la presencia de fosfolípidos aniónicos y protrombina humana y que estos anticuerpos están dirigidos a un complejo formado por ambos. Basados en estos y otros hechos experimentales, los AAF se han clasificado como AL que reconocen al complejo protrombina (humana)-fosfolípidos, inhibiendo así las reacciones de la coagulación dependiente de fosfolípidos y ACAs dirigidos hacia la  $\beta$ 2-GPI inmovilizada en una superficie de fosfolípidos aniónicos. También se han identificado otras subpoblaciones de anticuerpos con afinidad por el complejo fosfolípido proteína C (PC) activada con o sin proteína S (PS) presente y no se descarta la posibilidad de la existencia de anticuerpos con afinidad por complejos de fosfolípidos y otras proteínas aún no identificadas.

En relación con su comportamiento en las reacciones de la coagulación, los ACAs se han dividido en 2 tipos: el tipo A, ACAs que inhiben las reacciones de la coagulación debido a que aumentan el enlace de la  $\beta$ 2-GPI a las superficies fosfolipídicas procoagulantes, y el tipo B, ACAs que carecen de actividad procoagulante, de tal forma que al parecer en la familia de los AAF existen 2 inhibidores de la coagulación: al AL y ACAs. Recientemente se ha observado que los plasmas de pacientes con AL y ACAs tipo A poseen perfiles de coagulación diferentes.

Estos anticuerpos conforman un grupo heterogéneo que se asocian con múltiples manifestaciones clínicas incluyendo diferentes cuadros neurológicos, se dirigen contra fosfatidilserina, fosfatidilcolina, fosfatidilinositol y ácido fosfatídico. Se ha planteado que el mecanismo de la trombosis obedece a que los anticuerpos inhiben reacciones en la cascada de la coagulación catalizadas por fosfolípidos cargados negativamente, además presentan interacción entre estos y activadores antigénicos sobre las plaquetas, células endoteliales y componentes de la cascada de la coagulación. Afecta la activación del factor X, la conversión protrombina-trombina, activación de la proteína C y la inactivación del factor Va induciendo un estado protrombótico. Podría afectar igualmente la síntesis de tromboxano por las plaquetas, inhibiendo la síntesis de prostaciclina y activando células endoteliales que regulan la expresión de moléculas de adhesión, la producción de factores tisulares por células endoteliales como la endotelina-1, la secreción de citoquinas proinflamatorias y la modulación del metabolismo del ácido araquidónico; afecta la proteína S. La hipótesis del Segundo golpe, (hit) postula que un defecto subyacente endotelial en la presencia de

anticuerpos dispara las complicaciones trombóticas<sup>19</sup> La B<sub>2</sub>GP-I, (o apolipoproteína H) es un anticoagulante natural que demuestra afinidad selectiva por estos autoanticuerpos, que al unírsele inducen trombosis por neutralizar su efecto anticoagulante. Son los autoanticuerpos mejor caracterizados en el síndrome al igual que aquellos dirigidos contra la protombina. En presencia de la anticardiolipina aumenta la captación de la LDL oxidada que es vital para el proceso aterotrombótico<sup>21</sup>. Los anticuerpos vs anti B<sub>2</sub>GP-I son más fuertemente asociados con las manifestaciones trombóticas y se componen de dos subtipos de anticuerpos, unos que se une a superficies aniónicas y otros a superficies no cargadas, últimamente este autoanticuerpo se ha asociado con manifestaciones neurológicas del síndrome. Se ha descrito la interacción de los anticuerpos con la anexina V, (proteína I anticoagulante placentaria), lo que la disminuye y favorece los eventos trombóticos; esta proteína actúa como trombo reguladora y al ser desplazada por los autoanticuerpos se desencadena el proceso trombótico describiéndose igualmente defectos en la placentación, traduce en una insuficiencia placentaria que resulta por trombosis de vasos placentarios, infartos y vasculopatía de las arterias espirales. Al inicio del embarazo se altera el desarrollo del trofoblasto y falla para establecer una efectiva circulación fetoplacentaria y en etapas tardías hay un daño de la vasculatura uteroplacentaria con porosidad en la membrana vasculosinicial que permite el ingreso de autoanticuerpos IgG.. En la patogénesis del síndrome se viene presentando evidencia de un papel importante del factor de necrosis tumoral alfa como una sustancia protrombótica y proinflamatoria que al detectarse polimorfismo en su gen puede desencadenar las manifestaciones. En enfermedades infecciosas se ha descrito la inducción de anticuerpos con complicaciones como embolia pulmonar (12).

Las manifestaciones del SAF incluyen entidades tan diversas como ataques isquémicos transitorios, livedo reticularis, hipertensión pulmonar, hipertensión lábil, migraña, epilepsia, mielopatía transversa, valvulopatías cardíacas e isquemia ocular. Más del 20 % de sobrevivientes jóvenes (< 45 años) del infarto agudo del miocardio presentan ACAs y el 61 % de los sobrevivientes con ACAs positivos experimentaron un evento trombótico posterior.

En el SAF se han definido 2 situaciones clínicas.

- Forma subaguda: caracterizada por migraña recurrente, trastornos visuales y disartria ocasional con posibles antecedentes de trombosis venosa profunda o abortos a repetición.
- Forma grave: caracterizada por insuficiencia valvular rápidamente progresiva y trombosis diseminada.

Anticuerpos antifosfolípidos y trombosis

Desde principios de la década de los 60, se ha asumido la existencia de la asociación de los AAF, y una tendencia trombótica con manifestaciones venosas, arteriales y al nivel de la microcirculación. Aunque esta asociación fue descrita originalmente en el LES, también se ha hecho notable en pacientes sin LES (13)

Diversas series revisadas en 1985 plantean una incidencia de trombosis en pacientes con LES y AL de aproximadamente el 30 %. En una revisión de más de 1 000 casos con LES y AL o ACAs, el 42 % de los pacientes con AL y el 4 % de los que presentaban ACAs sufrieron accidentes trombóticos venosos y arteriales.

Un estudio de 69 casos con LES reveló asociación estadísticamente significativa entre la prevalencia de eventos trombóticos previos y positividad para ACAs o ACAs y AL simultáneamente y esta asociación era más fuerte cuando los ensayos para ACAs eran persistentemente anormales<sup>41</sup> y la trombosis fue significativamente más común en pacientes con AL y ACAs tipo IgG que en pacientes con un solo tipo de anticuerpo.

Los resultados de las investigaciones realizadas en pacientes con LES no pueden extrapolarse a otros pacientes, debido a que la prevalencia de AAF en pacientes con LES es muy alta (30-50 %) y estos tienen una incidencia elevada de trombosis aún en ausencia de AAF. En otras enfermedades diferentes del LES se plantea una incidencia de trombosis más baja (aproximadamente 22 %).

La aparición de AAF tras cuadros infecciosos especialmente virales, no se acompaña casi nunca de trombosis, la que tampoco suele observarse en pacientes con VIH.<sup>43-46</sup> En pacientes con AAF asociados a exposición a fármacos, se han obtenido resultados contradictorios.

En relación con el SAF primario, según el Registro Italiano de pacientes con AAF, la incidencia de trombosis es del 35 %.<sup>47</sup> En una serie de 19 pacientes con SAF primario se presentó una incidencia de trombosis venosa del 8 % y de trombosis arterial del 42 %; en la mayoría de estos pacientes coexistían los 2 tipos de anticuerpos.

El hecho de que ocurran trombosis tanto en el territorio venoso como en el arterial, diferencia al SAF de otras enfermedades que cursan con hipercoagulabilidad.

Para el tratamiento de los pacientes con AAF e historia de trombosis se debe valorar el riesgo trombótico según la enfermedad de base, de manera que sólo en los pacientes con LES y AAF dada la alta incidencia trombótica de esta asociación, estaría justificado mantener tratamiento anticoagulante a largo plazo, en los restantes grupos diagnósticos éste debe suspenderse tras una duración mínima de 3 meses y de ocurrir una recidiva sí deben instaurarse los anticoagulantes orales a largo plazo.<sup>49</sup> Basados en los resultados de 2 estudios prospectivos, se ha sugerido que pacientes con AAF y trombosis venosa profunda son resistentes a las intensidades usuales de tratamiento con warfarina, aunque esto no fue confirmado en un estudio posterior (13).

No se ha establecido ningún mecanismo general que explique la incidencia frecuente de complicaciones trombóticas en pacientes con AAF. La mayoría de las hipótesis convergen hacia una alteración de las propiedades antitrombogénicas del endotelio vascular.

Es conocido que las células endoteliales tienen una función clave en la regulación de la hemostasia y que el factor hístico sólo es expuesto a los factores de la coagulación después de la ruptura de la integridad endotelial, teniendo lugar entonces la formación de fibrina y la deposición de plaquetas en la pared del vaso. Se demostró que cuando se cultivaban células endoteliales con IgG aisladas de pacientes con AAI, las células se hacían más sensibles a bajas concentraciones de factor de necrosis tumoral. En una extensión de estos estudios Oosting y otros, utilizando un modelo de trombosis in vitro, demostraron que las bajas concentraciones de factor de necrosis tumoral y el suero de pacientes con SAF actuaban sinérgicamente en la inducción de la actividad procoagulante de las células endoteliales y esto podría ayudar a explicar la tendencia trombótica observada en esos pacientes.

En 1981 Carreras y otros demostraron que la fracción IgG del suero de una paciente con trombosis arterial, muertes fetales recurrentes y un AL potente, redujo la producción de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) en anillos de aorta de rata o miometrio de mujeres embarazadas, así como en la producción de 6-ceto prostaglandina F<sub>1</sub> a por células endoteliales bovinas en cultivo, y que esta disminución fue abolida con la adición de ácido araquidónico exógeno; posteriormente estos hallazgos no fueron confirmados en el plasma de todos los pacientes con AL.

Debido a su efecto vasodilatador potente e inhibición importante de la agregación plaquetaria, la PGI<sub>2</sub> es considerada como un mecanismo de defensa contra la trombosis y una disminución de su síntesis podría contribuir al riesgo trombótico en esos enfermos. Al parecer la disminución de la síntesis de PGI<sub>2</sub> inducida por los AAF se debe a una liberación defectuosa del ácido araquidónico de su precursor fosfolípido.<sup>59</sup> Se han presentado evidencias de que las inmunoglobulinas purificadas de pacientes con AAF inhiben la actividad de la fosfolipasa A<sub>2</sub> en células endoteliales

intactas, ya que impiden la producción de PGI<sub>2</sub> inducida por la trombina y el factor activante plaquetario y que varias formas de fosfolipasa A<sub>2</sub> son inhibidas por AAF (13).

Por otra parte, el hallazgo de un desbalance en la relación tromboxano A<sub>2</sub> (agregante plaquetario potente)/PGI<sub>2</sub> en pacientes con AL, sugiere que la activación plaquetaria es un fenómeno permanente en estos pacientes, además posteriormente se encontró que existe un efecto estimulador (in vitro) directo de los AAF sobre la activación plaquetaria, lo que hace pensar que un daño crónico de las propiedades antitrombogénicas del endotelio vascular relacionado con los AAF podría facilitar la activación plaquetaria, lo que contribuiría al desbalance de la interacción de la plaqueta con la pared vascular que conduce a complicaciones trombóticas.

También se ha planteado la inhibición del sistema anticoagulante de la PC como posible causa de trombosis en pacientes con AAF. Esta inhibición puede tener lugar fundamentalmente al nivel de la activación de la PC o al nivel de la acción de la PC activada sobre sus sustratos (figura). Comp y otros<sup>63</sup> describieron un efecto inhibitorio de la fracción inmunoglobulínica del plasma de un paciente con AL que fue atribuido a un anticuerpo antitrombomodulina; sin embargo, un estudio amplio de pesquisaje de autoanticuerpos no reveló evidencias de actividad antitrombomodulina en pacientes con AL. Por otra parte se demostró que un AL tipo IgM era capaz de neutralizar el efecto de los fosfolípidos en la actividad de la trombomodulina purificada, lo cual fue confirmado por Cariou y otros.<sup>66</sup> Otros autores sin embargo no encontraron ningún efecto inhibitorio del suero o de la fracción IgG de pacientes con LES con y sin AAF sobre la activación de la PC mediada por células endoteliales, incluso tras la adición de  $\beta$ 2-GPI (14).

Se ha descrito que los AAF aislados de algunos pacientes pueden inhibir a la PC activada, y que estos anticuerpos probablemente alteran el enlace tanto de la PC activada como de la PS a los fosfolípidos de células endoteliales.<sup>70</sup> En un estudio que incluyó a 30 pacientes seleccionados en base a la presencia de AAF y trombosis, mediante la utilización de técnicas de adsorción a vesículas de fosfolípidos, se demostró que las IgG inhibitorias estaban dirigidas a una combinación de fosfolípidos y PC activada con o sin PS; esos resultados sustentan la hipótesis actual de la existencia de varias subpoblaciones dentro de los AAF dirigidos contra una combinación de fosfolípidos y diferentes proteínas plasmáticas, y se plantea que la identidad de la proteína involucrada en el enlace pudiera determinar el mecanismo patogénico que causa la trombosis.

En la compleja patogenia de la trombosis venosa, un factor importante que promueve su desarrollo es una alteración del sistema fibrinolítico. La investigación del sistema fibrinolítico en pacientes con AAF ha tenido resultados contradictorios. Angles Cano y otros utilizando una prueba de oclusión venosa, obtuvieron una respuesta fibrinolítica reducida o ausente en 24 de 28 pacientes con LES, de ellos 12 con AL y 5 habían padecido episodios trombóticos. También se han encontrado valores altos del inhibidor del activador del plasminógeno tipo I (PAI-1) en jóvenes con LES e historia de trombosis o abortos recurrentes asociados frecuentemente con AL, y en pacientes con enfermedades del colágeno y AL.

Otros estudios, sin embargo, no han encontrado diferencias en la liberación del activador hístico del plasminógeno (t-PA) ni en los niveles de su inhibidor en pacientes con AL e historia de trombosis con respecto a individuos sanos. Tampoco se han encontrado diferencias entre el efecto del plasma de pacientes con AL y trombosis y el de individuos sanos sobre la secreción del t-PA y el PAI-1 por células endoteliales en cultivo.

Es importante tener en cuenta que en el LES, la artritis reumatoide y otras enfermedades del colágeno, puede haber una alteración del sistema fibrinolítico expresada por una reducción en la liberación del t-PA o aumento en los niveles de PAI-1 sin correlación con la presencia de AAF o de trombosis.

A pesar del gran número de estudios y de la variedad de hipótesis formuladas, no hay consenso acerca del mecanismo fisiopatológico involucrado en la posible causa de trombosis. Parece poco

probable que un solo mecanismo pueda explicar la ocurrencia de trombosis en sitios tan diversos del árbol vascular. La realización de estudios prospectivos y seriados pueden contribuir a esclarecer este aspecto (14).

#### Anticuerpos antifosfolípidos y abortos a repetición

Nilson y otros, en 1975 describieron 3 muertes fetales consecutivas en el segundo y tercer trimestres del embarazo en una mujer con un AL circulante. Al igual que la trombosis y la trombocitopenia asociadas a los AAF, la relación de estos anticuerpos con abortos y/o pérdidas fetales repetidas es especialmente clara en el LES.

En una revisión crítica de las investigaciones realizadas entre 1985 y 1988, en su mayor parte en mujeres con LES o enfermedades asociadas, la incidencia de pérdidas fetales fue superior en pacientes con AL (60 %) o ACAs ( 59 % ) que en las pacientes con estas pruebas negativas (13 y 15 %, respectivamente). En un estudio posterior, los episodios múltiples de pérdidas fetales se asociaron con una positividad repetida en los ensayos para detectar el AL y/o en el ELISA para ACAs y se demostró que un panel de pruebas para el AL era más efectivo que la realización de una sola.

El solo diagnóstico de LES, aumenta el riesgo relativo de aborto en 2,5 veces según un estudio retrospectivo de casos/controles en el que se compararon 242 embarazos en 112 mujeres con LES con 417 embarazos en 192 controles.

El valor predictivo sobre el riesgo de pérdidas fetales que posee la positividad de las pruebas analíticas para AAF está sujeto a controversias. En un estudio de pacientes sin SLE que presentaban un episodio inicial de pérdida fetal, no se pudo establecer una relación entre la presencia de AAF y las pérdidas fetales, ya que se encontró igual probabilidad de un resultado positivo para AL o ACAs que en mujeres cuyos embarazos fueron normales.<sup>80</sup> En cambio Linch y otros<sup>81</sup> determinaron que un perfil positivo de AAF y ACAs tipo IgG eran factores de riesgo importantes para pérdidas fetales independiente de otras variables; sin embargo, casi el 85 % de las pacientes con un perfil anormal de AAF en la primera visita prenatal tuvieron embarazos normales.

Varias investigaciones han demostrado una mayor prevalencia de AAF en mujeres con 2 o más abortos espontáneos o pérdidas fetales que en controles con parto normal o sin embarazos previos.

En mujeres sanas, independientemente de que no existe acuerdo acerca de la relevancia clínica de los AAF, varios estudios coinciden en que la prevalencia de ACA es similar a la de mujeres no embarazadas y que los niveles bajos y probablemente moderados de ACA no se relacionan frecuentemente con complicaciones del embarazo.

Parece claro que la positividad repetida en las determinaciones de AAF y los niveles altos de ACAs sobre todo del tipo IgG, están asociados frecuentemente con abortos espontáneos o pérdidas fetales, y se recomienda que toda mujer con historia no explicada de pérdida de embarazo, trombosis venosa profunda y toda mujer con LES, debe ser pesquisada para AAF.

Las características de este síndrome son los abortos frecuentes en el primer trimestre, las pérdidas fetales recurrentes y la trombocitopenia materna. Se ha planteado que la pérdida fetal se debe a la trombosis de los vasos placentarios con la isquemia e infarto resultante que se ha asociado con una disminución en la producción de PGI<sub>2</sub>. Otros mecanismos propuestos son una activación plaquetaria in vivo y también alteración de algunos componentes del sistema fibrinolítico.



Otras complicaciones maternas son la hipertensión del embarazo y la preeclampsia. Las consecuencias de los AAF para el feto no están limitadas a la vasculopatía placentaria, también incluyen eventos tromboticos fetales o en la circulación neonatal.

La identificación de una asociación definitiva de los AAF y las pérdidas fetales tienen implicaciones importantes en los diferentes regímenes terapéuticos propuestos. Las drogas principales para la terapia del SAF son la aspirina y corticosteroides propuestos por Lubbe y otros y la heparina propuesta por Rosove y otros. Otras posibilidades incluyen la IgG intravenosa, la azatioprina e intercambio de plasma, estas 3 últimas posibilidades sólo deben usarse en casos excepcionales.

Debido a la carencia de pruebas clínicas controladas, las selecciones terapéuticas están basadas en el pragmatismo. En la práctica, el tratamiento del SAF está limitado a combinaciones diferentes de aspirina en bajas dosis, heparina en dosis preventivas o efectivas y dosis bajas o inmunosupresoras de corticosteroides, si se ajusta la dosis de éstos para disminuir los AAF, los riesgos de sus efectos adversos pueden reducirse dramáticamente.

Para mejorar la eficiencia de la terapia es necesario identificar precozmente los marcadores biológicos de riesgo vascular y la realización de pruebas prospectivas controladas.

El papel de los AAF en la pérdida del embarazo es complejo. Las características específicas de los AAF y la presencia de otros factores que interactúan con los AAF pueden determinar críticamente la patogenicidad de estos autoanticuerpos (15).

Situaciones asociadas a los anticuerpos antifosfolípidos.

-  
- Artritis LES.  
- Exposición a fármacos: reumatoide.

- Clopromacina.
- Fenotiacinas.
- Procaïnamida.
- Antibióticos.

- Infecciones:

- Virales, incluido el SIDA.
- Bacterianas.
- Micóticas.

- Neoplasias.  
- Individuos aparentemente sanos.  
Tipos de trombosis en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos.

Tipo I: Trombosis venosa profunda en extremidades superiores e inferiores.

Trombosis en la vena cava inferior, hepática portal y renal.

Tipo II: Trombosis arterial incluyendo arterias coronarias, arterias periféricas y aorta.  
Tipo III: Trombosis vascular en la retina o el cerebro.  
Tipo IV: Combinación de los tipos anteriores.

Tratamiento en abortadoras con anticuerpos antifosfolípidos.

- Inmunosupresores:

- Prednisona.
- Azatioprina.
- Gammaglobulina intravenosa.

- Antiagregantes:

- Aspirina.
- Anticoagulantes:
  - Heparina.

- Eliminación del anticuerpo por:

-

- Plasmaféresis.

- Intercambio de plasma.
- Columnas de inmunoadsorción

Recientemente un grupo de trabajo internacional determinó los criterios de clasificación para Síndrome antifosfolípido definido, en los cuales se plantea al menos un criterio clínico que refiere a los eventos trombóticos y a la morbilidad en el embarazo y al menos un criterio de laboratorio donde se determinan los anticuerpos. Para su diagnóstico definitivo se requiere la presencia de apropiados hallazgos clínicos concomitantes con autoanticuerpos persistentemente elevados.

Existen dilemas como el aumento de estos anticuerpos en pacientes que han tenido un evento neurológico isquémico, (claves: el valor del anticuerpo, su persistencia y la hallazgos en la historia clínica, pero se reconoce que la trombosis recurrente es una manifestación obligada en el síndrome comentándose que el sitio del primer evento tiende a predecir posteriores eventos y recomendándose anticoagulación formal con warfarina de intermedia a alta intensidad (14).

En el Dx diferencial del síndrome se deben considerar todos aquellos estados hipercoagulables, primarios, (Ej: altos niveles del factor VIII, entre otros, del factor XI. O secundarios, (aumento del factor VIII por neoplasias, inflamación y embarazo entre otros), la hiperhomocysteinemia que por su elevación produce disfunción endotelial, altera el fenotipo antitrombótico vascular, autooxida lipoproteínas de baja densidad, actúa como mitógeno para las células del músculo liso vascular, activa las plaquetas y promueve la trombosis, la hemostasis específica de los lechos vasculares que explica la predilección de sitios para trombosis en determinadas patologías, (ej: a nivel de venas hepáticas, mesentéricas o portales en la hemoglobinuria paroxística nocturna, la presencia de trombosis venosa arterial de etiología no clara, trombosis en paciente menor de 50 años, eventos trombóticos recurrentes, pérdidas en segundo o tercer trimestre. (Muertes fetales, especialmente mujeres con historia de tres o más pérdidas debe ser pedidos estos anticuerpos), complicaciones del embarazo como preeclampsia, parto prematuro, oligohidramnios y retardo del crecimiento. El desorden puede aparecer asociado a LES o a otras enfermedades autoinmunes o puede presentarse solo.

Se han descrito casos del síndrome antifosfolípidos secundarios a neoplasias como manifestación paraneoplásica. Ej: Ca de ovario.

La presencia de mutaciones en factores de coagulación y en enzimas que participan en estos mecanismos, (gen del factor V, protombina G20210A y de la metilenotetrahidrofolato reductasa) se

han descrito asociados con los autoanticuerpos lo que confiere mayor susceptibilidad para eventos tromboticos en estos pacientes. Desde el punto de vista anatomato-patológico predomina una vasculopatía no inflamatoria con trombosis ulterior, aunque se ha descrito vasculitis como fenómeno subyacente en algunos casos incluso en pacientes nuestros lo cual es importante distinguir porque tiene implicaciones terapéuticas. La presencia de trombosis no es universal en todas las placentas y se han considerado casos en los que prevalece una disfunción trofoblástica (15)

Diagnóstico actual:

Criterios para la clasificación del síndrome antifosfolípido	
Criterios clínicos	
Trombosis vascular	Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa, o de pequeños vasos, que ocurran en cualquier tejido u órgano
Complicaciones del embarazo	Uno o más muertes no explicadas de fetos morfológicamente normales después de la semana 10 de gestación; o Uno o más nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales, antes de la semana 34 de gestación; o Tres o más abortos espontáneos consecutivos no explicados, antes de la semana 10 de gestación.
Criterios de laboratorio	
Anticuerpos anticardiolipina	Anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM presentes en niveles moderados o elevados en sangre en dos o más ocasiones, separados por al menos 6 semanas
Anticuerpos anticoagulantes lúpico	Anticuerpos anticoagulantes lúpico detectados en sangre en dos o más ocasiones separados por al menos 6 semanas, de acuerdo a las guías de la International Society on Thrombosis and Hemostasis

El diagnóstico definitivo de síndrome antifosfolípido requiere la presencia de al menos uno de los criterios clínicos y al menos uno de los criterios de laboratorio. No existen límites de intervalos entre los eventos clínicos y los hallazgos positivos en el laboratorio (16).

Tratamiento.

Se sigue considerando empírico por falta de estudios bien controlados con grandes números de pacientes, va a estar relacionado con los niveles de los anticuerpos, el tipo de evento trombotico y características propias del paciente. En el tratamiento del síndrome se ha evolucionado a través del tiempo creándose guías que se han cambiado con el conocimiento de la enfermedad, se sugirió inicialmente aspirina 75-100mg al día para pacientes asintomáticos con el anticoagulante o el anticuerpo, anticoagulación por tiempo corto con warfarina en casos de un solo episodio de trombosis y heparina en situaciones de riesgo, si había antecedentes de múltiples trombosis: aspirina y warfarina, y si se presentaba oclusión arterial: aspirina. La educación del paciente es necesaria para el éxito del tratamiento. El diagnóstico temprano es fundamental, y en el manejo agudo de la trombosis se requiere inmediata anticoagulación. En 1995 Khamashta y cols presentan una serie de 147 pacientes con el síndrome y los siguen durante seis años y demuestran claramente que la anticoagulación con warfarina de alta intensidad con un INR mayor de 3 con o sin asa 75mg al día era el tratamiento más efectivo. Al comparar el riesgo de sangrado por warfarina por año, (de 1 en 14 a 50) al de trombosis en pacientes con el síndrome no tratado de 1 a 3 a 5 por año la balanza se inclina claramente para la anticoagulación. Algunos invocan un INR de 2-3 con trombosis venosa profunda y reservan anticoagulación de INR de 3 a 4 para aquellos con trombosis venosa recurrente o trombosis arterial. Se ha dicho que los pacientes con fluctuaciones en su INR saben cuando ocurre por presentar manifestaciones neurológicas que

ellos reconocen. La anticoagulación oral con warfarina por tiempo indefinido es la terapia de elección, se considera que un INR de 3 a 4 es efectivo para lograr su prevención, a diferencia del usual de 2 a 2.5., aunque recientemente Douketis y cols plantea que la anticoagulación con warfarina a un INR de 2 a 2.5 también podría funcionar. El adicionar asa es debatido, quizás su principal beneficio está en la prevención de los ACV.

Si hay trombosis venosa cerebral algunos recomiendan anticoagulantes orales por tres meses en aquellos sin déficit de coagulación, por un año para aquellos que lo presentan y de por vida para aquellos que han tenido recurrencia (17).

Embarazo: En embarazo probablemente la combinación de heparina con bajas dosis de aspirina se ha impuesto más que la aspirina sola. El embarazo per se agrava la trombocitopenia, es la causa más común de pérdida fetal en el segundo trimestre del embarazo (50-75%). La pérdida previa es el más importante predictor pronóstico, independiente del isotipo del autoanticuerpo a pesar de que otros consideran que la presencia del anticoagulante lúpico es mejor predictor de eventos tromboticos, altos títulos de Ig G identifican embarazos a riesgo de complicaciones y de Ig M eventos tromboticos. Otros factores para enfermedad vascular deben ser reducidos o removidos, tratamiento de la hipertensión y la hipercolesterolemia es mandatoria y la suspensión del cigarrillo, al igual que el control de peso, la práctica de ejercicio y evitar medicamentos como el tamoxifen, el raloxifen y la TSH que aumentan el riesgo de eventos tromboticos. Algunos autores adicionan bajas dosis de asa en la profilaxis de la trombosis arterial, pero también se ha resaltado la presencia de aumento de sangrado, se piensa que un mecanismo de acción de la aspirina es modular la producción de interleukina-3, citoquina que durante el embarazo participa en el proceso de invasión trofoblástica y crecimiento, expansión y desarrollo de la placenta, el aumento de los leukotrienos inducido por la aspirina explica sus efectos estimulatorios sobre la IL-3. Algunos autores piensan que la aspirina no protege a los hombres para presencia de trombosis venosa profunda o TEP. En la mujer embarazada se reconoce que menos del 2% de las pacientes sanas tienen el anticuerpo y menos del 0.2% tienen éste a título alto, si los títulos en las primíparas son bajos el riesgo es del 6% a diferencia del 30% en aquellas con títulos mayores de 80 GPL unidades. En éstas se hace un seguimiento estrecho vigilando las cifras de plaquetas y controlando el crecimiento del feto, profilácticamente se puede utilizar aspirina a bajas dosis, que entre otros beneficios previene el retardo del crecimiento fetal y disminuye la presencia de preeclampsia, aunque esto último es discutible. La dosis de 75mg es adecuada, se ha informado su utilidad en la prevención de eventos tromboticos venosos y en la embarazada con el síndrome la monoterapia ha funcionado aunque para algunos no es superior a un buen seguimiento con monitoreo fetal estricto. A diferencia de la paciente con historia de pérdidas previas y anticuerpo positivo a título alto quien requiere tratamiento profiláctico y se utiliza asa de la 0 a la 12 semana, luego la heparina subcutánea 10 mil a 20 mil unidades dos veces al día de la semana 13 a la 32 y asa luego hasta el parto para llevar el PTT de 1 a 2.5 veces su valor<sup>109</sup>. El uso de glucocorticoides e inmunosupresores se recomienda en casos del síndrome asociado al LES y en la trombocitopenia severa. Si la dosis de prednisolona es mayor de 7.5mg, en el parto se pasa a hidrocortisona iv, si en la lactancia la dosis es mayor de 30mg se recuerda que puede suprimirse el eje hipotálamo hipófisis en la criatura. Otros recomiendan manejo sólo con heparina. Algunos han combinado la prednisolona con aspirina con resultados satisfactorios, pero la prednisolona se asocia con importantes efectos adversos como mayor riesgo de infección, preeclampsia, diabetes gestacional, osteomalacia y osteonecrosis; al igual que mayor incidencia de parto prematura por ruptura temprana de membranas además hay trabajos que revelan resultados benéficos similares pero con mayores complicaciones materno-fetales que si se administra aspirina con heparina solamente o aspirina sola, como los informes iniciales presentados por Branch et al en 8 pacientes embarazadas logrando reducir la pérdida fetal en un 37.5%.. El uso de este esquema en pacientes con autoanticuerpos y pérdidas fetales recurrentes reveló escasos beneficios e incremento en el riesgo de prematuridad en un estudio multicéntrico con 202 mujeres. Si el anticuerpo hallado es antifosfolípido se trata con anticoagulación y se reservan glucocorticoides e inmunosupresores para probablemente otro tipo de autoanticuerpos asociados. La anticoagulación debe ser sostenida por un tiempo largo. La pérdida fetal, (mujeres con dos pérdidas consecutivas de embarazos mayores de 10 semanas) mejora usando otro esquema con heparina 5 mil a 10 mil-20 mil, (se

inicia a las 5 ó 6 semanas, se suspende al momento del parto y se reinicia luego por 4 a 6 semanas. 10 mil unidades subcutáneas dos veces al día más aspirina 60-80 mg al día, logrando feto vivo en un 75%. La osteoporosis es un riesgo por la heparina, mas si se utiliza en el embarazo por más de cinco meses y se recomienda administrar concomitantemente calcio elemental y vitamina D3; se considera que los efectos sobre el hueso son reversibles. el monitoreo de esta terapia en pacientes embarazadas con aTTP en presencia del anticoagulante lúpico es inefectivo y deben seguirse midiendo niveles de antifactor Xa o usar heparinas de bajo peso molecular que no requieren monitoreo. Otros efectos de este esquema incluyen la presencia de trombocitopenia y trombosis como reacción idiosincrática. En el embarazo se debe seguir estrictamente a estas pacientes, con ultrasonido frecuente de doppler de arterias uterinas en la segunda mitad, (20 a 24 semanas) se reconocen la multiplicidad de complicaciones obstétricas en estos casos. El manejo multidisciplinario se impone, el 70% van a cesárea. Se recomienda a los obstetras seguir a aquellas pacientes embarazadas con historia personal o familiar de tromboembolismo, igualmente aquellas que han perdido su criatura en el segundo trimestre o que han presentado severa y recurrente preeclampsia. Se discute recientemente que aquellas mujeres con antecedente previo de un episodio tromboembólico venoso que se embarazan y tienen buena reserva cardiopulmonar no justificarían heparina durante el embarazo y el riesgo de complicaciones trombóticas es mínimo, pero si recomiendan en el postparto administrar warfarina por 4-6 semanas. El uso de glucocorticoides 20 a 60mg al día es debatido y se reserva para aquellos casos en que otras terapias han fallado, encontrando franca aplicación en aquellos casos del síndrome secundario a LES con proceso vasculítico inflamatorio subyacente donde se emplea a altas dosis (60mg/día), en casos de embarazos y no embarazadas. El síndrome antifosfolípido es asociado con aumento en el riesgo de muerte fetal y pérdida, una tercera parte de paciente con LES tienen S. Antifosfolípido y el riesgo de aborto es del 20 al 50%, los anticuerpos cruzan la placenta y promueven trombosis, por eso las pacientes lúpicas que se embarazan se deben solicitar antifosfolípidos los que ocasionalmente se positivizan sólo durante el embarazo. En el embarazo se han usado bajas dosis de aspirina, (algunos la recomiendan si el anticuerpo esta presente en bajas dosis hasta la semana 35 para permitir que el ductus del bebe cierre prednisolona y anticoagulación. La prednisolona sola es inefectiva, a pesar de describirse que puede disminuir los niveles de anticuerpos, pueden promover coagulación. El síndrome HELLP podría corresponder a un cuadro de coagulopatía que comparte vías comunes con el síndrome antifosfolípido y otros estados hipercoagulables primarios y como tal se debe enfocar, en ocasiones sólo responde a plasmaferesis. En las mujeres embarazadas con anticuerpo antifosfolípidos y bajo riesgo de trombosis la justificación de la anticoagulación es debatida abogando algunos por conducta expectante. Otro esquema incluye gamaglobulina humana en ciclos de 4 ó 5 días a razón de 0.4 mg/k mas asa, o 2gr/k en ciclos (18).

La heparina no fraccionada descubierta en 1916 por McLean está compuesta de glicosaminoglicanos con peso molecular de 3 a 30 mil ejerce su acción anticoagulante a través de la antitrombina aumentando mil veces su afinidad por el factor X activado y por la trombina al inducirle cambios conformacionales, inhibiéndola al estímulo del factor V y VIII, su unión a proteínas plasmáticas, macrofagos y endotelio vascular produce una farmacodinamia poco predecible y se neutraliza por el factor 4 plaquetario con la creación de anticuerpos que activan plaquetas y producen trombocitopenia en un 3% de los casos y trombosis venosa y arterial en algunos pacientes. Estos casos ocurren 5 a 15 días después de su inicio y ocasionalmente se manejan con warfarina, filtros de vena cava, danaparoides, defibrinogenantes como el ancrod. La actividad anticoagulante de las heparinas reside en su secuencia única pentasacárida que le permite distribuirse ampliamente y unirse mas ávidamente a la antitrombina III. La osteoporosis inducida por la heparina ocurre al utilizarse por tiempo prolongado y es más frecuente durante el embarazo, en un 30% hay importante disminución de la DMO con riesgo de fractura. Idealmente se administra en infusión iv continua precedida por una dosis de carga, la vía subcutánea funciona pero aumenta el riesgo de sangrado, 14%Vs 6% debe iniciarse con 5 mil unidades y al día administrar 30 mil, se controla con el aPTT o titulación de anti-factor Xa, tiempo de 1.5 a 2.5 es lo ideal, si en las primeras 24 horas hay rango subterapéutico el riesgo de recurrencias es quince veces mayor. Se administra por un tiempo corto, más o menos cinco días y luego se deja la warfarina. Un subgrupo de pacientes presenta resistencia a la heparina, (definida como la

necesidad de administrar más de 40 mil unidades al día), obedece a su unión con proteínas y se puede detectar midiendo antifactor Xa y se utilizan heparinas de bajo peso molecular, es más frecuentemente observado en enfermedades inflamatorias. El efecto secundario más común es el sangrado y depende de la dosis, del método de administración y de las condiciones intrínsecas del paciente. Es el anticoagulante de elección en el embarazo porque no cruza la placenta. (Dosis mayores de 20 mil unidades día por más de cinco meses conlleva riesgo de Osteoporosis) (18).

No debe recomendarse rutinariamente a todas las pacientes con el síndrome e historia de pérdida fetal y la aspirina sola puede ser insuficiente, los tratamientos son individuales y dependen de la experiencia del profesional. Esta complicación es menor en pacientes que reciben heparinas de bajo peso molecular (2.6%Vs 17%) (19).

Las heparinas de bajo peso molecular van de 4 a 6500 peso molecular, se producen de la depolimerización química o enzimática de las heparinas no fraccionadas y actúan al activar la antitrombina, neutralizan el factor Xa, tienen una biodisponibilidad uniforme que evita monitoreo, su vida media es más larga y causan menos sangrado (35-68%). Tienen mayor radio de actividad de antifactor Xa sobre antifactor IIa, (trombina) y son resistentes a la inhibición por las plaquetas activadas e inhiben el factor Xa localizado en la superficie plaquetaria. Su eficacia ha sido demostrada en la profilaxis y en el tratamiento de pacientes con tromboembolismo venoso<sup>138-143</sup> y combinado con asa en síndromes coronarios agudos. Existen por lo menos nueve agentes con propiedades distintas, (enoxaparina, ardeparin, renziparin, tinzaparin, dalteparin, logiparin, nadroparina, lomoparina, danaparoidesódico. En LES y el síndrome la experiencia se tiene con la enoxaparina y el dalteparin, con resultados satisfactorios y es probable que propiedades diferentes a las anticoagulantes como las antiinflamatorias y antiproliferativas y la capacidad para promover el desarrollo de vasos colaterales contribuyan a sus efectos benéficos. Probablemente sean anti trombóticas mas que anticoagulantes. Se ha utilizado con éxito en las primeras horas de pacientes con ACV isquémico, aunque últimamente se cuestiona para esta indicación y permite anticoagulación en caso de manera segura lo cual reduce costos de hospitalización. Las ventajas principales de estas heparinas es que son mas efectivas como anticoagulantes porque inactivan el Factor Xa unido a las plaquetas y resisten la inhibición del factor 4 plaquetario, causan menos sangrado por su menor efecto sobre las plaquetas, sobre la permeabilidad vascular y por su poca interferencia con la interacción entre plaquetas y vasos sanguíneos. Se pueden administrar dos veces al día o una vez al día, debiendo suspenderse 12 horas antes del parto. Algunos la recomiendan en el síndrome en aquellas mujeres con una o más pérdidas fetales en el segundo trimestre del embarazo o más de tres pérdidas en el primer trimestre. Esta terapia la suspenden en pacientes con pérdidas recurrentes de su embarazo en el primer trimestre si el estudio doppler de arterias uterinas es normal a las veinte semanas de gestación como preconiza la unidad materno fetal del hospital Saint Thomas de Londres, centro de referencia en Inglaterra<sup>30</sup>. Se ha considerado que esta terapia se asocia con mayor recurrencia del trombos en algunos casos lo cual es seguido utilizando venografías con el score de Marder<sup>143</sup>, pero recientemente se ha demostrado lo contrario con gran resolución de la trombosis, disminución de la recurrencia y gran seguridad terapéutica. El objetivo del tratamiento es prevenir el embolismo pulmonar, disminuir la recurrencia de la trombosis venosa profunda y su propagación, ítem que se consiguen con esta terapia. Recordamos que el 50% de los pacientes con trombosis venosa profunda a su ingreso presentan TEP silenciosos. El uso de heparinas de bajo peso molecular está ganando terreno, son seguras y tan efectivas como las heparinas no fraccionadas y en las mujeres embarazadas puede ser más eficaz con menores efectos secundarios, siendo su principal inconveniente su alto costo; (ejemplo: enoxaparina 40mg sc al día) su farmacocinesia cambia durante el embarazo resultando en una vida media mas corta y con mayor volumen de distribución. La anticoagulación debe continuarse por seis a doce semanas posparto para evitar trombosis puerperal. En la embarazada se requiere un agresivo cuidado obstétrico con monitoria frecuente del feto. Una desventaja es el costo, en Norte América son 10 a 20 veces más costosas que las heparinas no fraccionadas. Sin embargo en Europa han desplazado a las heparinas no fraccionadas en muchas situaciones clínicas incluyendo los síndromes coronarios, porque estudios costo-beneficios por disminuir la hospitalización y los controles de laboratorios podrían inclinarse hacia las LMWH. (Heparinas de bajo peso molecular).

Los anticoagulantes orales cumarínicos son antagonistas de la vitamina K e incluyen la warfarina y el acenocoumarol, rápidamente reducen la concentración de factores de coagulación sintetizados en el hígado como el factor II, V, VII y X y reduce también el factor VII y la proteína C en 24 a 48 horas por lo cual inicialmente inducen un estado procoagulable. Esto explica el porque debe administrarse con heparina concomitantemente por lo menos las primeras 72 horas hasta que el INR llegue al rango terapéutico. El control de anticoagulación se hace midiendo el PT, pero para evitar diferencias entre los reactivos usados se ha utilizado universalmente el INR. De acuerdo con la patología se sugieren diferentes rangos de anticoagulación, ejemplo uno de INR de 3.5 en pacientes con prótesis valvulares mecánicas o en aquellos con recurrencia de trombosis a pesar del tratamiento. Uno de los principales inconvenientes de estos fármacos es su frecuente interacción con otros medicamentos, como se ha descrito incluso con bolos de metilprednisolona y con múltiples AINES. Una complicación rara incluye la necrosis de la piel especialmente en pacientes con déficit de proteína S o C. (se evita no obviando la dosis de carga) y ocurre 3 a 8 días después de su inicio por trombosis de vasos pequeños. La intensidad de la anticoagulación es importante, un INR de 2 se asocia con un 4% de sangrado comparado con un 22% si se obtiene un INR de 2.5 a 4.5. La warfarina cruza la placenta y produce una embriopatía característica en el 2-4% de los casos, con alteraciones del SNC y sangrado. Se puede administrar bajo circunstancias específicas en embarazadas con prótesis valvulares mecánicas, o en las que recurran a pesar de la heparina, o las que tengan antecedentes de compromiso cerebrovascular o esta terapia este contraindicada. Se administra con mayor seguridad entre la semana 14 y 36, aunque esto es muy discutible, ya que en etapas tempranas del embarazo causa embriopatía y en etapas tardías aumenta el riesgo de sangrado fetal, (hemorragia intraventricular), señalando que los niveles de INR materno no predicen los niveles de anticoagulación en el feto. Se ha considerado que la warfarina podría tener un efecto antineoplásico y la incidencia de cáncer después de episodios tromboembólicos venosos en pacientes que la reciben se disminuye probablemente por actuar sobre el "factor coagulativo del cáncer", también se sabe que este medicamento no se excreta a través de la leche materna. Los inhibidores específicos de la trombina, como la hirudina, la bivalirudina (polipeptido), el argatroban, (inhibidor competitivo) completan el armamentario de la terapia antitrombótica, informándose resultados eficaces en la prevención de eventos tromboembólicos venosos al compararlos con heparinas de bajo peso molecular. La desirudina inactiva directamente la trombina unida a la fibrina, con la ventaja de no inducir trombocitopenia autoinmune y no requerir monitoreo, probablemente estos fármacos actúen mejor en el tratamiento de trombosis arteriales ricas en plaquetas como en los síndromes coronarios agudos (18).

Trombocitopenia: El manejo de la trombocitopenia se puede hacer con asa inicialmente por dos semanas, usualmente son leves, y crónicas, característica mas frecuente encontrada en pacientes con LES (mayores de 50 mil), ha demostrado utilidad igualmente en otras complicaciones del síndrome como la anemia y se considera que actúa disminuyendo la exposición de fosfolípidos cargados negativamente al inhibir la agregación plaquetaria, si no hay respuesta o las cifras son muy bajas se usan glucocorticoides, (0.5mg/kg de prednisona); ocasionalmente se ha requerido danazol y esplenectomía, (incluso laparoscópica). Vale la pena precisar que la presencia de trombocitopenia no protege de las manifestaciones trombóticas del síndrome. La presencia de trombocitopenia no modifica las políticas de tratamiento del síndrome, su manejo en ocasiones es similar a la PTI. Los glucocorticoides también se han reservado en presencia de AHA y síndrome de Evans o en manifestaciones neurológicas infrecuentes como la mielitis transversa producida por el síndrome.

La decisión de iniciar tratamiento debe reservarse para pacientes que tengan antecedentes de al menos 2 pérdidas fetales y no se recomienda tratar a pacientes con títulos de AFL sin estos antecedentes.

Una vez que se ha decidido iniciar el tratamiento, éste debe indicarse tan pronto se diagnostique el embarazo. Se discute hasta cuándo debe mantenerse éste.

La mayoría de los autores recomiendan que debe continuarse hasta 4 a 6 semanas posparto, ya que las pacientes están aún en estado de hipercoagulación en este período.

Es motivo de gran debate si deben tratarse o no las pacientes fuera del período gestacional. Hasta ahora el criterio más difundido es dar solamente dosis bajas de aspirina.

Para la "catástrofe antifosfolípídica" se han utilizado altas dosis de esteroides endovenosos, heparina, ciclofosfamida, inmunoglobulinas endovenosas y plasmaféresis, esta última al parecer con buenos resultados (20).



## **Planteamiento del problema**

El Lupus Eritematoso Sistémico y el síndrome anticuerpos antifosfolípidos son enfermedades autoinmunes multisistémicas que se presentan con frecuencia en mujeres jóvenes en edad reproductiva. Habitualmente no comprometen la fecundidad, pero si se asocian a un alto riesgo de morbilidad y mortalidad perinatal. Solo una de cada dos pacientes con LES y SAF tienen un recién nacido de término y de peso adecuado para la edad gestacional. Las causas de resultado perinatal adverso son ; aborto, muerte fetal, prematuridad y restricción de crecimiento intrauterino. Síndrome hipertensivo, compromiso renal, antecedentes previos de óbito así como asociación frecuente de ambas patologías que aumenta la posibilidad de complicaciones perinatales .

Por lo anterior se decidió llevar a cabo el presente estudio para evaluar los resultados perinatales de madres con alguna de estas patologías autoinmunes, solas o asociadas entre si, en la población del CMN 20 de noviembre de 10 años previos a la fecha.

## **Hipótesis**

El diagnóstico y tratamiento oportuno de las enfermedades autoinmunes que ocurren durante el embarazo; disminuyen la frecuencia de complicaciones perinatales y neonatales.

## **Objetivos**

Evaluar los resultados perinatales en nuestro primer grupo de pacientes con LES y SAF embarazadas.

Establecer ruta crítica de diagnóstico y manejo de estas pacientes.

## **Justificación**

Las enfermedades autoinmunes elevan la incidencia de morbimortalidad perinatal, que se manifiesta como pérdidas recurrentes del embarazo, asociación de patologías graves como son la preeclampsia – eclampsia, el síndrome de Hellp, nefropatías etc, que requieren atención de alta especialidad.

El diagnóstico y tratamiento oportuno de estas entidades, así como establecer rutas críticas de manejo nos permitirán identificar de manera precoz la presencia de estas complicaciones, disminuyendo la presencia de secuelas tanto maternas como fetales, y por lo tanto disminuir el costo institucional de atención de estas pacientes.

## **Metodología**

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal y observacional en pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico y anticuerpos antifosfolípidos y embarazo, en el servicio de Medicina Materno Fetal del hospital Centro Médico Nacional 20 de noviembre del ISSSTE en el periodo comprendido de octubre de 1996 a octubre de 2004, realizándose el estudio de los casos clínicos debidamente documentados en los expedientes clínicos.

## **Grupos de estudio**

Embarazadas con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico y/o síndrome anticuerpos antifosfolípidos pertenecientes al servicio de Medicina Materno Fetal del CMN 20 de noviembre en el periodo comprendido del año 1996 al 2005

## **Criterios de inclusión.**

Pacientes con diagnóstico documentado de LES y SAF embarazadas que hayan sido manejadas en el servicio de medicina materno fetal del CMN 20 de noviembre.  
pacientes en quienes se documentó el diagnóstico y se haya resuelto el embarazo en el servicio de medicina materno fetal.

## **Criterios de exclusión**

Expediente clínico incompleto

## **Criterios de eliminación**

Pacientes que no resolvieron su embarazo en el hospital

## RESULTADOS:

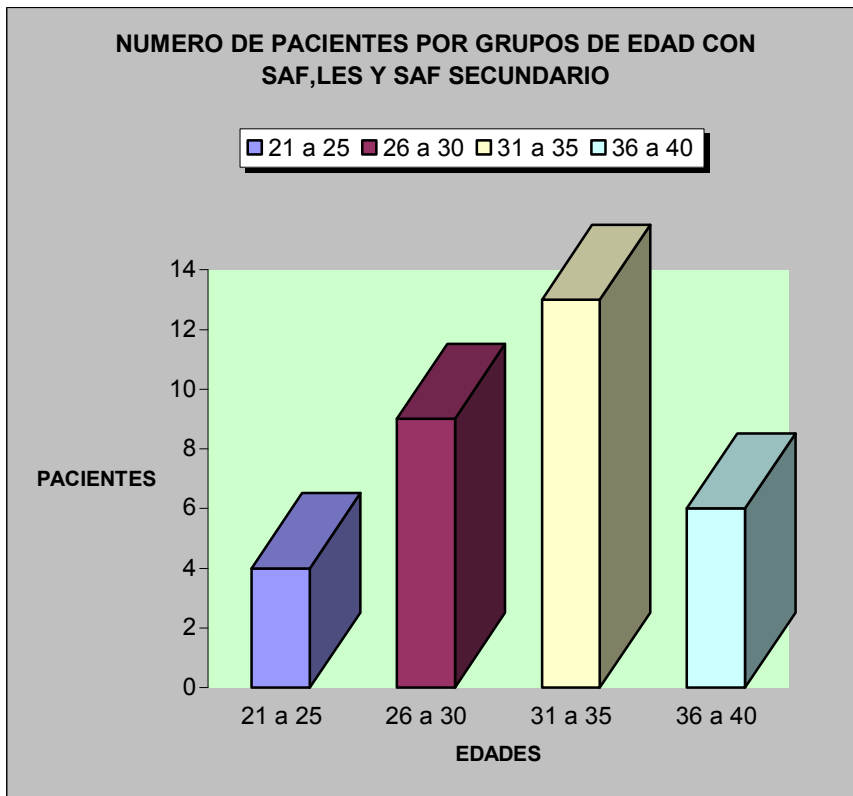
Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, transversal y observacional en pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematosos Sistemico, Síndrome Anticuerpos Antifosfolipidos y embarazo. Se revisaron 32 expedientes clínicos bien documentados, en el servicio de Medicina Materno Fetal del Hospital Centro Medico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE en el periodo comprendido de enero de 1996 a diciembre 2004, encontrándose los siguientes resultados.

Se revisaron exhaustivamente el 100% de los expedientes clínicos (32).

La incidencia encontrada fue del 3.4% para los tres grupos de enfermedades. ( LES, SAF Y SAF secundario. )

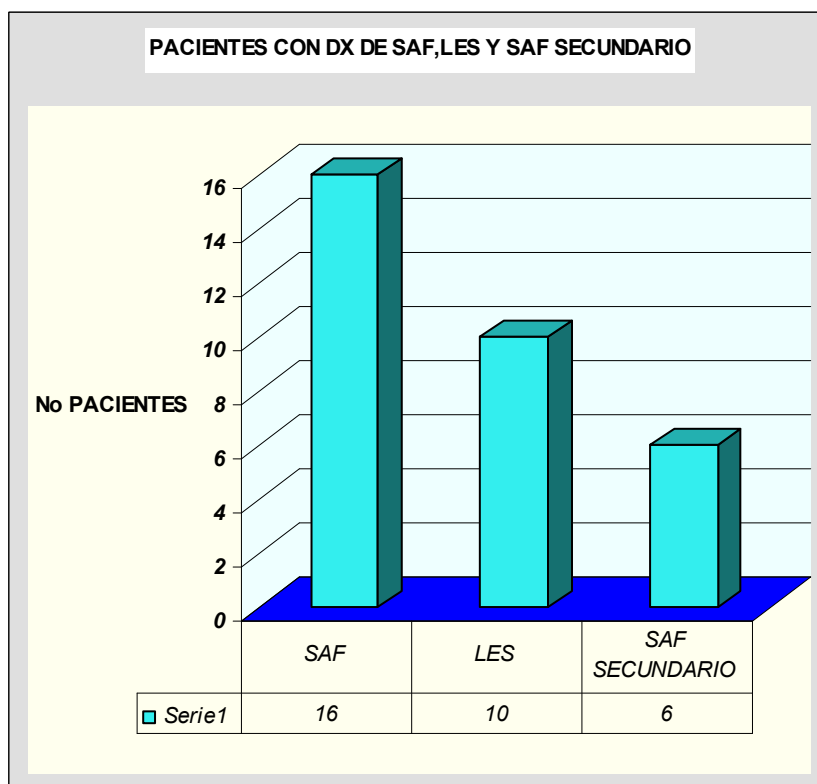
La edad promedio de pacientes con diagnostico de LES, SAF, SAF secundario y embarazo fue de 31.28 años (rango de 24 a 38 años), observándose la mayor frecuencia en el grupo de edad de 31 a 35 años con 13 pacientes (40%), y la menor frecuencia en el grupo de edad de los 21 a los 25 años con 4 pacientes (12%), Para el resto de los grupo etarios se encontró de 26 a 30 años 9 pacientes (28%), de 36 a 40 años 6 pacientes (18%). **Grafica 1**

**Grafica 1**



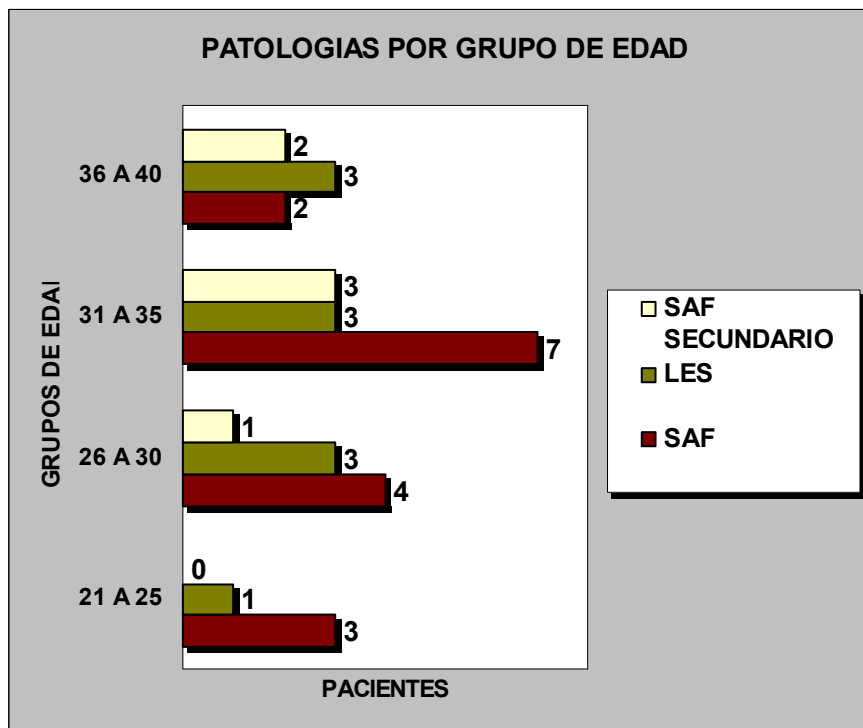
En lo referente al diagnostico de SAF , LES Y SAF secundario y embarazo, se encontraron 16 pacientes con SAF (50%), 10 pacientes con LES (31%), Y 6 pacientes con SAF secundario (18%).  
**Grafica 2.**

**Grafica 2**



Por grupo de edad, de 21 a 25 años con SAF 3 pacientes con LES 1 y con SAF secundario no se encontraron, de 26 a 30 años SAF 4 pacientes, LES 3 pacientes y SAF secundario 1, de 31 a 35 años SAF 7, LES 3 y SAF secundario 3 y de 36 a 40 años 2 con SAF, 3 con LES y 2 con SAF secundario .**Grafica 3.**

**Grafica 3**

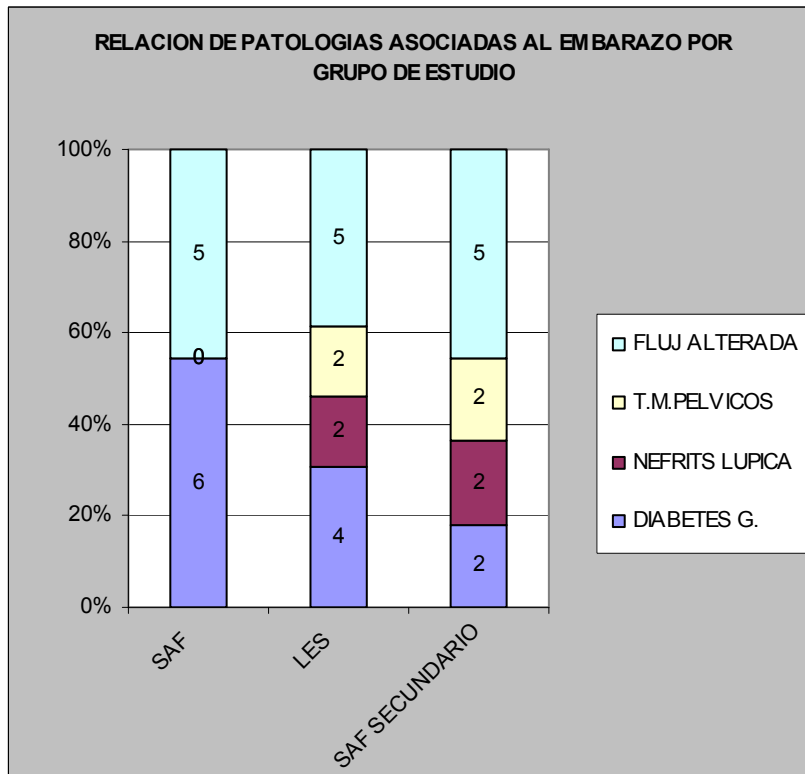


En las semanas de gestación de ingreso al servicio de Medicina Materno Fetal fue en promedio de 16.4 semanas , con rango de 7,5 a 35.3 semanas de gestación.

Años del padecimiento SAF, LES Y SAF secundario al momento de su ingreso al servicio fue en promedio de 2.5 años, rango de 5 años a 6 meses, diagnosticandose 10 pacientes durante el embarazo (31%), encontrando que 27 pacientes (84%) se encontraban con más de 6 meses de su patología inactiva y solo 5 (16%) se embarazaron con el padecimiento activo de los cuales 2 fueron con diagnostico de LES y 2 con SAF secundario y solo 1 con SAF primario. Numero de consultas en promedio fue de 11.5 , rango de 1 a 21.

Los diagnósticos que se asociaron con las patologías estudiadas fueron nefropatía lúpica en 4 pacientes (12%), preeclampsia 9 (28%) Diabetes gestacional 12 (37%), intolerancia a los carbohidratos 1 (0.03%) Vasculopatía cerebral 1 (0.03%), poli- neuropatía 3 (0.09%), trombocitopenia 3 (0.09%), Incompetencia ístmico cervical 1 (0.03%), flujometria alterada 16 (50%) trombosis venosa miembros pelvicos 2 (0.02%) Desprendimiento prematuro de placenta normoinsera 2 (0.02%), oligohidramnios 1 (0.03%) aborto 1 (0.03%) 6 eclampsia 1 (0.03%). Encontrándose la mayor asociación con flujometria alterada con 16 pacientes , diabetes gestacional con 12 pacientes y preeclampsia en 9 pacientes. De las tres patologías que más se asociaron a las entidades en estudio , en las pacientes con diagnostico de SAF primario se encontró diabetes gestacional en 4 pacientes (25%), flujometria alterada en 7 (43%) y preeclampsia en 4 (25%), en el grupo de pacientes con LES 6 (60%) desarrollaron diabetes gestacional, 6 (60%) flujometria alterada y 4 (40%) preeclampsia y en el ultimo grupo de SAF secundario se observo que 2 (33%) presentaron diabetes gestacional, 3 (50%) flujometria alterada y 1 (16%) preeclampsia. **Grafica 4.**

**Grafica 4.**

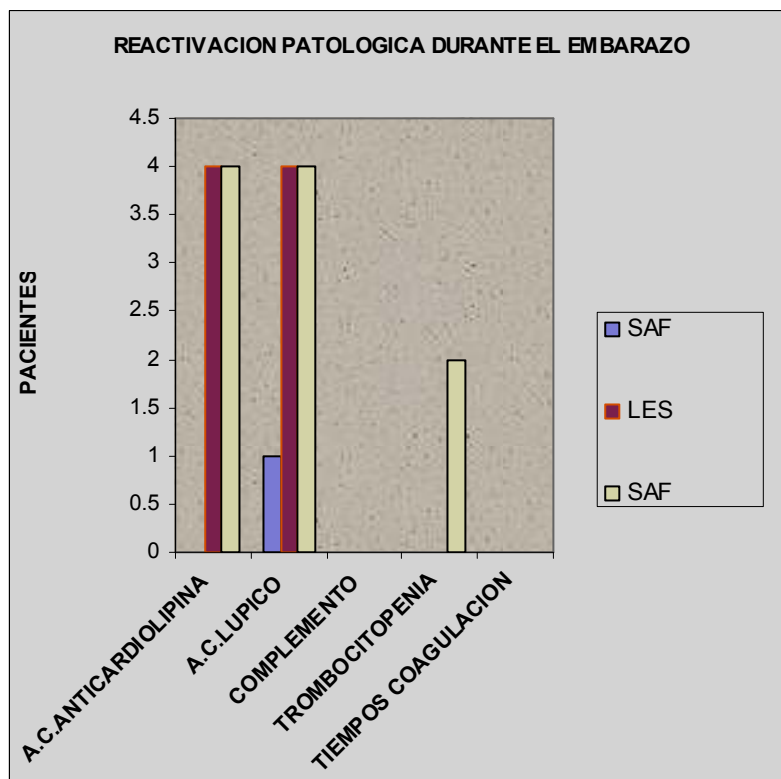


Dentro de los antecedentes de gestas previas al momento del embarazo, se observó que en el grupo de SAF contaban con historia de abortos en 10 pacientes (62%), en las pacientes con LES ninguna presentó antecedente de aborto (0%) y en el grupo de SAF secundario 6 pacientes (100%) tenía el antecedente.

El control ultrasonográfico fue en promedio de 3.9 ultrasonidos por paciente con rango de 1 a 8.

Los exámenes de laboratorio durante el embarazo que revelaron actividad patológica fueron llevados a cabo con determinaciones de anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico, sistema de complemento, plaquetas y tiempos de coagulación, reportándose los siguientes hallazgos. En el grupo de pacientes con SAF primario se encontró que de las 16 pacientes estudiadas solo en una de ellas se reportó anticoagulante lúpico positivo (6%), en el grupo de LES 4 pacientes presentaron anticoagulante lúpico positivo, anticuerpos anticardiolipinas positivos (40%) y en el grupo de SAF secundario 4 pacientes reportaron anticoagulante lúpico, anticardiolipinas positivas (66%) y 2 pacientes del mismo grupo trombocitopenia (33%). **Grafica 5.**

**Grafica 5**



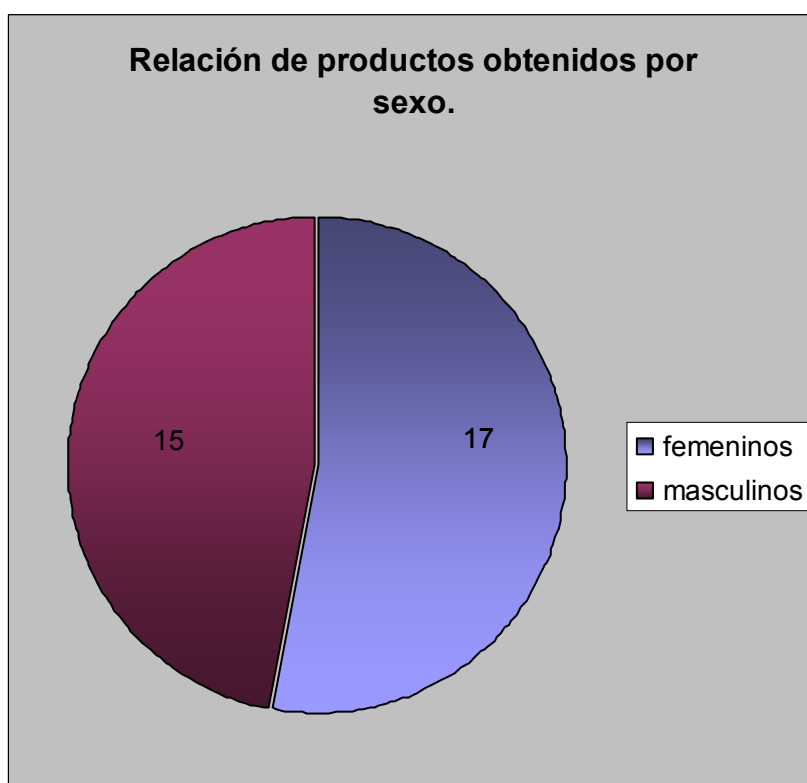


Refiriéndonos a los resultados obtenidos a reactivación de las patologías durante el embarazo se reporto que en el 34% de las pacientes se detecto actividad de la enfermedad, en el grupo de SAF 1 pacientes (0.6%) en el grupo de LES 4 pacientes (40%) y en el grupo de SAF secundario 6 pacientes (100%).

En las semanas de termino del embarazo fue en promedio de 33.4 SDG, con un rango de 16 a 40 SDG, en el grupo de pacientes con SAF el promedio fue de 35,5 SDG, en el grupo de LES fue de 31.3 SDG y SAF secundario de 30.5 SDG.

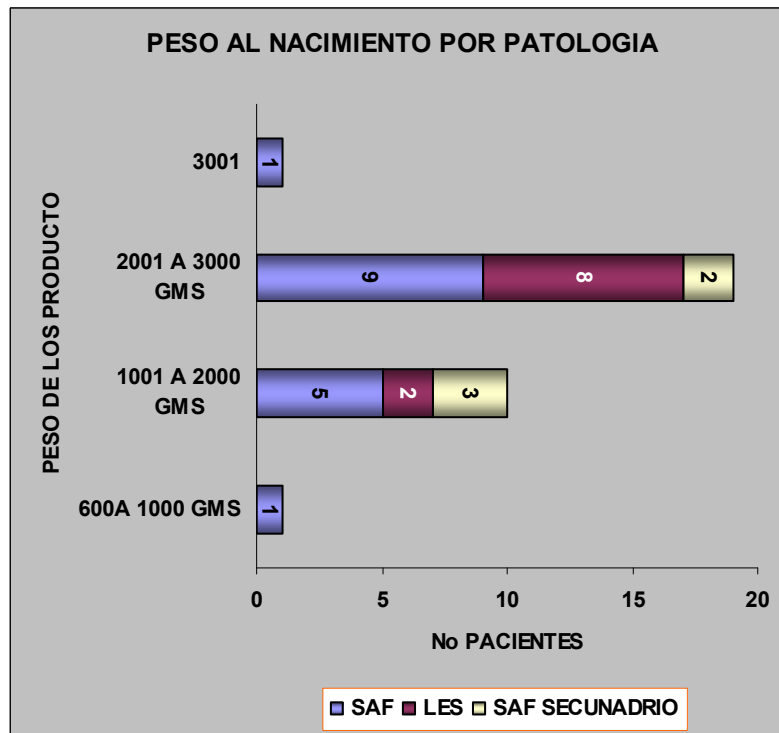
El sexo de los productos de la gestación fue 17 femeninos (53%) y 15 masculinos (47%). **Grafica 6**

**Grafica 6**



El peso final de los productos fue en promedio de 2054 gramos, en el grupo de SAF fue de 2231gms, en el grupo de LES fue de 1841 gms y el de SAF secundario fue de 1918 gramos reportandose los pesos más bajos en este grupo de pacientes. De 600 a 1000 gramos en el grupo de SAF se obtuvo 1 neonato, en el grupo de LES ninguno y en el grupo de SAF secundario ninguno, de 1001 a 2000 gramos en el grupo de SAF se encontró 5 neonatos, en el grupo de LES 2, y en el grupo de SAF secundario 3, de 2001 a 3000 gramos, en el grupo de SAF 9, en el de LES 8 y en el de SAF secundario 2, y en más de 3001 gramos solo en el grupo de SAF primario se reportó un caso. **Grafica 7**

**Grafica 7**



En las semanas de terminación del embarazo se reporto prematuridad en 75% de las pacientes de los tres grupos, en el de LES 8 recién nacidos se obtuvieron prematuros (80%), en el grupo de SAF 10 neonatos (62%) y en el grupo de SAF secundario se reporto productos prematuros en 6 casos (100%).

Reporte de la calificación de Apgar al minuto y los cinco minutos. Para el grupo de SAAF calificación 9/9 en 2 pacientes (12%), 8/9 en 9 pacientes (56%), 7/9 en 3 pacientes (18%), 5/7 en 1 paciente (6%), 0/0 en 1 paciente (6%), en el grupo de LES 8/9 en 5 pacientes (50%) , 7/9 en 3 pacientes (30%) y 7/8 en 2 pacientes (20%), el grupo de SAF secundario 8/9 en 4 pacientes (80%) y en este mismo grupo se reporto un aborto del 2do trimestre. **Grafica 8.**

## DISCUSION

Las enfermedades autoinmunes que se asocian al embarazo son por definición, un evento de alto riesgo tanto por la elevada frecuencia de resultados adversos, como por el riesgo potencial para la madre, así como por los resultados perinatales.

La incidencia que se reporta de estas patologías en la literatura es baja, alrededor del 4% , En nuestro servicio se encontró de 3.6% equivalente a la reportada en otras revisiones bibliograficas.

La edad reproductiva es la más afectada por este grupo de patologías, en el estudio encontramos que la edad de presentación para los tres grupos fue en el rango de 24 a 38 años, con una frecuencia mayor en el grupo de edad de 31 a 35 años, similar a lo reportado en la literatura.

Las enfermedades autoinmunes que se asocian y más se han estudiado en el embarazo son LES, SAF Y SAF secundario, por su alto potencial de causar infertilidad o alteraciones en el desarrollo del embarazo, o en casos más graves la muerte materna o fetal. En el estudio se reporto el SAF como enfermedad que se asocio más al embarazo y en menor frecuencia el SAF secundario, similar a lo reportado en estudios previos.

El inicio temprano del control prenatal en las pacientes afectadas por enfermedades inmunologicas y embarazadas se refleja en mejores resultados para el binomio, según lo reportado en la literatura. Nosotros encontramos que para los tres grupos el inicio del control prenatal se llevo a cabo en promedio a la semana 16.4 de gestación, rango de 7.5 a 35.3 , correspondiendo a lo citado en la bibliografía.

Los diagnósticos que se asociaron a las patologías estudiadas, fueron diabetes gestacional, nefritis lupica, trombosis de miembros pélvicos y flujometria alterada entre las mas frecuentes, correspondiéndo a lo citado en la bibliografía que reporta alteraciones durante el embarazo de tipo trombotico en la generalidad de los vasos.

Dentro de los antecedentes previos al embarazo se encontró historia de abortos en el 80% de las pacientes, observándose más afectado el grupo de pacientes con SAF secundario que se presento en el 100% de ellas, similar a lo encontrado en la literatura en que se reporta una fuerte asociación de aborto y enfermedades autoinmunes.

Los exámenes de laboratorio con los cuales se llevo control de actividad de la enfermedad durante el embarazo son anticoagulante lupico, anticuerpo anticardiolipina, complemento, plaquetas y tiempos de coagulación, encontrándose al menos uno de estos positivo en el grupo de SAF secundario, en la bibliografía se reporta que las pacientes con SAF secundario tienden a presentar mayores periodos de reactivación durante el embarazo similar a lo reportado en el estudio.

La reactivación de la enfermedad durante el embarazo se reporta a razón del 40% en la literatura anglosajona, en el estudio se encontró un 34% de pacientes que se presento actividad de la enfermedad durante el embarazo similar a la descrita anteriormente.

En las semanas de gestación del término del embarazo fue en promedio de 33.4 rango de 16 a 40 semanas, encontrándose la mayor frecuencia de prematurez en el grupo de SAF secundario y la menor frecuencia en el grupo de SAF. La literatura reporta la asociación de prematurez en los tres grupos de estudios, presentándose con mayor frecuencia en las pacientes que asocian más factores de riesgo, en este caso SAF secundario.

La obtención de productos prematuros en este tipo de pacientes se reporta alrededor del 50% en la bibliografía internacional, en nuestro grupo de estudio se reporto del 75% por arriba de lo descrito en la literatura.

El peso final reportado fue en promedio de 2054 gms, encontrándose los pesos más altos en el grupo de SAF y los más bajos en el de SAF secundario. Estudios previos reportan esta relación de SAF secundario y pesos bajos al nacimiento.

Las calificaciones de Apgar al minuto y los cinco minutos fueron mejores para el grupo de SAF y más bajas para el grupo de SAF secundario. La literatura reporta calificaciones de Apgar bajas para cualquiera de los grupos de nuestro estudio, sin embargo se cita que no depende tanto de la patología si no de otros factores que condicionen esta baja calificación como por ejemplo, inicio del embarazo con patología activa, por lo menos más de seis meses de inactividad de la patología, por citar algunas.

El tratamiento que se llevo a cabo fue básicamente con tres medicamentos aspirina, prednisona y heparina de bajo peso molecular , para el grupo de SAF se utilizaros los tres medicamentos en 20% de las pacientes, en el grupo de LES en 40% de las pacientes y en grupo de SAF secundario en el 100% de las pacientes. En la literatura se recomienda en uso de monoterapias, pero esta indicado el uso de dos o tres medicamentos incluso de citotoxicos en caso de reactivación o complicación de la paciente individualizando cada caso, similar a lo encontrado en el estudio.

La resolución del embarazo se llevo en 99% vía cesárea, solo 1 paciente se resolvió vía de la eutocia. La bibliografía cita que la resolución del embarazo no depende de la patología directamente, sino de las condiciones obstetricas de la pacientes.

Los estudios de patología de las placentas se llevo en el 100% de los casos reportándose, como normal, calcificaciones y vasos trombosados, en los tres grupos se presento trombosis de vasos pero principalmente en el 100% de las pacientes del grupo de SAF secundario se encontró este problema, coincidiendo con lo descrito en la literatura internacional que reporta que uno de los problemas que se presentan en estas patologías es la trombosis de los vasos placentarios.

La evolución de los neonatos en el grupo de SAF el 100% sin complicaciones, el caso de LES se presento una defunción por prematurez, y en el caso de SAF secundario también se presento una defunción por sepsis. En la literatura se reporta una baja mortalidad siempre y cuando se llevo un manejo adecuado de la paciente, como se presento en este estudio.

Finalmente en el estado actual de las pacientes es estable, no se ha presentado alguna defunción al momento de realizado el estudio.

## CONCLUSIONES

Las enfermedades autoinmunes asociadas al embarazo son entidades que afectan la evolución de este, siendo necesario realizar diagnósticos y tratamientos oportunos, un inicio de control prenatal lo más temprano posible se refleja en restados positivos para el binomio.

Nosotros concluimos en este estudio.

Que la incidencia reportada es similar a la encontrada en la bibliografía internacional.

La edad en donde más se reportaron los casos fue en la edad reproductiva.

De las enfermedades asociadas al embarazo la que se reporto en más casos fue el SAF.

El inicio del control prenatal fue temprano reflejando mejores resultados para el binomio.

Los diagnósticos que se asociaron más fueron en orden de frecuencia flujometría alterada, diabetes gestacional.

Dentro de los antecedentes obstetricos encontrados previos al embarazo se reporto una alta frecuencia de abortos en el 100% de los casos.

Los exámenes de laboratorio con los que se llevo control en base a la reactivación de la enfermedad, fueron básicamente determinaciones de anticuerpos antifosfolipidos, complemento, trombocitopenia, obteniendo un manejo efectivo de reactivación en el embarazo.

La frecuencia de reactivación de la enfermedad oscilo alrededor del 35%, lo esperado para este tipo de patologías.

El Apgar obtenido en los tres grupos de edad en general se reporto con buenas calificaciones, encontrándose como era esperado las más bajas en el grupo de SAF secundario.

El tratamiento llevado a cabo en los tres grupos de pacientes se llevo con monoterapia en algunos casos, en otros se necesito la adición de dos y de tres medicamentos según lo ameritaba las complicaciones que se fueron presentando en cada paciente, en general se obtuvieron buenos resultados en los tres grupos.

La resolución del embarazo se llevo básicamente por vía cesárea, solo en un caso se resolvió por eutocia, esto no dependió de la patología de base, se tuvo en cuenta los antecedentes obstetricos de cada pacientes para tomar la decision.

Los resultados de estudio de patología de las placentas reporto en el 100% de los casos problemas de trombosis en menor o mayor grado en los tres grupos, correspondiendo con la literatura que reporta problemas tromboticos a nivel circulatorio.

La evolución de los neonatos en el grupo de estudio fue en el 100% satisfactorio al momento de ser dados de alta del servicio de neonatología.

El estado actual de las pacientes en el servicio de reumatología se reporta como estable, reportándose complicaciones propias de las enfermedades de base como nefritis lupica, lupus dermico, transplante renal, 6 de las 32 pacientes estudiadas no continuaron su manejo en este hospital en un promedio de 2 años posterior a la resolucion del embarazo.

Todos los resultados obtenidos en el estudio son similares a los reportados en la literatura internacional.

El control de estas pacientes debe ser frecuente, por un equipo médico multidisciplinario, con apoyo de laboratorio y de evaluación ecografica Doppler seriada en caso de RCIU , individualizando el tratamiento para cada una de las pacientes,.

## BIBLIOGRAFIA

1. Jameson sc, Bevan MJ, T cell selection Can Opin Immunol; 1999, 18:2114.
2. Harrison "Manual de Medicina Interna" Tomoll, cap. Enfermedades Autoinmunes.
3. Lockshin, M: Pregnancy does not cause systemic lupus erythematosus to worsen. Arthritis Rheum 1989;32: 665-70.
4. Boumpas DT, fessler BJ, Austin HA, et al: Systemic Lupus erythematosus: Emerging concepts. Ann Intern Med. 123;42-53 1995.
5. Kamashta MA, Hughes GRV, Pregnancy in systemic lupus erythematosus, Curr Opin Rheumatology 1996;8:424-9.
6. Kaufman RL, Kitridou RC. Pregnancy in mixed connective tissue disease; comparison with systemic lupus erythematosus. J. Rheumatol 1982;9:549-55.
7. Harrington RA, Ohman EM, Sigmon KN, et al, Intensity of inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor differs among disease states. Circulation 1995;92 (supp I):I-448-1-449.
8. Carmona F: Obstetrical outcome of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. A study of 60 cases. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1999; 83: 137-42.
9. Rothfield N. Clinical features of systemic lupus erythematosus. En: Kelley. Textbook of Rheumatology. Philadelphia: Saunders, 1981;1106-33.
10. Petri M, Albritton J. Fetal outcome of lupus pregnancy; a retrospective case-control study of the Hopkins Lupus Cohort, J Rheumatol, 20: 650-656 1993.
11. Khamashta MA, Hughes GRV. Antiphospholipid syndrome: A common cause of Thrombosis. BMJ 1993;307:883-4.
12. Keswani SC, Chauhan N. Antiphospholipid syndrome. J R Soc Med. 2002;95:336-3342.
13. Roubey RA, Eisenberg RA, Harper MF, Winfield JB: Anticardiolipin autoantibodies recognize beta 2 glycoprotein I in the absence of phospholipids importance of Ag density and bivalent binding. J Immunol 1995 Jan 15; 154 (2): 854-60
14. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. N.Engl J Med 2002; 346: 752-763.
15. Arnout J, Vermeylen J, Current status and implications of autoimmune antiphospholipid antibodies in relation to thrombotic diseases. J Thromb Haemost 2003;1:931-942.
16. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al, The antiphospholipid syndrome: history, definition, classification, and differential diagnosis, In: Asherson RA, 2003; 1996- 2000.
17. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Muji F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes RVG, The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. N Eng J Med 1995;332:993-7.

18. Erkan D, Merrill J, Yusulf Y, Samaritano L, et al. High thrombosis rate after fetal loss in a Rigby FB, Nolan TE. Coagulopatías hereditarias en el embarazo. *Clín Obstét y Ginecol* 1995; 3:475-490.
19. Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest Supplement* 2001; 119(1):122S-142.
20. Barbour LA. Current concepts of anticoagulation therapy in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24:499-510.